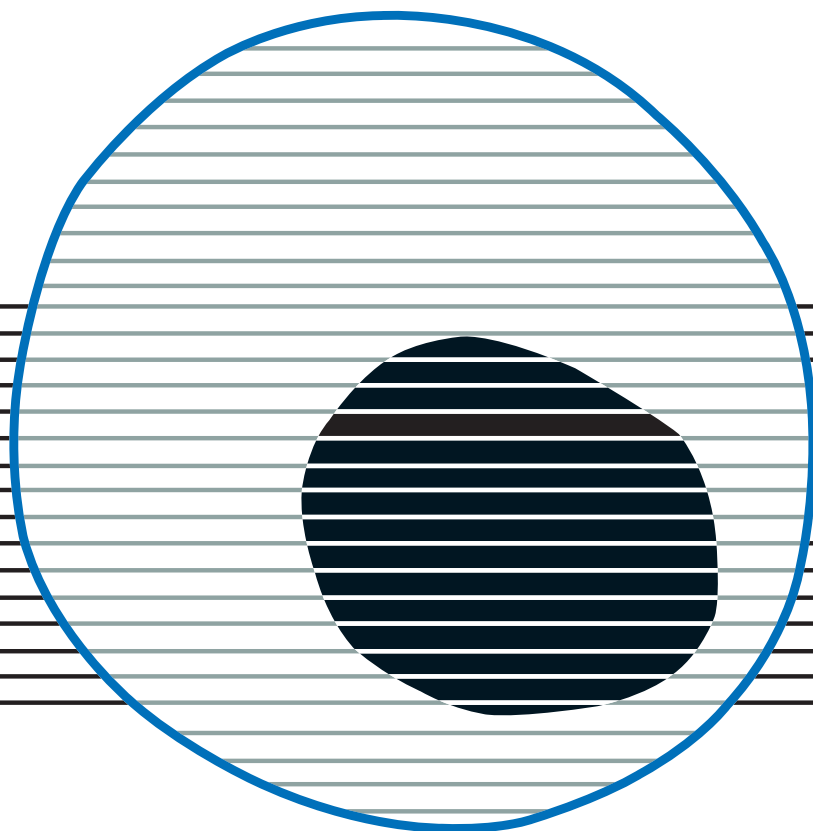


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE VEJIGA I

VOL. 33. NÚM. 4, 2019



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

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

© Copyright 2019. ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

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

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

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 33

NÚM. 4

Epidemiología y factores pronósticos en cáncer de vejiga A. González del Alba Baamonde, B. de la Puente Orteu	155
Manejo del paciente con cistoscopia normal pero con marcadores o citología sospechosa F. Pisano, O. Rodríguez, J. Calderón, A. Sánchez Puy, S. Fontanet, A. Breda, J. Palou	165
Aproximación multidisciplinar e integral del cáncer de vejiga A. Font, V. Ruiz de Porras, J. C. Pardo	171
Cistectomía radical en cáncer de vejiga R. Vives Dilme, M. I. Galante Romo, J. Moreno Sierra	179
Tratamiento conservador del cáncer de vejiga J. R. Pastor Peidro, J. López Torrecilla	186

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 33

No. 4

Epidemiology and prognostic factors of bladder cancer A. González del Alba Baamonde, B. de la Puente Orteu	155
Management of patients with negative cystoscopy but positive cytology or urine markers F. Pisano, O. Rodríguez, J. Calderón, A. Sánchez Puy, S. Fontanet, A. Breda, J. Palou	165
Multidisciplinary and comprehensive approach in bladder cancer A. Font, V. Ruiz de Porras, J. C. Pardo	171
Radical cystectomy in bladder cancer R. Vives Dilme, M. I. Galante Romo, J. Moreno Sierra	179
Organ preservation treatment in bladder cancer J. R. Pastor Peidro, J. López Torrecilla	186

Epidemiología y factores pronósticos en cáncer de vejiga

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

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

RESUMEN

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

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

EPIDEMIOLOGÍA

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FACTORES DE RIESGO

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

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



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

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

TABACO

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

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

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

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

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

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

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

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

EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS OCUPACIONALES

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

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

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

FACTORES DE LA DIETA

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

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

INFECCIONES

Cistitis crónica

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

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

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

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

Esquistosomiasis vesical

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

ENFERMEDADES Y FÁRMACOS

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

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

Tiazolidinedionas

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

Ciclofosfamida

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

AINE

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

IATROGÉNICOS

Radioterapia

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

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

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE VEJIGA

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enfermedad no infiltrante (CVNMI)

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

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

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

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

Enfermedad infiltrante (CVMI)

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

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

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

FACTORES PRONÓSTICOS VALIDADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA

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

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

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

FACTORES BIOLÓGICOS/MOLECULARES

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

1. Proteínas reguladoras del ciclo celular

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

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

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

2. Antígenos de proliferación

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

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

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

3. Moléculas de adhesión celular

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

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

4. Oncogenes

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

- *Her-2/neu* es el producto del oncogén c-erb-B2 y también se encuentra sobreexpresado frecuentemente en cáncer de vejiga. Existe en algunos estudios correlación entre su sobreexpresión y un peor pronóstico (60).
- *FGFR* (*receptor del factor de crecimiento de fibroblastos*): es un factor clave en la señalización celular y la regulación de la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación celular. Diversas alteraciones genéticas se han descrito en FGFR2 o FGFR3 en carcinoma urotelial, especialmente en subtipo luminal. Estas alteraciones estarán presentes en un 20% de carcinomas transicionales de vejiga avanzados y en un 37% de tumores de vías urinarias. Un estudio reciente demuestra el papel predictor de estas alteraciones en base a los resultados de eficacia obtenidos con un fármaco (Erdafitinib) dirigido a esta diana en pacientes refractarios a platino que presentan alteraciones moleculares en esta vía (61).
- *c-H-ras* es un oncogén que parece estar implicado en el desarrollo y progresión del cáncer de vejiga.
- La sobreexpresión de *c-myc* es también frecuente en cáncer de vejiga y se asocia a tumores de alto grado al inicio aunque en una amplia serie de pacientes no se demostró un efecto pronóstico independiente de ese factor (62).

5. Angiogénesis

- *VEGF* (factor de crecimiento endotelial) es el principal mediador de la angiogénesis tumoral. Se encuentran niveles elevados en la orina de los pacientes con tumor vesical y se relaciona con el grado tumoral y con la probabilidad de recidiva tumoral. Se ha observado una mayor expresión de ARNm en los tumores superficiales que en los infiltrantes (63).

6. Genes reparadores del daño DNA

- *ERCC1* y *ERCC2*. El gen *ERCC1* está involucrado en la reparación del ADN y puede estar relacionado con la resistencia a la quimioterapia con agentes alquilantes. En un estudio español de 57 pacientes con cáncer de vejiga avanzado que fueron tratados con un régimen de quimioterapia basado en platino, la mediana de supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con niveles bajos de *ERCC1* (25 meses vs. 15 meses en aquellos con alta expresión de *ERCC1*) (64). Nuevos datos en neoadyuvancia han demostrado que mutaciones en el gen *ERCC2* y en otros genes de reparación del ADN podrían predecir la respuesta a la quimioterapia en platino (65).

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

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

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

58. Imao T, Koshida K, Endo Y, et al. Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:692-6.
59. Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol* 1994;101:166-76.
60. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer* 2002;102:514-8.
61. Loriot Y, Nechi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
62. Lipponen PK. Expression of c-myc protein is related to cell proliferation and expression of growth factor receptors in transitional cell bladder cancer. *J Pathol* 1995;175:203-10.
63. O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, et al. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1995;55:510-3.
64. Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522.
65. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140.
66. Kamoun A, de Reyneis A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Available from: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-metastatic-bladder-cancer

Manejo del paciente con cistoscopia normal pero con marcadores o citología sospechosa

F. PISANO, O. RODRÍGUEZ, J. CALDERÓN, A. SÁNCHEZ PUY, S. FONTANET, A. BREDÁ, J. PALOU

Departamento de Urología. Fundació Puigvert. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de vejiga generalmente se evalúa mediante el examen del tejido extraído de la vejiga, ya sea mediante cirugía o mediante biopsia; sin embargo, los oligoelementos en la orina, conocidos como biomarcadores, también pueden proporcionar informaciones sobre el diagnóstico. El desafío surge cuando los dos métodos no están de acuerdo: la muestra de tejido es positiva para cáncer, pero el biomarcador es negativo o al revés.

La citología urinaria aún representa un complemento esencial en el seguimiento del TVNMI.

Pacientes con citología positiva durante su seguimiento deben ser evaluados cuidadosamente con una cistoscopia y biopsias aleatorias múltiples de la vejiga.

En el futuro, un alto valor predictivo negativo de los biomarcadores podría usarse en pacientes que no requieran un seguimiento mediante la cistoscopia. Respecto a esto, los biomarcadores urinarios requieren un desarrollo adicional, para poder aceptar su uso sin requerir asociarlos a otra prueba diagnóstica habitual.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de vejiga. Citología urinaria. Biomarcadores. Cistoscopia.

INTRODUCCIÓN

Entre los tumores genitourinarios, el tumor urotelial de vejiga es el segundo más diagnosticado, sólo detrás del cáncer de próstata. En países de occidente la tasa de incidencia de este tumor ha aumentado en los últimos años, llegando a una prevalencia de 500.000 casos/año en EE. UU. (1). La mayoría son tumores vesicales no músculo invasivos (TVNMI) en el momento del diagnóstico. La resección transuretral de vejiga (RTUv) representa la

ABSTRACT

Bladder cancer is usually assessed by examination of tissue taken from the bladder, either by surgery or by biopsy; however, trace elements in the urine, known as biomarkers, can also provide an assessment. The challenge arises when the two methods do not agree: the tissue sample is positive for cancer, but the biomarker is negative, or the reverse.

Urinary cytology still represents an essential complement in the follow-up of the TVNMI. Patient with positive cytology during their follow-up should be carefully evaluated with cystoscopy and multiple random bladder biopsies.

In the future, a high negative predictive value of urine biomarkers could be used in patients who do not require follow-up by cystoscopy. By the way, urinary biomarkers require further developments, in order to accept their use without requiring them to be associated with another usual diagnostic test.

KEY WORDS: *Bladder cancer. Urine cytology. Molecular biomarkers. Cystoscopy.*

primera herramienta diagnóstica y de estadificación del tumor vesical (TV). Los objetivos de la RTUv incluyen realizar una completa resección de las lesiones y una adecuada estadificación del paciente. La tasa de recurrencia de estos tumores oscila entre el 50% al 70%, y entre el 10% y 15% progresan a enfermedad músculo invasivo en 5 años (2,3). La recurrencia de estos tumores puede localizarse tanto en vejiga como en el tracto urinario superior, incluso tras varios años desde el diagnóstico, siendo necesario un seguimiento a largo plazo.

Debido a la alta tasa de recurrencia del TVNMI es crucial elegir el esquema de seguimiento más apropiado para el paciente. La cistoscopia en el gabinete representa el *gold standard* durante el seguimiento. Usualmente, en tumores de alto riesgo se añade la citología de orina a la cistoscopia para mejorar la detección de recurrencias. La citología de orina es solicitada cuando estamos ante un tumor de alto grado o un carcinoma *in situ* (CIS); con un nivel de evidencia 3 tiene una alta sensibilidad en tumores de alto grado, pero presenta una baja sensibilidad en los de bajo grado (4).

El papel de los biomarcadores moleculares permanece en debate entre la comunidad científica. Algunos de ellos han mostrado resultados promisorios en el pronóstico y en la predicción de respuesta al tratamiento de cada paciente (5). Hoy en día un gran número de biomarcadores, especialmente marcadores de orina, han supuesto tener una importante relevancia clínica en la predicción del riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad (6).

La prueba diagnóstica ideal para el tumor vesical debería ser no invasiva, objetiva y fácil de realizar e interpretar, junto con una alta sensibilidad y especificidad, arrojando un resultado rápido o incluso inmediato. Aunque la mayoría de test urinarios permanece aún en investigación, algunos ya han sido aprobados para su uso clínico basados en ensayos clínicos.

¿CÓMO REALIZAR EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TUMOR VESICAL SEGÚN EL GRADO DE ENFERMEDAD?

Según las guías de la European Association of Urology (EAU), la citología urinaria siempre debería acompañar a la cistoscopia en el seguimiento de la enfermedad de alto riesgo. Sin embargo, la American Urological Association recomienda su uso tanto en la enfermedad de alto riesgo como en la de riesgo intermedio, incluso para determinar la respuesta a la terapia con BCG (7). Debido a que la citología urinaria presenta una sensibilidad baja y un valor predictivo bajo, se han desarrollado múltiples pruebas que puedan tener una mejor eficacia (8). Pero cabe decir que, ninguna de estas pruebas ha sido oficialmente aceptada en la práctica clínica habitual o en las líneas guía.

Aun cuando la cistoscopia es considerada el *gold standard* en el seguimiento de los pacientes con tumor vesical, sigue siendo un procedimiento operador-dependiente. Una investigación perteneciente a la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha demostrado que una segunda cistoscopia de comprobación reduce el riesgo de recurrencia a los 3 meses en un 30% a 35% (9). Con la intención de reducir el riesgo de falsos negativos, se recomienda el uso de un cistoscopio flexible, ya que éste mejora la visualización de áreas difíciles en la vejiga. Adicionalmente,

los pacientes con tumores de alto riesgo, especialmente aquellos localizados en el trigono, presentan un tumor del tracto urinario superior en el 2% al 7% de los casos (10). Por lo tanto, en tumores de alto riesgo, se recomiendan pruebas de imagen del tracto urinario superior de forma regular (11).

A pesar de las guías clínicas y de todas las recomendaciones respecto al seguimiento, la detección de la recurrencia de esta enfermedad sigue siendo un reto, especialmente, cuando nos encontramos ante 2 pruebas diagnósticas con resultados opuestos: cistoscopia negativa y citología urinaria positiva.

PACIENTE CON CISTOSCOPIA Y BIOMARCADORES NEGATIVOS, PERO CON CITOLOGÍA URINARIA POSITIVA. ¿CÓMO PROCEDER?

EVALUACIÓN DE LA VEJIGA Y DE LA URETRA

En este caso debemos considerar 2 puntos cruciales:

- La cistoscopia es un procedimiento operador-dependiente.
- Algunas lesiones son invisibles y la cistoscopia no puede detectarlas.

Con el propósito de mejorar la precisión diagnóstica y de reducir el riesgo de falsos negativos, el procedimiento debería ser repetido para optimizar la tasa de detección de los tumores localizados en áreas difíciles de explorar. El uso del presente diagrama vesical (Fig. 1) podría mejorar la detección de lesiones durante la evaluación endoscópica.

En caso de una cistoscopia realmente negativa, el facultativo debe buscar la presencia de un tumor invisible. De acuerdo a la literatura disponible, hasta un 48% de las recurrencias de un TVNMI se localizan en la próstata (4) y la mayoría de los casos se trata de un carcinoma *in situ* (CIS). El carcinoma *in situ* se presenta como un área eritemato-rojiza o simplemente no ser visible del todo. Por todo lo comentado anteriormente, en caso de una cistoscopia negativa se recomienda realizar biopsias múltiples randomizadas de mucosa vesical normal (12). De acuerdo a la EORTC, para un diagnóstico certero en estos casos es mandatorio realizar biopsias con pinza fría 7-French (7F) y RTUv (11). Ya que la incidencia de CIS en la uretra prostática puede llegar a ser de hasta el 12%, una biopsia de la uretra prostática es altamente recomendable (13). Para optimizar el poder diagnóstico de las biopsias vesicales, las guías de la EAU sugieren el uso del diagnóstico fotodinámico, si se dispone de ello.

EVALUACIÓN DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Como se comentó anteriormente, la incidencia de tumores del tracto urinario superior en pacientes con

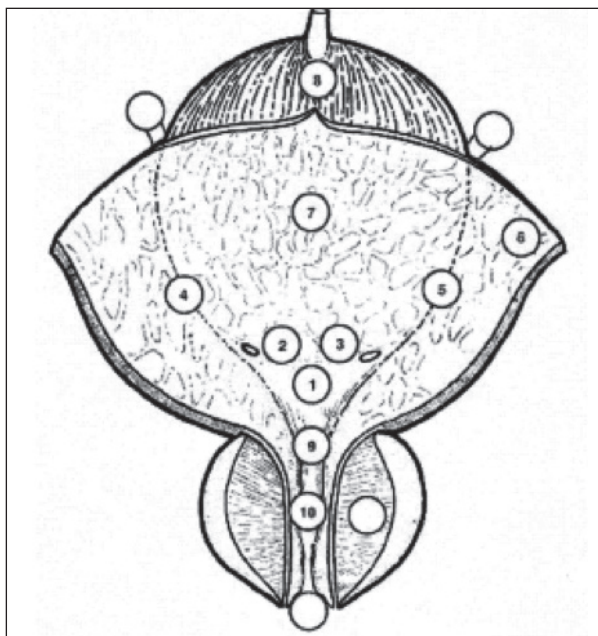


Fig. 1. Diagrama representativo de la vejiga. 1: triángulo; 2: meato ureteral derecho; 3: meato ureteral izquierdo; 4: cara lateral derecha; 5: cara lateral izquierda; 6: cara anterior; 7: cara posterior; 8: cúpula; 9: cuello vesical; 10: uretra prostática.

TVNMI es del 0,2% al 0,4%. Sin embargo, cuando las lesiones están localizadas en el triángulo, la incidencia aumenta a un 6% a 7% (11). Adicionalmente, la evaluación del tracto urinario superior es obligatoria ante una cistoscopia con biopsias vesicales negativas pero con citología urinaria positiva. La tomografía computarizada (TAC) sigue siendo el *gold standard* en la detección de lesiones del tracto urinario superior, con una sensibilidad del 88% al 100% y una especificidad del 93% al 100% (4). De acuerdo con las guías clínicas, en caso de una tomografía dudosa se debería realizar una ureteroscopia, ya sea flexible o semirrígida, junto con la toma de una citología urinaria selectiva y biopsias de áreas sospechosas. Una mejoría adicional de la capacidad diagnóstica puede ser obtenida gracias a la endomicroscopía confocal láser (Cellvizio, Cell-viZio; Mauna Kai Technologies) (14). Este dispositivo fue introduci-

do hace aproximadamente 15 años atrás como un sistema de biopsia óptico, que permite una visualización en tiempo real de los tejidos de la vejiga y del tracto urinario superior. Usado conjuntamente con la biopsia, el facultativo puede examinar físicamente la vejiga mientras observa la pantalla. De este modo, es posible visualizar las células de los tejidos, pero requiere una interpretación correcta de las imágenes obtenidas. El análisis de las células del CIS y de la displasia representa un desafío aún mayor porque requiere realizar el diagnóstico diferencial con células inflamatorias, lo cual es difícil de detectar y determinar (15).

La endomicroscopía confocal láser fue usada por primera vez en el tracto urinario superior por Bonnal y cols. (14) en un estudio fase II, el cual demostró que es posible visualizar los tejidos sin efectos adversos. Breda y cols. realizaron un estudio en el cual se analizaba un área sospechosa con este dispositivo y luego se comparaba con los resultados de la biopsia convencional, obteniendo una concordancia entre imagen y resultado definitivo del 75% (16).

PACIENTE CON CISTOSCOPIA Y CITOLOGÍA URINARIA
NEGATIVA, PERO CON BIOMARCADORES POSITIVOS.
¿CÓMO PROCEDER?

¿HAY BIOMARCADORES DISPONIBLES EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA HABITUAL?

Actualmente, la citología de orina continúa siendo el biomarcador más ampliamente usado para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de vejiga. A pesar de su uso extendido, presenta una sensibilidad baja que ronda entre el 20% al 53% (17). Por lo tanto, hay una necesidad importante de contar con un biomarcador con mejor sensibilidad y especificidad. En los últimos años la FDA ha aprobado un número determinado de biomarcadores que están siendo comercializados (Tabla I). De acuerdo con la literatura disponible, estos biomarcadores urinarios (UroVysion FISH, BTA, NMP-22, Immunocyt) podrían ayudar ante una cistoscopia y/o citología urinaria equívoca. Sin embargo, su rendimiento no justifica su

TABLA I
LISTADO DE MARCADORES APROBADOS POR LA FDA Y DISPONIBLES EN COMERCIO

Biomarker	Assay principle/biology	Sensitivity (%)	Specificity (%)
FISH – UroVysion	Gene amplification and aneuploidy detection	69-75	82-85
NMP 22	ELISA	40	99
NMP 22	POC	62-74	74-84
BTA stat	Dipstick Immunoassay	70	75
BTA Trak	ELISA	65	65
Immunocyt	Immunohistochemistry	77-90	68-83

costo ni su uso en la práctica clínica habitual de todos los pacientes con tumor vesical (18).

El biomarcador UroVysion FISH (*fluorescent in situ hybridization*) analiza la presencia de aneuploidías de los cromosomas 3, 7 y 17 junto con la pérdida del locus 9p21 en las células uroteliales desprendidas de la mucosa vesical. Esta prueba presenta una sensibilidad y especificidad del 72% y del 83%, respectivamente, sin embargo, la sensibilidad para la detección de tumores de bajo grado permanece baja (41%) (19). Kim y cols. observaron que los resultados de la FISH estaban significativamente relacionados al riesgo de recurrencia; más aún, en el análisis multivariante se demostró que un resultado positivo del UroVysion FISH estaba significativamente correlacionado con un incremento del riesgo de recurrencia comparado con un resultado negativo (20).

Las proteínas de la matriz nuclear (NMP 22) son un grupo de proteínas necesarias para la correcta composición estructural del núcleo celular (21). Se ha visto que el nivel de NMP22 en orina es considerablemente mayor en pacientes con tumor vesical (21). Actualmente, la FDA ha aprobado 2 pruebas cuantitativas y cualitativas para la detección de NMP22, que ya están siendo comercializadas. La NMP22 BladderChek es una prueba inmunocromática cualitativa que ha sido admitida tanto para el seguimiento como para la detección del tumor vesical. Esta prueba se caracteriza por disponer de una sensibilidad (50%) mayor que la de la citología urinaria (principalmente debido a una mejor detección de las lesiones de bajo grado); sin embargo, su especificidad es significativamente menor (87%) (22). De acuerdo con Grossman y cols., la combinación de esta prueba con la cistoscopia incrementa la tasa de detección de recurrencias hasta un 99%, lo que es significativamente mayor respecto a la cistoscopia realizada sin otra prueba adicional (23).

El antígeno de tumor vesical o BTA por sus siglas en inglés (*bladder tumor antigen*) es una proteína humana relacionada al factor H del complemento producida por las células cancerosas. De forma similar al NMP22, hay disponibles 2 pruebas (cuantitativas y cualitativas). Los dos ensayos han sido aprobados para su uso únicamente en el seguimiento de esta enfermedad, siempre y cuando estén asociados a la cistoscopia. Desafortunadamente, su uso es limitado debido a su baja sensibilidad (68%-77,5%) y a su baja especificidad (50-75%) (24).

La prueba Immunocyt emplea la combinación de la citología y la inmunofluorescencia para detectar tres antígenos pertenecientes a las células tumorales vesicales: M344, LDQ10 y 19A11, usando anticuerpos monoclonales (19). Al ser una prueba basada en el análisis celular, la influencia de componentes inflamatorios o de la hematuria es menor respecto a otras pruebas. Al igual que otros ensayos está aprobado su uso únicamente asociado a la cistoscopia.

BIOMARCADORES URINARIOS POSITIVOS. ¿QUÉ SIGNIFICAN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL?

Como ha sido confirmado por la literatura, los biomarcadores disponibles presentan una sensibilidad mayor que la citología pero una mejor especificidad respecto a esta. En otras palabras, estas pruebas tienen un riesgo considerable de presentar resultados falsos positivos. Es conocido que las células uroteliales pueden tener alteraciones moleculares, no detectables macroscópicamente, pero que nos indican una enfermedad urotelial de posible desarrollo tumoral posterior al seguimiento. En 2010, Shariat y cols. reportaron los resultados de sensibilidad/especificidad de una serie de biomarcadores comercializados, relacionando casos con resultados positivos a biomarcadores pero con citología urinaria negativa (25). Mirando los datos, la especificidad para la citología es buena (94%-99%), pero los biomarcadores no resultaron tan específicos (64%-84%). Un estudio prospectivo holandés examinó las sensibilidad/especificidad de varios biomarcadores en una población determinada de 1747 hombres. Los autores encontraron hematuria en 409 hombres, de los cuales 75 resultaron positivos para uno de los biomarcadores. De todos estos, solo 5 de 71 pacientes tenían cáncer al final del estudio (26).

En casos ambiguos, una óptima imagen obtenida, por ejemplo, con el PDD, puede mejorar la detección de enfermedad. Muchos años atrás, Mowatt y cols. realizaron una evaluación técnica, financiada por la NICE/UK, que mostró que la PDD encontró más lesiones tumorales, con una mayor sensibilidad que la cistoscopia con luz blanca convencional (27). Todos estos estudios se realizaron en una era de la cistoscopia con luz blanca de baja calidad, es por ello que la PDD y la *narrow band imaging* (NBI) han despertado el interés en la calidad de la cistoscopia con luz blanca. De todas maneras, la PDD parece ser superior en detectar lesiones: dos recientes estudios han reportado que, un 20% de lesiones tumorales significativas, pasaron desapercibidas con la cistoscopia con luz blanca. Una tasa de error del 20%, usando la luz blanca, significa que no estamos diagnosticando toda la enfermedad tumoral de un paciente. Sin embargo, la cistoscopia con fluorescencia está obteniendo resultados promisorios para la detección de cáncer (28).

Otro punto importante a considerar es, si no estamos detectando lesiones tumorales realmente existentes en el urotelio, debido a que no se está mirando en el sitio correcto. En otras palabras, los biomarcadores pueden ser positivos, pero no es posible detectar un tumor vesical, incluso bajo el microscopio, y todo esto porque el tumor en cuestión se encuentra fuera de la vejiga. Uno de los mejores artículos acerca de la presencia de tumor extravesical, ha sido realizado por el grupo de Studer, que incluyó una cohorte de pacientes con un largo seguimiento que han recibido varias veces instilaciones con BCG (29). La citología urinaria fue positiva en este contexto, y el grupo seguía en

busca de las lesiones tumorales. Lo que encontraron fue que, aproximadamente, la mitad de estos pacientes presentaban lesiones tumorales en el tracto urinario superior y que, aproximadamente, la mitad presentaban enfermedad tumoral con afectación prostática que no habían sido detectadas. El grupo de Studer propuso un algoritmo donde se recomienda un camino a seguir en caso de estar ante un paciente con citología positiva pero sin haber podido localizar el tumor (29). Los facultativos deben realizar una buena inspección del urotelio, tratando de encontrar enfermedad en el tracto urinario superior mediante citologías por lavado junto con biopsias de la próstata.

El rendimiento de los biomarcadores depende de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Un ejemplo de biomarcador con elevado potencial diagnóstico es el Bladder Epicheck (BE). De acuerdo con los resultados de Witjies y cols., BE ha demostrado una especificidad del 88%, un valor predictivo negativo general de 95,1%, llegando hasta un 99,3% si se excluyen las recurrencias de bajo grado (17).

Del mismo modo, la expresión urinaria de un panel de 8 genes ha sido estudiada como un biomarcador potencial. Este clasificador de expresión de 8 genes logró una sensibilidad general y un valor predictivo negativo de 96% y 97%, respectivamente (18).

El futuro de los marcadores en el manejo del cáncer de vejiga se debe centrar en su valor predictivo negativo. Una prueba que sea un buen predictor de la ausencia de tumor, es muy útil ya que en la práctica clínica diaria nos indica que en los casos de test negativa se podrá obviar la cistoscopia y la citología.

CONCLUSIONES

La citología urinaria aún representa un complemento esencial en el seguimiento del TVNMI. Paciente con citología positiva durante su seguimiento deben ser evaluados cuidadosamente con una cistoscopia y biopsias aleatorias múltiples de la vejiga. En caso de citología positiva y cistoscopia negativa, la cistoscopia con PDD es recomendada con el objetivo de identificar áreas sospechosas y mejorar la localización de las biopsias. El tracto urinario superior, al igual que la uretra (anterior y posterior), debe ser igualmente evaluado ante una citología positiva sin evidencia de patología vesical. La alta cantidad de biomarcadores para el TVNMI en desarrollo representan el considerable interés que hay en esta área de investigación. Desafortunadamente, ninguno de los biomarcadores actualmente comercializados presentan una precisión diagnóstica mejor que la de la citología urinaria; principalmente, debido a la alta tasa de falsos negativos o falsos positivos de estos. Sin embargo, en el futuro, un alto valor predictivo negativo de estos biomarcadores podría usarse en pacientes que no requieran un seguimiento mediante la cistoscopia. Respecto a esto,

los biomarcadores urinarios requieren un desarrollo adicional, para poder aceptar su uso sin requerir asociarlos a otra prueba diagnóstica habitual. La actitud a seguir al obtener un resultado de un biomarcador positivo junto con una citología negativa, debe ser individualizada considerando la situación particular de cada paciente.

CORRESPONDENCIA:

Juan Palou
Departamento de Urología
Fundació Puigvert
Carrer de Cartagena, 340, 350
08025 Barcelona
e-mail: jpalou@fundacio-puigvert.es

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP, et al. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol* 1992;148:1413-9.
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45-50.
- Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol* 2013;63:4-15.
- Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU, et al. The role of Bacillus Calmette Guerin in the treatment of non muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:410-29.
- Cheng L, Davison DD, Lopez-Beltran A, et al. Biomarkers in bladder cancer: translational and clinical implications. *Oncol Hemat* 2014;89:73-111.
- Jakse G, Algaba F, Malmström P, et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539-46.
- Soria F, Droller MJ, Lotan Y, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 1981:36.
- Palou J, Brausi M, Catto JWF. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol* 2019. DOI: 10.1016/j.euo.2019.06.017
- Sanderson KM, Rouprêt M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int* 2007;100:11.
- Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76(5):639-57.
- Hara T, Takahashi M, Gondo T, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol* 2009;16:293-8.
- Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 2012;62:118-25.
- Bonnal JL, Rock A, Gagnat A, et al. Confocal laser endomicroscopy of bladder tumours associated with photodynamic diagnosis: an ex vivo pilot study. *Urology* 2012;80:1162.

15. Witjes JA, Morote J, Cornel EB, et al. Performance of the Bladder EpiCheck™ Methylation Test for Patients Under Surveillance for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicenter, Prospective, Blinded Clinical Trial. *Eur Urol Oncol* 2018;1(4):307-13.
16. Breda A, Territo A, Guttilla A. Correlation between confocal laser endomicroscopy (Cellvizio1) and histological grading of upper tract urothelial carcinoma: a step forward for a better selection of patients suitable for conservative management. *Eur Urol Focus* 2018;4:954-9.
17. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003;61:109-18.
18. Bhata A, Ritcha CR. N Urinary biomarkers in bladder cancer: where do we stand? *Curr Opin Urol* 2019;29:203-9.
19. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: metaanalysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2008;26:646-51.
20. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in bladder cancer patients with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2014;114:354-9.
21. Jamshidian H, Kor K, Djalali M. Urine concentration of nuclear matrix protein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J* 2008;5:243-7.
22. Behrens T, Stenzl A, Bruning T. Factors influencing false-positive results for nuclear matrix protein 22. *Eur Urol* 2014;66:970-2.
23. Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006;295:299-305.
24. Malkowicz SB. The application of human complement factor h-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000;27:63-73.
25. Shariat SF, Lotan Y, Vickers A, et al. Statistical consideration for clinical biomarker research in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:389-400.
26. Bangma CH, Loeb S, Busstra M, et al. Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers. *Eur Urol* 2013;64:41-7.
27. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010;14:1-331, iii-iv.
28. Burger M, Grossman HB, Droller M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846-54.
29. Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F, et al. Bacillus Calmette-Guérin failure in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. *Eur Urol* 2014;65:825-31.

Aproximación multidisciplinar e integral del cáncer de vejiga

A. FONT¹, V. RUIZ DE PORRAS², J. C. PARDO¹

¹Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia de Badalona, B-ARGO. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. ²Servicio de Oncología Médica. Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). B-ARGO. Badalona, Barcelona

RESUMEN

El cáncer de vejiga es uno de los tumores más frecuentes en nuestro medio asociado a una tasa de mortalidad significativa. En las últimas décadas se han producido escasos avances en el tratamiento de este tumor debido a la falta de tratamientos efectivos más allá de las combinaciones de quimioterapia basadas en platinos que aportan un beneficio limitado en la supervivencia y se asocian a una toxicidad importante que contraindica su administración en pacientes frágiles con comorbilidades. En los últimos años esta situación ha cambiado con la incorporación de nuevos tratamientos activos en el cáncer de vejiga, especialmente la inmunoterapia. Por otro lado, el mejor conocimiento de la biología del cáncer de vejiga ha permitido identificar nuevos biomarcadores pronósticos y predictivos y también potenciales dianas terapéuticas que pueden permitir seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente en función de la presencia de alteraciones genéticas específicas. En la actualidad sabemos que mediante el análisis de perfiles de expresión genómica podemos clasificar el cáncer de vejiga en diferentes subtipos tumorales que se correlacionan con características clínico-patológicas específicas y con sensibilidad o resistencia a determinados tratamientos. Asimismo, la secuenciación del ADN ha permitido identificar mutaciones, especialmente en los genes implicados en las vías de reparación del ADN, que se correlacionan con la respuesta a los tratamientos basados en platinos. Por tanto, el objetivo en el futuro inmediato debe ser poder aplicar estos avances en la práctica clínica habitual para seleccionar el tratamiento más eficaz para cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Biomarcadores. Cáncer de vejiga. Clasificación molecular. Terapias dirigidas. Inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más frecuente en el varón y el undécimo en mujeres en el mundo. Anualmente se diagnostican alrededor de 430.000 nuevos casos a nivel mundial (1). En España la incidencia

ABSTRACT

Bladder cancer is one of the most frequent tumors worldwide and is associated with a significantly high mortality rate. In recent decades, there has been little progress in the treatment of this tumor due to the lack of effective treatments, apart from combinations of platinum-based chemotherapy, which provide limited survival benefit and are associated with important toxicity that contraindicates its administration in fragile patients with comorbidities. In recent years, this situation has changed with the incorporation of new active treatments in bladder cancer, especially immunotherapy.

On the other hand, a better knowledge of the biology of bladder cancer has allowed us to identify new prognostic and predictive biomarkers, as well as potential therapeutic targets, that can allow us to select the most appropriate treatment for each patient based on the presence of specific genetic alterations. At present, we know that by analyzing genomic expression profiles we can classify bladder cancer into different tumor subtypes that correlate with specific clinical-pathological characteristics and with sensitivity or resistance to certain treatments. Likewise, DNA sequencing has allowed the identification of mutations, especially in the genes involved in DNA repair pathways, which correlate with the response to platinum-based treatments. Therefore, the objective in the immediate future is to be able to apply these advances to everyday clinical practice in order to select the most effective treatment for each patient.

KEY WORDS: Biomarkers. Bladder cancer. Molecular classification. Targeted therapies. Immunotherapy.

de cáncer de vejiga es especialmente significativa. En el año 2019 se estima que se diagnosticaran 23.800 nuevos casos lo que representa el quinto tumor en incidencia por detrás del cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón (fuente: Red Española de Registros de Cáncer REDECAN). Respecto

a la tasa de mortalidad, el cáncer de vejiga es la séptima causa de muerte por cáncer en España. Concretamente, en el año 2017 fallecieron más de 4.600 pacientes debido a este tumor.

El cáncer de vejiga se clasifica en no músculo-invasivo (CVNMI) y músculo-invasivo (CVMI). Esta clasificación viene determinada por las dos vías clásicas de progresión del cáncer de vejiga que son la forma papilar y no papilar definidas por unas características clínicas, histológicas y genómicas específicas con importantes implicaciones en la evolución, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes. Los tumores no músculo-invasivos representan el 75% de todos los nuevos casos diagnosticados. Suelen presentar una morfología papilar y se caracterizan desde el punto de vista genético por la presencia de mutaciones del gen del receptor tipo 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), la activación de la vía de señalización de Ras, la ausencia de mutaciones de TP53 y con la estabilidad del genoma. Estos tumores, aunque no suelen ser letales, se asocian con frecuencia a recurrencias locales y en un 10-20% de casos pueden progresar a CVMI. Por su parte, los tumores de vejiga músculo-invasivo representan entre el 20-25% de los nuevos casos diagnosticados. Los pacientes con CVMI presentan un riesgo de muerte significativamente superior al CVNMI puesto que en el 50% de casos desarrollarán metástasis a distancia. El carcinoma *in situ* se considera la lesión precursora en el CVMI no papilar. Los tumores no papilares se caracterizan por presentar inactivación (por mutaciones o pérdidas alélicas) en los genes supresores tumorales RB1 y TP53 y por la inestabilidad genómica (1-3).

En las últimas décadas se han producido escasos avances en el tratamiento del cáncer de vejiga, por lo que las tasas de curación no han experimentado cambios significativos en los últimos 30 años. La incorporación de la quimioterapia basada en cisplatino a mediados de la década de los 80 representó el avance más significativo en el tratamiento sistémico de los pacientes con esta patología. Si bien es cierto que los esquemas con platinos han mejorado de manera discreta las tasas de supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga avanzado, desafortunadamente menos del 50% de pacientes responden al tratamiento con quimioterapia y la mayoría de ellos desarrollarán resistencias al tratamiento progresando en un periodo limitado de meses. En los pacientes resistentes a platinos, los tratamientos de quimioterapia de 2.^a línea aportan unas pobres expectativas de supervivencia.

A pesar de las limitaciones del tratamiento sistémico en el cáncer de vejiga, desde hace más de una década la quimioterapia se ha incorporado en el tratamiento multidisciplinario del CVMI en combinación con los tratamientos locales (cistectomía o radioterapia). Sin embargo, el beneficio limitado en la supervivencia y la ausencia de marcadores predictivos que indiquen que pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento combinado han promovido las reticencias en la comunidad científica para

incorporar determinadas estrategias en el manejo habitual de los pacientes con cáncer de vejiga. El paradigma de esta situación se pone de manifiesto respecto al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en el CVMI. Las diferentes guías nacionales e internacionales (4,5) recomiendan el tratamiento preoperatorio con esquemas basados en cisplatino con el máximo nivel de evidencia. En cambio, en la práctica clínica habitual menos del 20% de pacientes con CVMI reciben dicho tratamiento (6). Existen diversas razones que explican este hecho; por un lado, las contraindicaciones de la quimioterapia basada en cisplatino en más del 50% de pacientes debido a la presencia de comorbilidades (especialmente insuficiencia renal) o deterioro del estado general, y por otro lado, la ausencia de marcadores clínicos y/o patológicos que permitan definir que pacientes se beneficiaran del tratamiento preoperatorio. Todo ello conlleva a que en pacientes resistentes a la quimioterapia el retraso en el tratamiento local con finalidad curativa puede tener un impacto negativo en su pronóstico.

Este panorama desalentador afortunadamente ha cambiado de manera significativa en los últimos años, debido fundamentalmente a dos aspectos. En primer lugar, la caracterización molecular del cáncer de vejiga ha permitido identificar potenciales biomarcadores pronóstico y predictivos, así como nuevas dianas terapéuticas que permiten tratar a estos pacientes con terapias biológicas dirigidas más eficaces y con menor toxicidad. En los estudios del TCGA de 2014 (7) se evidenció que un 69% de pacientes con cáncer de vejiga presentaban alteraciones genómicas que podían ser potenciales dianas terapéuticas. Entre estas alteraciones destacan las alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR en el 42% de tumores vesicales incluyendo un 17% de tumores con mutaciones activadoras de PI3KA, sobreexpresión de AKT en un 10% de tumores y un 9% de mutaciones o deleciones en los genes TSC1 y TSC2. Asimismo, un 44% de tumores presentan alteraciones en la vía del receptor tirosin-quinasa/Ras, entre las que destacan la activación de FGFR3 en un 17% de tumores, amplificación de EGFR en un 9% y mutaciones en ERBB2 y ERBB3 en el 9% y el 6% de pacientes, respectivamente.

Por otro lado, la reciente introducción de nuevas terapias activas, especialmente la inmunoterapia, ha permitido ampliar el arsenal terapéutico en el cáncer de vejiga más allá de la quimioterapia basada en platinos. Sin embargo, a pesar de las expectativas que han generado los nuevos tratamientos inmunoterápicos, en la actualidad únicamente uno de cada 5 pacientes responde a estos tratamientos. La utilidad del análisis inmunohistoquímico de PD-L1 como potencial biomarcador predictivo resulta cuestionable dada la heterogeneidad de los resultados publicados hasta la actualidad. En el futuro inmediato, resultará fundamental disponer de biomarcadores que nos permitan conocer que pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con inmunoterapia sola o combinada con

otras terapias (quimioterapia y/o terapias biológicas) para evitar la administración de tratamientos ineficaces que pueden comportar toxicidades innecesarias, retrasos en la administración de tratamientos más efectivos y costes económicos excesivos. Estudios de secuenciación del ADN y del ARN han demostrado la heterogeneidad de los tumores de vejiga a nivel molecular y genético. Estos análisis han evidenciado perfiles de expresión específicos, diferencias en el tipo y frecuencia de las mutaciones, en el número de copias y en los patrones de metilación que nos pueden ayudar a definir el pronóstico de estos tumores y la sensibilidad a determinados tratamientos. A pesar de los avances en el mejor conocimiento del perfil molecular del cáncer de vejiga, en la actualidad aunque alrededor del 40% de estos tumores presentan alteraciones genómicas potencialmente tratables con terapias dirigidas, todavía no disponemos de ningún biomarcador aprobado en la práctica clínica habitual, muy por debajo de otros tumores como melanoma, cáncer de mama, GIST o cáncer de pulmón en los que entre un 20 a un 60% de pacientes pueden ser tratados con terapias biológicas seleccionadas mediante análisis de biomarcadores específicos (8). Por tanto, es necesario trasladar con la máxima rapidez y eficiencia posible los avances de la biología molecular a la práctica asistencial para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga.

En los siguientes apartados se describen las potenciales aplicaciones de la biología molecular en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga basado en el concepto de medicina de precisión.

BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN CISPLATINO

Las combinaciones de quimioterapia basadas en cisplatino siguen siendo un tratamiento de referencia en el cáncer de vejiga tanto en el contexto de enfermedad avanzada como en el tratamiento perioperatorio o conservador del cáncer de vejiga localizado. El mecanismo de acción antitumoral del cisplatino se basa en la formación de aductos que causan daño en el ADN e impiden la replicación celular provocando la muerte celular. Sin embargo, las células disponen de diversos mecanismos que permiten reparar el daño causado sobre la célula. El análisis de los genes implicados en las diferentes vías de reparación del daño sobre el ADN (DDR) puede ser de gran interés para identificar potenciales biomarcadores predictivos de respuesta a cisplatino. Entre las vías implicadas en la DDR, destaca la vía de reparación por escisión de nucleótidos (NER) de la que forman parte los genes ERCC (*excision repair cross complementing*) 1 y 2. Niveles elevados de ERCC1 indican un aumento de la función de la vía NER y, por lo tanto, una mayor reparación del daño causado por el cisplatino que implicaría una menor eficacia de este fármaco. En un

estudio de Bellmunt y cols., en pacientes con cáncer de vejiga metastásico tratados con una combinación basada en cisplatino la expresión elevada de ERCC1 se asoció a un peor pronóstico respecto a los pacientes con niveles bajos de expresión de este gen (9). Por otro lado, diversos estudios han analizado el papel de las mutaciones de ERCC2 como biomarcador predictivo en cáncer de vejiga. Las mutaciones de ERCC2 se encuentran en un 12% de tumores de vejiga mayoritariamente en el dominio helicasa del gen y se asocian a una pérdida de función de la vía NER tal como se ha demostrado en análisis preclínicos en líneas celulares y modelos animales. Es interesante destacar que las mutaciones de ERCC2 confieren sensibilidad tanto a cisplatino como a carboplatino, pero no a los tratamientos con doxorubicina, radiación ionizante o con inhibidores PARP (10).

En el estudio inicial de Van Allen (11) mediante el análisis por secuenciación completa del exoma (WES) de 50 pacientes con CVMI tratados con quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino, se evidenció que las mutaciones de ERCC2 se asociaban significativamente con la respuesta a la quimioterapia. En el 36% de pacientes que presentaron respuesta a la quimioterapia (\leq pT1) se detectaron mutaciones de ERCC2, mientras que no se detectaron mutaciones en los pacientes no respondedores (\geq pT2). Estos resultados se confirmaron en un estudio de validación posterior (12). En el análisis conjunto de estas dos series se encontraron mutaciones de ERCC2 en un 38% (17/45) de los pacientes respondedores a cisplatino y únicamente en un 6% (3/53) de pacientes no respondedores (10). Estos datos sugieren que ERCC2 puede ser un potencial biomarcador predictivo de respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino. En este sentido es interesante destacar el estudio del MSKCC publicado recientemente en el que se compara el perfil genómico de pacientes con CVMI primarios vs. secundarios (progresión de tumores no músculo-invasivos) tratados con quimioterapia neoadyuvante. En este estudio se evidencia que el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante se limita a los tumores “primarios” y se observa un enriquecimiento de mutaciones de ERCC2 en los tumores primarios respecto a los secundarios (12% vs. 1,2%) lo que podría explicar la ausencia de beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en los tumores secundarios. Los autores sugieren que en los tumores no músculo-invasivos las clonas celulares con mutaciones de ERCC2 serían sensibles al tratamiento con BCG y por tanto no se detectarían en las fases posteriores de la enfermedad (13).

Otros estudios han correlacionado también las mutaciones en los genes reparadores ATM, RB1 y FANCC con la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en el CVMI. En el estudio de Plimack y cols. (14), en la serie inicial, 13 de 15 respondedores (87%) presentaban mutaciones en alguno de estos genes, mientras que en ninguno de los no respondedores se encontraron dichas mutaciones ($p > 0,001$). En la serie de validación,

el 64% de respondedores presentaban alguna de estas mutaciones comparado con el 15% de los no respondedores ($p = 0,003$). La presencia de mutaciones en ATM, RB1 o FANNC se asoció también a una mejor supervivencia.

Otra vía importante implicada en el DDR es la de la recombinación homóloga (HR). La HR es la vía de reparación más utilizada por las células para reparar el daño producido en la doble cadena del ADN. En un análisis del perfil molecular mediante secuenciación de más de 52.000 tumores se detectaron mutaciones en genes de la vía de HR en un 17% de todos ellos. El cáncer de vejiga fue el tercer tumor en incidencia con un 23% de mutaciones. Los genes más frecuentemente mutados fueron ARID1A, ATM, BRCA1 y BRCA2 (15). La expresión de BRCA 1 se ha asociado con la respuesta a cisplatino. Concretamente, en un estudio de 57 pacientes con CVMI tratados con quimioterapia neoadyuvante, la expresión elevada de BRCA1 se correlacionó negativamente con la respuesta patológica y con la supervivencia (16).

El estudio de estas alteraciones abre la puerta a definir nuevos biomarcadores pronóstico y predictivos en el cáncer de vejiga y brinda la posibilidad de incorporar nuevas terapias biológicas como los inhibidores PARP dada la eficacia demostrada por estos tratamientos en pacientes con cáncer de ovario o mama que presentan alteraciones en la vía HR.

El proceso de reparación del daño causado en el ADN tanto por platinos como por otras causas es un proceso complejo en el que interviene múltiples proteínas implicadas en las diferentes vías de reparación del ADN. Por tanto, para determinar el valor predictivo y pronóstico de los genes implicados en el DDR es necesario analizar paneles más amplios de genes para definir el papel de las vías de reparación del ADN como mecanismos de resistencia a cisplatino. En este sentido, el estudio del MSKCC analizó, dentro de la plataforma MSK-IMPACT, un panel de 34 genes implicados en diferentes vías de reparación del ADN en 100 pacientes con cáncer de vejiga avanzado tratados con platinos. En 47 pacientes se detectó como mínimo una alteración en alguno de los genes reparadores. En estos pacientes la mediana de supervivencia fue significativamente superior que en los pacientes que no presentaban alteraciones en ninguno de estos genes (23,7 vs. 13,0 meses, $p = 0,006$). Es interesante destacar que el beneficio en la supervivencia se objetivó tanto en pacientes tratados con cisplatino como con carboplatino. En el análisis multivariante únicamente el *performance status* y la presencia de alteraciones en las vías reparadoras fueron factores pronósticos independientes (17). En un reciente estudio fase II en pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante con un esquema de *dose-dense* con cisplatino/gemcitabina se analizó un panel de 29 genes implicados en la DDR. La presencia de mutaciones deletéreas incluyendo mutaciones en ERCC2, se asociaron con la respuesta a la quimioterapia con un valor predictivo positivo del 89% y una supervivencia libre de recaída a 2 años del 100% (18).

En resumen, numerosas evidencias indican el papel que el análisis de alteraciones en las vías de reparación del ADN puede tener como factor pronóstico y predictivo de respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino; sin embargo, se requieren estudios prospectivos incluyendo un mayor número de pacientes tanto en pacientes con enfermedad loco-regional como en enfermedad diseminada para confirmar estas evidencias. Asimismo, dado que cerca del 50% de pacientes presentan contraindicaciones para recibir cisplatino es importante analizar también estos biomarcadores en pacientes tratados con carboplatino.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE VEJIGA: IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

A partir del modelo desarrollado en el cáncer de mama se han identificado diferentes subtipos moleculares del cáncer de vejiga definidos mediante perfiles de expresión genómica. Diferentes grupos han propuesto clasificaciones moleculares basadas en los dos subtipos de referencia, luminal y basal. El grupo de Lund en un análisis de tumores no músculo invasivo y músculo-invasivo definió 5 subgrupos: urobasal A, urobasal B, genómicamente inestable (GI), infiltrado y escamoso (SCC)-like (19). Los subtipos urobasal A y B se caracterizan por la expresión de biomarcadores que se expresan en el urotelio normal, mientras que el subtipo SCC-like expresa las citoqueratinas 5, 6 y 14 (KRT5, KRT6 y KRT14) específicas de la diferenciación escamosa. El subtipo infiltrado se caracteriza por infiltrado estromal y de células inmunes. Por otro lado, el grupo de la Universidad de Carolina del Norte (UNC) propuso una clasificación en pacientes con CVMI basada en los subtipos luminal y basal parecida a los subtipos establecidos en el cáncer de mama (20). El fenotipo basal presenta características sarcomatoides y expresa niveles elevados tanto del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como de sus ligandos, mientras que el luminal expresa marcadores epiteliales (E-caderina/CDH1 y miR-200) y alteraciones en el FGFR3 (20). En la clasificación del MD Anderson, se define un tercer subtipo denominado *p53-like* y que se caracteriza por la presencia de marcadores estromales y la activación de la expresión de la firma de p53 (21). Por último, el TCGA mediante el análisis por RNA-seq en 131 tumores de vejiga propone una clasificación basada en 4 subtipos moleculares que denominan *clusters* (I-IV). En esta clasificación, los tumores incluidos en el *cluster* I presentan características propias de los tumores papilares y se corresponderían con el fenotipo luminal, mientras que los *cluster* III y IV se corresponderían mayoritariamente con el subtipo basal definido en la clasificación de la UNC y del MD Anderson. El *cluster* II incluye tumores con fenotipo luminal, pero con un predominio de las características propias del subtipo *p53-like* (7).

En la reciente actualización del estudio del TCGA llevado a cabo en 412 pacientes con CVMI estadio T2-4, N0-3, M0-1 no tratados previamente con quimioterapia, se definen 5 subtipos moleculares: luminal-papilar (35% de casos), luminal infiltrado (19%), luminal (6%), basal-SCC (35%) y un nuevo subtipo que denominan neuronal y se detecta en un 5% de tumores. En esta clasificación los subtipos luminales se caracterizan por una elevada expresión de marcadores de diferenciación urotelial como FOXA1, GATA3 y PPARG. El tipo luminal puro presenta una elevada expresión de KRT 20, mientras que en el subtipo luminal-papilar se encuentran alteraciones de FGFR3 en la mayoría de los casos, incluyendo mutaciones, amplificaciones, sobre-expresión y fusiones FGFR3-TACC3. Asimismo, el subtipo luminal-infiltrado, que se correspondería al *cluster* II en la clasificación previa del TCGA (7), se caracteriza por la elevada expresión de marcadores relacionados con la transición epitelio-mesénquima (EMT) como TWIST1 y ZEB1 y una expresión moderada de marcadores inmunes (PD-L1 y CTLA4). Por último, los tumores del subtipo neuronal muestran una elevada expresión de marcadores neuroendocrinos y neuronales, mientras que el subtipo basal-SCC se caracteriza por la expresión de CD44, KRT5, KRT6, KRT14; un enriquecimiento en mutaciones de TP53 y es el subtipo con una mayor expresión de marcadores de respuesta inmune, como PD-L1, PD-1 y CTLA4 (22). Recientemente, el Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group ha propuesto un consenso basado en el análisis de 1750 perfiles transcriptómicos de las 6 clasificaciones publicadas hasta la actualidad (23), en la que se establece una clasificación basada en seis subtipos: luminal papilar (24%), luminal no especificado (8%), luminal inestable (15%), rico en estroma (15%), basal/escamoso (35%) y neuroendocrino-like (3%). Este modelo se encuentra disponible en una aplicación web que permite clasificar las muestras tumorales de forma individual y anónima según este consenso (<http://consensusMIBC.curie.fr>).

Los diferentes subtipos tumorales en el cáncer de vejiga se han asociado a características clínico-patológicas específicas y a diferentes perfiles de sensibilidad a diferentes tratamientos. Los tumores basales/SCC identificados en las clasificaciones de la UNC, MD Anderson y el TCGA predominan en mujeres y se asocian a tumores más agresivos, estadios más avanzados con un peor pronóstico y con diferenciación escamosa en el análisis histopatológico. En el estudio de consenso del Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group (23), únicamente el 42% de tumores clasificados como basales/SCC presentan rasgos escamosos en el análisis histológico, por lo que pone en evidencia que la clasificación molecular puede aportar información adicional a la clasificación histológica para una mejor caracterización de los tumores vesicales.

Diversos estudios indican que mediante técnicas de inmunohistoquímica es posible clasificar los tumores ve-

sicales en basales y luminales. En un reciente meta-análisis se demuestra que mediante el análisis únicamente de dos marcadores (GATA3 y KRT 5/6) es posible identificar el subtipo basal y luminal con una fiabilidad del 91% (24). Sin duda, la posibilidad de identificar los subtipos tumorales mediante técnicas sencillas de inmunohistoquímica, en comparación con análisis transcriptómicos mucho más complejos, podría facilitar la aplicabilidad de la clasificación molecular del CVMI en la práctica asistencial habitual.

En relación con el tratamiento, los diferentes subtipos tumorales se han correlacionado con la respuesta a la quimioterapia. Los tumores basales se asocian a una mejor respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino, mientras que los tumores clasificados con *p53-like* o incluidos en el *cluster* II en la clasificación inicial del TCGA (7) se han asociado a la resistencia a la quimioterapia y a un enriquecimiento de este fenotipo detectado en la cistectomía de los pacientes resistentes a la quimioterapia neoadyuvante (21). En el estudio del MD Anderson llevado a cabo en 60 pacientes con CVMI tratados con un régimen neoadyuvante de *dose-dense* M-VAC con bevacizumab, se evidencia un incremento de las respuestas patológicas completas y una mejor supervivencia en pacientes con tumores basales, respecto a los pacientes con tumores luminales o los tumores *p53-like* con una supervivencia a 5 años del 91%, 73% y 36%, respectivamente. Los autores sugieren que la asociación de la firma de angiogénesis y HIF-1alfa con el perfil basal podría explicar la eficacia demostrada por esta combinación en los tumores basales. Asimismo, este estudio aporta dos observaciones adicionales de interés, por un lado el aumento del subtipo *p53-like* en la pieza de cistectomía respecto a la RTU, especialmente en los tumores con perfil luminal en el diagnóstico. Por otro lado, los autores observaron una correlación significativa entre la probabilidad de presentar metástasis óseas y el subtipo tumoral, puesto que únicamente los pacientes con tumores *p53-like* presentaron metástasis óseas durante la evolución (25). En un estudio posterior del grupo canadiense se analizó también la asociación entre subtipo tumoral y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante según una clasificación basada en 4 subtipos tumorales: basal, luminal, luminal-infiltrado y *claudin-low*. El subtipo *claudin-low* presenta características propias del subtipo basal asociado con la expresión de marcadores de EMT y de infiltración inmune. Este subtipo se correspondería predominantemente con los tumores del *cluster* IV en la clasificación del TCGA. En este estudio, los pacientes con subtipo basal la supervivencia fue superior en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante respecto a los tratados con cistectomía sola. Los tumores luminales presentaron el mejor pronóstico independientemente de la administración de quimioterapia neoadyuvante, mientras que en el tipo luminal infiltrado el pronóstico fue peor. Por el contrario, el subtipo

claudin-low se correlacionó con el peor pronóstico tanto en los pacientes tratados con quimioterapia como en los tratados exclusivamente con cistectomía (26).

Estos estudios aportan evidencias del papel que puede tener la clasificación molecular de los tumores vesicales en diferentes subtipos según perfiles de expresión génica en la elección del tratamiento más eficaz. Los pacientes con subtipo basal son los que se beneficiarían en mayor medida del tratamiento con quimioterapia, mientras que los tumores luminales se asociarían a un mejor pronóstico y una peor respuesta a la quimioterapia con cisplatino y, por tanto, la cistectomía como tratamiento inicial podría ser la mejor opción de tratamiento.

En los últimos años, diversos estudios han intentado establecer una correlación entre la eficacia de la inmunoterapia y los subtipos tumorales con el objetivo de definir que pacientes pueden beneficiarse de los tratamientos con inmunoterapia. En la última clasificación del TCGA (22) se sugiere que los pacientes del tipo luminal infiltrando (*cluster II*) y especialmente los tumores basales son los que se podrían beneficiar en mayor medida de tratamientos con inmunoterapia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el estudio del TCGA los pacientes presentaban tumores localizados y no habían recibido ningún tratamiento previo por lo que las estrategias de tratamiento que se proponen en función del perfil molecular de los tumores requieren validación en futuros estudios. En el estudio IMvigor 210 (27) en pacientes tratados con atezolizumab tras platino, se observa un mayor beneficio de la inmunoterapia en los pacientes clasificados como *cluster II* según la clasificación del TCGA (7); sin embargo en el estudio CheckMate 275 (28) los tumores basales son los que se benefician en mayor medida del tratamiento con Nivolumab. Por el contrario, los tumores clasificados como *claudin-low* a pesar de presentar una elevada infiltración inmune demuestran una baja respuesta a la inmunoterapia (27,28). Esta aparente paradoja podría explicarse por el hecho de que a pesar de la elevada infiltración linfocitaria en los tumores en el *cluster IV* existe una supresión más efectiva de las células T en estos tumores respecto a los tumores en el *cluster II* (29). Esta evidencia podría plantear la hipótesis de la eficacia de la inmunoterapia y la quimioterapia en poblaciones complementarias de pacientes. En los pacientes con tumores luminal-infiltrado (*cluster II*) son los que podrían beneficiarse de manera más significativa al tratamiento con inmunoterapia, mientras que en los tumores basales (*cluster IV*) la quimioterapia sería el tratamiento de elección. En un análisis reciente del IMvigor 210 se evidencia que los pacientes incluidos en el subtipo neuronal según la clasificación del TCGA del 2017 son los que presentan una mejor respuesta a atezolizumab (respuestas parciales o completas en todos los pacientes) (30). Estos resultados son en gran medida sorprendentes considerando que los pacientes con el subtipo neuronal se asocian a un peor pronóstico y en esta serie no se evi-

enció que estos tumores se asociaran a los parámetros relacionados con la respuesta a la inmunoterapia. Por ejemplo, la carga mutacional de los tumores (TMB) y la carga de neoantígenos tumorales en el subtipo neuronal fue inferior al resto de subtipos y ninguno de estos tumores se clasificaron como inmuno-inflamados y el 72% de casos se consideraron inmuno-excluidos (según la clasificación de Mariathasan). Por el contrario, el subtipo neuronal presentaba niveles bajos de *transforming growth factor beta 1* (TGFB1) y TGFBR1 que se han asociado con la respuesta a la inmunoterapia (31). Estos datos sugieren que la clasificación molecular puede ayudar a seleccionar los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento tumoral, aunque probablemente se requerirá complementar la información disponible con los datos aportados por la caracterización molecular de los tumores para ayudar a seleccionar el mejor tratamiento posible en cada paciente.

BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

La aparición de la inmunoterapia como un tratamiento fundamental en el cáncer de vejiga ha puesto de manifiesto la importancia de disponer de biomarcadores que puedan ayudar a seleccionar los pacientes que se beneficiaran de estas terapias. En la actualidad, el papel de la inmunoterapia en el tratamiento de 2.^a línea en pacientes previamente tratados con platinos está bien establecido, aunque únicamente entre el 15-25% de pacientes se benefician de estos tratamientos (32). Asimismo, la posibilidad de incorporar estas terapias en estadios más precoces de la enfermedad, donde actualmente ya existen tratamientos disponibles, pone en evidencia la necesidad de poder identificar que terapia será la más eficaz para cada paciente. Puesto que la mayoría de los tratamientos con inmunoterapia actualmente disponibles son inhibidores de PD-1/PD-L1, el análisis e la expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica como potencial biomarcador de respuesta ha despertado un especial interés. La expresión de PD-L1 se detecta en el 20-30% de tumores de vejiga y se asocia a estadios más avanzados de la enfermedad con un peor pronóstico (33). Sin embargo, hasta la fecha, los estudios publicados en carcinoma urotelial vesical avanzado han demostrado resultados contradictorios respecto al papel de PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia, especialmente en pacientes previamente tratados con quimioterapia. Es importante tener en cuenta que PD-L1 es un marcador tumoral dinámico en el espacio y en el tiempo. El análisis de un fragmento de tumor en una biopsia puede no ser representativo de la expresión de PD-L1 en la totalidad del tumor y, asimismo, los tratamientos administrados previamente al paciente pueden condicionar también la expresión.

Estas evidencias indican que PD-L1 de forma individual tiene un valor predictivo limitado y, por tanto, resulta necesario estudiar paneles más amplios de biomarcadores para definir qué pacientes se beneficiaran del tratamiento con inmunoterapia. En este sentido, numerosos estudios sugieren el valor pronóstico y predictivo de diferentes biomarcadores en relación con la respuesta a la inmunoterapia; desde algunos de fácil aplicación en la práctica clínica como la determinación de la ratio de neutrófilos/linfocitos y los niveles de albumina, a otros más complejos como firmas de expresión génica (34,35). En el apartado anterior se ha descrito la potencial utilidad de la clasificación molecular para predecir la respuesta a la inmunoterapia. El estudio de las vías reparadoras del ADN puede tener especial interés puesto que los defectos en la DDR se han asociado a un incremento de la carga mutacional del tumor y, por tanto, a una mayor respuesta inmune. En el estudio del grupo del MSKCC se analizó un panel de 34 genes reparadores del ADN en pacientes con cáncer de vejiga avanzado tratados con atezolizumab o nivolumab. En este estudio se evidencia un beneficio significativo del tratamiento con inmunoterapia en los pacientes con mutaciones deletéreas en los genes reparadores (36). Asimismo, recientemente se ha demostrado una elevada eficacia de pembrolizumab en pacientes con tumores que presentan defectos en la vía de *mismatch repair*/inestabilidad de microsatélites (37). Este aspecto puede resultar especialmente relevante en los carcinomas uroteliales dada la elevada frecuencia de defectos en esta vía de reparación en los carcinoma del tracto urotelial superior. En un esfuerzo para englobar los diferentes biomarcadores que pueden estar relacionados con la respuesta en la inmunoterapia, recientemente se ha propuesto un inmunograma que incorpora en siete ejes principales los diferentes parámetros relacionados con la respuesta a la inmunoterapia y que pueden ayudar a predecir de forma individual la eficacia de estos tratamientos en los pacientes con cáncer de vejiga (38).

CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos asistido a un avance espectacular en el conocimiento de la biología molecular de los tumores de vejiga que ha permitido identificar nuevos biomarcadores pronóstico y predictivos y, al mismo tiempo, nuevas dianas terapéuticas para terapias dirigidas que pueden permitir mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga. Sin embargo, en la actualidad todavía no disponemos de ningún biomarcador aprobado en la práctica clínica. Por todo ello, es prioritario incorporar con la máxima eficiencia y rapidez los conocimientos que nos aportan los avances en el campo de la biología molecular y poderlos trasladar a la práctica aplicar para aplicar una medicina de precisión que permita seleccionar el tratamiento más eficaz para cada paciente.

CORRESPONDENCIA:

Albert Font
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia de Badalona, B-ARGO
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Ctra. de Canyet, s/n
08916 Badalona, Barcelona
e-mail: afont@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

- Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796-810.
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15:25-41.
- Dinney CP, McConkey DJ, Millikan RE, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer Cell* 2004;6:111-6.
- Witjes JA, Lebre T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71:462-75.
- Font A, Luque R, Villa JC, et al. The challenge of managing bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: A review with treatment recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG). *Target Oncol* 2019;14(1):15-32.
- Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB, et al. Trends in the use of perioperative chemotherapy for localized and locally-advanced muscle-invasive bladder cancer: a sign of changing tides. *Eur Urol* 2015;67(1):165-70.
- Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-22.
- Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing genome-driven oncology. *Cell* 2017;168:584-99.
- Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522-8.
- Li Q, Damish AW, Frazier Z, et al. ERCC2 helicase domain mutations confer nucleotide excision repair deficiency and drive cisplatin sensitivity in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(3):977-88.
- Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140-53.
- Liu D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker ERCC2 in muscle-invasive urothelial bladder cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1094-6.
- Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, et al. Genomic differences between "primary" and "secondary" muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2019;75:231-9.
- Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, et al. Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:959-67.
- Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, et al. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. DOI: 10.1200/PO.17.00286
- Font A, Taron M, Gago JL, et al. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant-cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol* 2011;22(1):139-44.
- Teo MY, Bambrum RM, Zabor EC, et al. DNA damage response and repair gene alterations are associated with improved survival in patients with platinum-treated advanced urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3610-8.
- Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, et al. Multicenter prospective phase II trial of neoadjuvant dose-dense gemcitabine plus cis-

- platin in patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1949-56.
19. Sjordahl G, Lauss M, Lovgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3377-86.
 20. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:3110-5.
 21. Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25:152-65.
 22. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171:540-56.
 23. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2019. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
 24. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinic use. *EBio-Medicine* 2016;12:105-17.
 25. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, et al. A prognostic gene expression signature in the molecular classification of chemotherapy-naïve urothelial cancer is predictive of clinical outcomes from neoadjuvant chemotherapy: A phase 2 trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin with bevacizumab in urothelial cancer. *Eur Urol* 2016;69:855-62.
 26. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72:544-54.
 27. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
 28. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
 29. Kardos J, Chai S, Mose LE, et al. Claudin-low bladder tumors are immune infiltrated and actively immune suppressed. *JCI Insight* 2016;1:e85902.
 30. Kim J, Kwiatkowski D, McConkey DJ, et al. The Cancer Genome Atlas Expression subtypes stratify response to checkpoint inhibition in advanced urothelial cancer and identify a subset of patients with high survival probability. *Eur Urol* 2019;75:961-4.
 31. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018;554:544-8.
 32. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
 33. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, et al. T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res* 2008;14:4800-8.
 34. Powles T, Jin C, Zheng Y, et al. Tumor shrinkage and increased overall survival are associated with improved albumin, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and decreased durvalumab clearance in NSCLC and UC patients receiving durvalumab. *J Clin Oncol* 2017;35:3035.
 35. Ayers M, Luceford J, Nebozhyn M, et al. IFN-γ-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017;127:2930-40.
 36. Teo MY, Seier K, Ostrovskaya I, et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. *J Clin Oncol* 2018;36:1685-94.
 37. Le DT, Uram JM, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-201.
 38. Van Dijk N, Funt SA, Blank CU, et al. The Cancer Immunogram as a framework for personalized immunotherapy in urothelial cancer. *Eur Urol* 2019;435-44.

Cistectomía radical en cáncer de vejiga

R. VIVES DILME, M. I. GALANTE ROMO, J. MORENO SIERRA

Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La cistectomía radical (CR) constituye el tratamiento quirúrgico de elección en el cáncer de vejiga músculo-invasivo órgano-confinado y en el no músculo-invasivo de alto riesgo con factores de mal pronóstico. Es un procedimiento asociado a elevadas tasas de morbilidad, presentando complicaciones hasta en el 50% de los pacientes en los primeros 3 meses posoperatorios. Los abordajes mínimamente invasivos, las técnicas de preservación de órganos y los protocolos de prehabilitación (protocolos ERAS) son algunas de las medidas encaminadas a disminuir la morbilidad y progresar en términos de calidad de vida (QoL) en los pacientes sometidos a CR.

PALABRAS CLAVE: Cistectomía radical. Cáncer vesical. Técnicas de preservación. Morbilidad.

INTRODUCCIÓN

La cistectomía radical (CR) con linfadenectomía pélvica constituye el tratamiento quirúrgico de elección en el cáncer de vejiga músculo-invasivo órgano-confinado y en el cáncer vesical no músculo-invasivo de alto riesgo con factores de mal pronóstico o refractario al tratamiento intravesical con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) (1,2).

La CR es el tratamiento que consigue una mayor supervivencia cáncer específica (3), con una tasa de supervivencia libre de recurrencia de 50-59% a los 10 años y una supervivencia global de aproximadamente el 45% de los pacientes tratados (4,5). No obstante, esta técnica quirúrgica asocia una considerable morbilidad, describiéndose una tasa de complicaciones quirúrgicas tempranas y de mortalidad perioperatoria de 20-57% y 0,3-5,7%, respectivamente (6). Existe una clara relación

ABSTRACT

Radical cystectomy (RC) is the standard treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer with either high risk of progression or failure of intravesical therapy. This technique is associated with significant morbidity, with a prevalence of postoperative complications of 50% within 3 months of surgery. Recent interest in patients' QoL has promoted the trend toward minimally invasive techniques such as laparoscopic RC and robotic RC, pelvic organ preservation techniques and protocols for recovery after surgery.

KEY WORDS: Radical cystectomy. Bladder cancer. Organ-sparing techniques. Morbidity.

entre mortalidad cáncer-específica y riesgo de progresión con latencias superiores a 3 meses entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico (7).

A continuación, se describen tanto la técnica quirúrgica como los distintos puntos de controversia en lo referente a la misma.

VALORACIÓN PREOPERATORIA

La valoración preoperatoria desde el punto de vista oncológico debe incluir al menos un TC tóraco-abdomino-pélvico con contraste para una correcta estadificación. La RMN pélvica se está incorporando en los últimos años como una prueba útil en la estadificación local de la enfermedad. Al igual que en cirugía colorrectal, los protocolos ERAS (Early Recovery After Surgery) (8) han demostrado beneficios en términos de calidad de

vida y morbilidad posquirúrgica en estos pacientes. Estos protocolos están dirigidos a la optimización de la situación clínica basal del paciente (perfil nutricional y patologías de base fundamentalmente respiratorias y cardiovasculares), así como a una mayor participación y conocimiento en el proceso médico-quirúrgico por parte del paciente (consulta con el estomaterapeuta, rehabilitación respiratoria y física previa y recomendaciones de estilo de vida previos y posteriores a la cirugía). Estos protocolos requieren una implicación multidisciplinar que incluye tanto a urólogos como a médicos rehabilitadores, nutricionistas, médicos de Atención Primaria, intensivistas y anestesiólogos con el fin de minimizar las complicaciones y la morbimortalidad del procedimiento quirúrgico. La asociación de quimioterapia neoadyuvante exige también una mayor implicación en lo referente a los cuidados pre y posoperatorios y una participación más activa por parte de los oncólogos médicos.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Inicio del procedimiento quirúrgico con la colocación del paciente en decúbito supino y posición de Trendelenburg. En el caso de una cirugía abierta se procede a la realización de una laparotomía media supra-umbilical y posterior acceso a la cavidad peritoneal (aunque se puede realizar un abordaje extraperitoneal, que puede implicar una mejor orientación anatómica, con el inconveniente de que no permite la inspección completa de la cavidad abdominal) (9). Sección de los ligamentos umbilicales con una incisión lateral del peritoneo hasta el anillo inguinal interno de forma bilateral (10). Se procede a la movilización del colon para exposición e identificación de los uréteres a nivel del cruce con los vasos ilíacos, procediendo a la sección de los mismos a nivel distal a la arteria vesical superior.

Clásicamente se recomendaba remitir una muestra intraoperatoria del margen ureteral distal bilateral con la finalidad de descartar neoplasia a ese nivel. No obstante, en algunas series se describen un bajo porcentaje de afectación de los márgenes ureterales distales en CR (1,2-4,8%) y una baja tasa de recurrencia de neoplasia vesical en el tracto urinario superior (3-5%) posterior al tratamiento quirúrgico radical (11). Consecuentemente, existe controversia en la realización sistemática del estudio anatomopatológico intraoperatorio de los márgenes ureterales distales, estableciéndose una indicación clara únicamente en aquellos pacientes que presenten carcinoma urotelial *in situ*.

Posteriormente, se realiza la disección, ligadura y sección de los pedículos vasculares vesicales anterior y lateral de forma bilateral, incluyendo las ramas arteriales y venosas superior, media e inferior vesicales y las ramas de los vasos pudendos y obturatrices (10).

CISTECTOMÍA RADICAL EN EL VARÓN

En el varón se realiza la apertura de la fascia de Denonvilliers y disección de la cara prostática posterior. A continuación, se procede a la disección vesical anterior y apertura de la fascia endopélvica de forma bilateral y lateral a la próstata. Ligadura y sección del complejo venoso dorsal. Disección prostática lateral en dirección al ápex con o sin preservación de los haces neurovasculares bilaterales. Por último se realiza la sección uretral a nivel del ápex prostático y extracción de la pieza quirúrgica (previo embolsado en el caso de abordaje laparoscópico o robótico).

En casos seleccionados, se contempla la posibilidad de variaciones técnicas como la preservación de la próstata o de la cápsula prostática, preservación de vesículas seminales y de los haces neurovasculares (descritas en el apartado de *Técnicas de preservación de órganos pélvicos*) con la finalidad de mejorar los resultados funcionales (mantener la función eréctil y, en caso de que se realicen derivaciones ortotópicas, preservar la continencia urinaria) sin comprometer el resultado oncológico en estos pacientes (12).

CISTECTOMÍA RADICAL EN LA MUJER

En la mujer la cirugía radical incluye la exéresis de la cara anterior de la vagina y el útero.

Inicialmente, se procede a la incisión del peritoneo a nivel del fondo de saco de Douglas, disecando el cuello del útero y la cara posterior de la vagina, que se secciona. Sección de los pedículos vasculares vesicales posterior y lateral. Posteriormente, se realiza la disección de la cara anterior vaginal y del útero para conseguir una extirpación completa de la vejiga y la uretra en bloque, incluyendo la desinserción del meato uretral externo. Tras el embolsado en caso de abordaje laparoscópico o robótico se procede a la extracción de la pieza quirúrgica vía vaginal. Finalmente, se realiza una sutura del manguito vaginal.

En pacientes candidatas a una derivación urinaria ortotópica, se realiza una preservación de uretra y vagina, limitando la extirpación uterina a nivel del cérvix (9,10).

LINFADENECTOMÍA

En la actualidad, no está establecida la extensión óptima de la linfadenectomía pélvica (LDN) en CR. Estudios recientes aportan datos a favor de una potencial mejoría de la supervivencia en los pacientes sometidos a CR en los que se realiza LDN extendida o súper extendida frente a LDN estándar (2,13).

La LDN estándar incluye los ganglios linfáticos distales a la bifurcación ilíaca (ganglios ilíacos internos y externos, ganglios presacros y fosa obturatriz). La LDN extendida incluye la exéresis de los ganglios ilíacos co-

munes, de la bifurcación aórtica y presacros. La LDN súper extendida incluye los ganglios linfáticos pélvicos extendiéndose a nivel craneal hasta la arteria mesentérica inferior (2) (Fig. 1).

El límite lateral está constituido por el nervio genito-femoral, el límite medial por el cruce ureteral sobre los vasos ilíacos y a nivel caudal por la vena ílfaca circunfleja, el ligamento lacunar y el ganglio de Cloquet (2).

La LDN pélvica bilateral tiene un papel fundamental tanto en la estadificación oncológica como en términos terapéuticos (13).

En lo referente a la estadificación, se ha descrito un porcentaje de afectación ganglionar del 20-25% de los pacientes sometidos a CR, estableciéndose como uno de los principales factores de mal pronóstico (1,14,15). En términos de supervivencia, algunas series describen una supervivencia libre de recurrencia de 15-35% a 10 años en pacientes con ganglios linfáticos positivos que no han recibido tratamiento sistémico (1,14).

La revisión sistemática publicada por Bruins y cols. (16) determina que la LDN supone un beneficio oncológico frente al hecho de no realizarla. Metaanálisis recientes determinan un beneficio en supervivencia libre de recurrencia a los 5 años asociado a la realización de LDN extendida respecto a LDN estándar (17,18), sin embargo no se ha descrito beneficio significativo de LDN súper-extendida vs. LDN extendida (19). No obstante, el primer estudio prospectivo randomizado fase III realizado, no ha demostrado un beneficio de la LDN extendida sobre la LDN estándar en supervivencia libre de recurrencia, supervivencia cáncer-específica ni supervivencia global (20).

A la espera de los resultados de un segundo ensayo clínico sobre el impacto terapéutico asociado a la extensión anatómica de la LDN, la recomendación es realizar LDN en todos los pacientes sometidos a CR. Si bien el modelo más aceptado es la LDN extendida, no disponemos de evidencia suficiente para poder recomendarlo (2).

Estudios de mapeo ganglionar determinan la baja probabilidad de afectación ganglionar proximal en pacientes

sin afectación de los ganglios linfáticos distales a la región de la bifurcación aórtica (21,22).

Otro punto controvertido, además de la extensión de la LDN, es el número mínimo de ganglios que deben ser incluidos para considerarla como significativa. Estudios retrospectivos describen un aumento en las tasas de supervivencia directamente proporcional al número de ganglios linfáticos obtenidos en la LDN (23). La actual recomendación es de un mínimo de diez ganglios linfáticos para una correcta evaluación de la afectación ganglionar (24).

TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS PÉLVICOS

La CR es una técnica quirúrgica asociada a una importante morbilidad. En el varón, existe una elevada prevalencia de disfunción eréctil. La derivación ortotópica a su vez asocia frecuentemente incontinencia urinaria, tanto diurna como nocturna. Esto supone un impacto considerable sobre la calidad de vida (QoL), principalmente en pacientes jóvenes (25).

Se han descrito diferentes variaciones de la técnica estándar con objetivo de mejorar los resultados funcionales: preservación prostática parcial (capsular) o total, preservación de vesículas seminales y/o haces neurovasculares (HNV) (2).

Estudios recientes establecen un beneficio en función sexual asociado a los procedimientos de preservación de órganos pélvicos (POP) respecto a la CR estándar, si bien no existe consenso sobre qué técnica presenta mejores resultados (12). Se describen unas tasas de potencia sexual posquirúrgica de 80-90% en preservación prostática, 50-100% en preservación capsular y 29-78% en preservación de HNV, sin presentar ninguna de las técnicas quirúrgicas superioridad respecto a las otras (26-28).

La POP es opción terapéutica en casos muy seleccionados, en pacientes con cáncer vesical órgano-confinado sin afectación del cuello vesical, la uretra prostática ni neoplasia de próstata concomitante (12). A pesar del moderado nivel de evidencia, se consideran técnicas oncológicamente seguras siempre que se apliquen en pacientes seleccionados y correctamente informados (12,27).

En la mujer, las técnicas de POP incluyen la preservación de HNV, vagina y útero. Al igual que en el varón, en pacientes seleccionadas con tumores órgano-confinados, sin afectación uretral ni del cuello vesical, se postulan como potencialmente comparables a la CR estándar en términos de resultados oncológicos, presentando una mejoría en resultados funcionales sobretudo en pacientes con derivaciones ortotópicas. Una revisión sistemática publicada en 2017 por Veskimae y cols. (29) refiere relaciones sexuales satisfactorias en el 88% de las pacientes del total del 86% que aportaron datos al respecto. Los índices de continencia urinaria diurna y nocturna fueron muy variables (52-100% y 48-100% respectivamente) con índices de cateterismos intermitentes muy dispares (9,5-100%).



Fig. 1. Límites anatómicos de la LDN en CR. 1: LDN estándar; 2: LDN extendida; 3: LDN súper-extendida

Por lo tanto, la evidencia científica disponible es muy limitada, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos con el objetivo de poder establecer una recomendación en estos casos.

DERIVACIÓN URINARIA

La derivación urinaria realizada en la CR puede clasificarse en dos subtipos en función de la continencia urinaria: derivaciones continentes (neovejiga ortotópica, derivación cutánea continente y ureterosigmoidostomía) y derivaciones no continentes (ureterostomía cutánea y conducto ileal o colónico).

La indicación del tipo de derivación urinaria está basada en un conjunto de factores: la seguridad oncológica, morbilidad asociada e impacto sobre la QoL del paciente. Contraindicaciones absolutas para la derivación urinaria continente son la insuficiencia renal y hepática, enfermedades neurológicas o psiquiátricas avanzadas, afectación oncológica uretral o del cuello vesical en mujeres y de la uretra prostática en hombres y una esperanza de vida limitada (2,30). Entre las contraindicaciones relativas se incluyen el tratamiento previo con radioterapia pélvica de alta dosis, la estenosis uretral compleja y la incontinencia urinaria grave (31).

Actualmente, ningún tipo de derivación urinaria ha demostrado superioridad frente al resto en términos de QoL (30,32).

A la hora de decidir el tipo de derivación urinaria se deben tener en cuenta la comorbilidad del paciente, sus preferencias y el soporte social del que dispone. La edad no constituye un factor limitante *per se*, aunque actualmente no se recomienda la realización de derivaciones urinarias continentes en pacientes mayores de 80 años (2,33).

Neovejiga ortotópica

Aunque algunas grandes series publican derivación ortotópica en más del 80% de los varones y 50% de las mujeres, esta derivación urinaria no suele ser la opción mayoritaria. La mayor parte de los centros optan preferentemente por el conducto ileal (34-36).

El reservorio ileal constituye el tipo de neovejiga más utilizado en la práctica clínica actual (30). Se describen tasas de incontinencia urinaria diurna de 8-10% e incontinencia nocturna de 20-30% (35). Asocia una morbilidad de aproximadamente el 22% (37), siendo algunas de las complicaciones más frecuentes el déficit de vitamina B₁₂, la estenosis ureterointestinal y las alteraciones metabólicas.

En cuanto a resultados oncológicos, no se describen diferencias en supervivencia cáncer-específica entre pacientes con neovejiga ileal y pacientes con conducto ileal (38). Asimismo, la recurrencia a nivel uretral es infrecuente en pacientes con neovejiga ileal, siendo me-

nor que en aquellos pacientes en los que se realiza una derivación cutánea continente (30,38,39).

Finalmente, la derivación ortotópica constituye una indicación oncológicamente segura también en pacientes que presenten afectación ganglionar con una metástasis única en pelvis (N1) (40).

Conducto ileal

Es posiblemente la derivación urinaria más utilizada en la actualidad. Algunas series describen que se trata de la derivación urinaria indicada en el 33% de los pacientes sometidos a CR (30). Consiste en una derivación realizada a partir de un segmento de íleon distal de 15-20 cm a la que se anastomosan los uréteres en un extremo, realizando una ileostomía en el flanco derecho abdominal. Presenta una tasa de complicaciones tempranas de 48%, destacando las infecciones urinarias, la fuga urinaria y las estenosis (41). Más infrecuentes pero mucho más graves son los problemas de la anastomosis intestinal. Entre las complicaciones tardías, se describen fundamentalmente complicaciones del estoma en un 24% (42) y alteraciones morfológicas y funcionales del tracto urinario superior hasta en un 30% de los pacientes. Algunos autores describen una incidencia de complicaciones superior al 95% a los 15 años de la cirugía.

Contraindicaciones relativas en este tipo de derivación urinaria son la enfermedad inflamatoria intestinal y el tratamiento previo con RDT a altas dosis (9).

Ureterostomía cutánea

En tercer lugar, la ureterostomía cutánea es un tipo de derivación urinaria sencilla a nivel técnico dado que evita la manipulación intestinal. Consiste en la anastomosis uretral directamente a la pared abdominal. Es utilizada en aquellos pacientes de edad avanzada o importante comorbilidad y en pacientes sometidos a cistectomía paliativa. Asocia un menor tiempo quirúrgico, menor estancia hospitalaria y menor tasa de complicaciones tempranas, describiéndose un impacto sobre la QoL similar al conducto ileal (43). Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son la estenosis uretral y la infección urinaria (41). La mayoría de los pacientes precisa de una intubación permanente de las ureterostomías con recambios periódicos de catéter.

Otras derivaciones urinarias

Otros tipos de derivaciones urinarias actualmente poco utilizadas en la práctica clínica son la derivación cutánea continente y la ureterorrectosigmoidostomía.

La primera de ellas consiste en realizar un reservorio ileal de elevada capacidad y baja presión, continente y autocateterizable. En estos pacientes, se describe una tasa

de continencia urinaria diurna y nocturna de aproximadamente el 93% (44).

Finalmente, la ureterectosigmoidostomía constituye una técnica obsoleta en la actualidad debido a la elevada incidencia de infecciones urinarias complicadas y al mayor riesgo de neoplasia de colon asociados a la misma (2).

CISTECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA Y ROBÓTICA

La CR abierta constituye el abordaje quirúrgico estándar en la cirugía radical del cáncer vesical. No obstante, las técnicas mínimamente invasivas como la CR laparoscópica y la CR robótica, se postulan en la actualidad como opciones terapéuticas seguras con resultados prometedores a corto plazo (45).

Estudios recientes que comparan la CR abierta con abordajes mínimamente invasivos (CMI) refieren un mayor tiempo quirúrgico, una menor tasa de transfusión sanguínea, menor tasa de complicaciones de cualquier grado (incluyendo las de grado 3 según el sistema de clasificación de Clavien-Dindo) a los 90 días posoperatorios y menor estancia hospitalaria para la CMI. Se describe también un beneficio en tasas de transfusión y complicaciones de cualquier grado de la CR robótica frente a la laparoscópica (45).

No existen diferencias significativas en lo que se refiere a resultados oncológicos (supervivencia libre de recurrencia, márgenes quirúrgicos positivos y rendimiento de la LDN) ni funcionales cuando se comparan la CR abierta y la CR robótica (46-50). Es necesario considerar el mayor impacto económico que supone el abordaje robótico respecto a la CR abierta y la importancia, en ambas técnicas quirúrgicas, de la experiencia del cirujano y del volumen asistencial del centro hospitalario (46).

Finalmente, haciendo referencia a la CR laparoscópica, una revisión sistemática reciente describe resultados similares a los atribuidos anteriormente a la CR robótica. Se establecen un mayor tiempo quirúrgico, menor tasa de transfusiones sanguíneas, menor requerimiento analgésico y menor estancia hospitalaria en los pacientes intervenidos mediante abordaje laparoscópico (51).

Actualmente, la evolución de la cirugía robótica permite plantear nuevos escenarios técnicos como la realización de una derivación urinaria intracorpórea (DUI). Los potenciales beneficios de la DUI respecto a la extracorpórea recaen en incisiones quirúrgicas de menor tamaño, menor requerimiento analgésico, menor exposición intestinal y menor riesgo de presentar un desequilibrio hidroelectrolítico por parte del paciente.

En un análisis reciente realizado por el Consorcio Internacional de CR robótica (52), se define la DUI como una técnica segura con resultados comparables a la derivación extracorpórea. Las complicaciones posquirúrgicas descritas más frecuentemente en los pacientes sometidos a CR robótica son las gastrointestinales e infecciosas (20% y 17%, respectivamente), las cuales se describieron como significativamente menores en aque-

llos pacientes con DUI. La tasa de complicaciones a los 30 días de la cirugía fue significativamente menor en los pacientes en los que se realizó DUI respecto a la derivación extracorpórea (43% vs. 35%), sin establecerse diferencias estadísticamente significativas en complicaciones tardías ni en complicaciones mayores (Clavien 3-5) (Tabla I).

Consecuentemente, y a la espera de futuros estudios aleatorizados, se establece un potencial beneficio de la DUI en términos de menores complicaciones posquirúrgicas y menor estancia hospitalaria respecto a la derivación extracorpórea (52,53).

COMPLICACIONES Y MORBIMORTALIDAD

La CR presenta una tasa de complicaciones considerable, presentándose en un 20-57% de los pacientes en los primeros 90 días posquirúrgicos. Se asocian principalmente al tipo de derivación urinaria (6,54,55). Estas complicaciones posquirúrgicas se estratifican según la clasificación de Clavien-Dindo (Tabla II). Un 78% son complicaciones menores (grado 1 y 2) (56) y únicamente un 13% complicaciones mayores (grado 3-5) (6).

Como factores relacionados con la aparición de las complicaciones destacan la edad, la comorbilidad fundamentalmente cardiorespiratoria y el índice de masa corporal (IMC) del paciente (3,56).

Una valoración del riesgo posquirúrgico con la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists) mayor o igual a 3 se asocia a una mayor tasa de complicaciones mayores, especialmente aquellas relacionadas con la derivación urinaria (57). En estos pacientes, los protocolos de prehabilitación cobran vital importancia, así como la adecuada selección de la derivación urinaria. La aplicación del protocolo ERAS (8) ha demostrado una disminución de la morbilidad posoperatoria, el requerimiento analgésico y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, así como una mejoría significativa en términos de QoL.

En los últimos años, las tasas de mortalidad asociadas a CR han descendido significativamente (0,8-5%) (54). La agrupación de casos en centros de alto volumen y cirujanos expertos (58) disminuye la morbilidad asociada a la intervención. Una menor duración de la intervención y un menor sangrado quirúrgico asocian menor número y gravedad de complicaciones. Se describen tasas de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en CR a los 5 años de 68% y 66% respectivamente, y 60% y 43% a los 10 años (1), siendo del 34-43% en aquellos pacientes con afectación ganglionar (42).

Finalmente, la asociación de quimioterapia neoadyuvante ha supuesto en los últimos diez años un cambio en el paradigma de tratamiento del cáncer vesical músculo-infiltrante. Recientes publicaciones no asocian la QT neoadyuvante a mayor duración de la intervención

TABLA I
COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DERIVACIÓN URINARIA EXTRACORPÓREA E INTRACORPÓREA

Complicaciones	Extracorpórea (DUE)	Intracorpórea (DUI)	Todos
Gastrointestinales	142 (23)	19 (10)	161 (20)
Infeciosas	114 (18)	22 (12)	136 (17)
Genitourinarias	58 (9)	19 (10)	77 (9)
Herida quirúrgica	35 (6)	7 (4)	42 (5)
Hematológicas	56 (9)	19 (10)	75 (9)
Pulmonares	21 (3)	3 (2)	24 (3)
Metabólicas	8 (1)	0	8 (1)
Complicaciones 30 d	269 (43)	67 (35)	336 (41)
Complicaciones 90 d	309 (49)	78 (41)	387 (47)
Menores (1-2)	196 (31)	43 (23)	239 (33)
Mayores (3-5)	115 (18)	34 (18)	149 (18)
Mortalidad 90 días	31 (4,9)	3 (1,6)	34 (4,1)

De un total de 935 pacientes sometidos a CR robótica en 167 se realizó una derivación intracorpórea vs. 768 en los que se realiza una derivación extracorpórea. De 817 pacientes válidos para estudio con seguimiento > 90 d se obtienen los resultados que se resumen en la tabla. Si bien no hay una ventaja significativa estadísticamente, sí se evidencia una tendencia a menor incidencia de complicaciones a 90 d de la DUI. Adaptada de Ahmed K, et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol 2014;65:340-7.

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO SOBRE LAS COMPLICACIONES POSQUIRÚRGICAS

Grado 1	Alteración del curso posoperatorio con requerimiento farmacológico antiemético, antipirético, analgésico, diurético o hidroelectrolítico. Se incluye la infección de la herida quirúrgica
Grado 2	Requerimiento farmacológico (tratamientos no incluidos en grado 1). Transfusión sanguínea y nutrición parenteral
Grado 3	Intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica: – 3a: No requerimiento de anestesia general – 3b: Anestesia general
Grado 4	Complicaciones asociadas a riesgo vital (incluyendo complicaciones del SNC) que requieran ingreso en UCI: – 4a: Disfunción de un único órgano (incluye hemodiálisis) – 4b: Disfunción multiorgánica
Grado 5	Fallecimiento
Sufijo "d"	Complicación en el momento del alta hospitalaria con requerimiento de seguimiento clínico posterior

quirúrgica, mayor estancia hospitalaria o mayor número de complicaciones perioperatorias, si bien refieren una mayor incidencia de reingreso hospitalario en los primeros 90 días posquirúrgicos en estos pacientes (59).

CORRESPONDENCIA:

Jesús Moreno Sierra
Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: dr_jmoreno@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666-75.
- Wiłtjes JA, Bruins M, Cathomas R, et al. EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 2019.
- Froehner M, Brausi MA, Herr HW, et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol 2009;56:443-54.
- Colombo R. Editorial comment on: defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using standardized methodology. Eur Urol 2009;55:175-6.
- Izquierdo L, Peri L, Leon P, et al. The role of cystectomy in elderly patients: a multicentre analysis. BJU Int 2015;Suppl. 3:73-9.
- Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. J Urol 2009;182:914-21.
- Ayres BE, Gillatt D, McPhail S, et al. A delay in radical cystectomy of > 3 months is not associated with a worse clinical outcome. BJU Int 2008;102:1045.
- Karl A, Buchner A, Becker A, et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol 2014;191:335-40.
- Stenzl A, Nagele U, et al. Cystectomy: Technical considerations in male and female patients. EAU Update Series 2005;3:138-46.
- Kent R, Herr HW. Surgery for bladder cancer. Campbell-Walsh Urology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders 2016;83:2375-85.
- Schumacher MC, Scholz M, Weise ES, et al. Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder? J Urol 2006;176:2409-13.

12. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol* 2017;35:539.e17-539.e29.
13. Heck MM, Gschwend JE. Extended lymph node dissection for bladder cancer: do clinical trials rule out a benefit? *Eur Urol* 2019;3:1-3.
14. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61:1039-47.
15. Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, et al. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. *J Urol* 2004;172:85-90.
16. Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:1065-77.
17. Mandel P, Tilki D, Eslick GD, et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2014;32:1184-90.
18. Bi L, Huang H, Fan X, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014;113:E39-48.
19. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Super-extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011;186:1261-8.
20. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 2019;75:604-11.
21. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol* 2011;60:946-52.
22. Wiesner C, Salzer A, Thomas C, et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int* 2009;104:331-5.
23. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer* 2006;107:2368-74.
24. Wright JL, Lin DW, Porter MP, et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer* 2008;112:2401-8.
25. Zippe CD, Raina R, Massanyi EZ, et al. Sexual function after male radical cystectomy in a sexually active population. *Urology* 2004;64:682-6.
26. Mertens LS, Meijer RP, de Vries RR, et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol* 2014;191:1250-5.
27. De Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van Tinteren H, et al. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. *BJU Int* 2009;104:1239.
28. Basiri A, Pakmanesh H, Tabibi A, et al. Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. *J Urol* 2012;9:678-84.
29. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120:12-24.
30. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al. Urinary diversion. *J Urol* 2007;69(1):17-49.
31. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24:305-14.
32. Rangarajan K, Somani BK. Trends in quality of life reporting for radical cystectomy and urinary diversion over the last four decades: A systematic review of the literature. *Ar J Urol* 2019;17(3):181-94.
33. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, et al. Radical cystectomy in octogenarians: does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010;183:2171-7.
34. Hautmann RE, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61:1039-47.
35. Jentzmik F, et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical functional, and oncological outcome. *World J Urol* 2012;30:733.
36. Stenzl A, Sherif H, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010;36:537-47.
37. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol* 2001;165:1427-32.
38. Yossepowitch O, Dalbagni G, Golijanin D, et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol* 2003;169:177-81.
39. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int* 2003;91:143-9.
40. Lebreit T, Herve JM, Yonneau L, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol* 2002;42:344-9.
41. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53:834-42.
42. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169:985-90.
43. Longo N, Imbimbo C, Fusco F, et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int* 2016;118:521-6.
44. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol* 2006;24:315-8.
45. Novara G, Catto JW, Wilson T, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67:376-401.
46. Wilson TG, Guru K, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2015;67:363-75.
47. Yuh B, Wilson T, Bochner B, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67:402-22.
48. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, et al. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2015;67:1042-50.
49. Parek DJ, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10139):2525-36.
50. Sathianathan NJ, Kalapara A, Frydenberg M, et al. Robotic-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2019;201:715-20.
51. Tang K, Li H, Xia D, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One* 2014;9:e95667.
52. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2014;65:340-7.
53. Wu L, Yang F, Song L. Comparison of intracorporeal and extracorporeal urinary diversion after laparoscopic radical cystectomy in females with bladder cancer. *World J Surg Oncol* 2019;17:161.
54. Konety BR, Allareddy V, Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology* 2006;68:58-64.
55. Hautmann RE, et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184:990.
56. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;10(55):164-74.
57. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2014;113:887-93.
58. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114:46-55.
59. Aldhaam NA, Elsayed AS, Jing Z, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not associated with adverse perioperative outcomes after robot-assisted radical cystectomy: A case for increased utilization from the IRCC. *J Urol* 2020;203:57-61.

Tratamiento conservador del cáncer de vejiga

J. R. PASTOR PEIDRO, J. LÓPEZ TORRECILLA

Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA. Hospital General Universitario. Valencia

RESUMEN

Clásicamente, la terapia estándar del cáncer vesical infiltrante era la cistectomía. Es un tratamiento altamente efectivo pero con una morbilidad y alteración de la calidad de vida considerables. Por ello, desde hace años se plantean alternativas que, además de controlar la enfermedad, pretenden conservar la vejiga. Estos tratamientos son la resección transuretral (RTU), la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) o la asociación de ellos. Del análisis de los diferentes estudios, la estrategia con mejores resultados ha sido la terapia trimodal conservadora que combina la RTU y la RT + QT. Esta estrategia logra unas tasas de toxicidad bajas, unas cifras de respuesta completa del 68-83%, de supervivencia global (SG) a 5 años del 48-65% con una conservación vesical de 45-83%. La supervivencia enfermedad específica (SCE) a 5 años oscila entre 65% y 71%. Estas cifras son similares a las obtenidas con la cistectomía radical, por ello, actualmente, y a pesar de la ausencia de estudios comparativos fase III, la terapia trimodal es una alternativa a la cirugía que también tiene nivel de evidencia 1, tanto para pacientes seleccionados operables como para pacientes no candidatos a cirugía.

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

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, la cistectomía radical (con o sin QT neoadyuvante) ha sido el tratamiento estándar para el carcinoma de células transicionales de vejiga infiltrante, ya que era la única opción con nivel de evidencia 1 para pacientes operables. Con ella, se obtienen tasas de control local a 5 años de hasta el 80-90% y de supervivencia global (SG) a 5 años del 36-60% (1). Sin embargo, la cistectomía tiene complicaciones quirúrgicas potenciales

ABSTRACT

Classically, the standard therapy for invasive bladder cancer was cystectomy. It is a highly effective treatment but with considerable morbidity and deficit of quality of life. Therefore, there are others alternatives that in addition to achieve control disease, aim to preserve the bladder. These treatments are exclusive RTU (transurethral resection), exclusive chemotherapy (QT) and exclusive radiotherapy (RT) or any association of them. From the analysis of the different studies, the strategy with the best results has been preservation trimodal therapy that combines maximal RTU and RT + QT. This strategy achieves, with low toxicity rates, complete response rates of 68-83%, 5-year overall survival (OS) of 48-65% with a bladder preservation of 45-83%. The 5-year specific disease survival (CSS) ranges from 65% to 71%. These results are similar to cystectomy. Until this moment there are not phase III comparative studies between bladder preservation and cystectomy, but trimodal therapy is an alternative to surgery that also has a level of evidence 1 for operable selected patients and non-operable patients.

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

(hemorragias severas, infecciones, linfocitos, obstrucciones intestinales, etc.) (2,3) además del impacto sobre la calidad de vida que supone la derivación urinaria, incluso con la realización de neovejigas (estenosis, pielonefritis, fístulas, problemas de continencia, etc.) y la disfunción eréctil generalmente asociada. Es por ello que desde hace más de 1 década, se vienen desarrollando estrategias terapéuticas órgano-conservadoras, basadas en las realizadas en otras neoplasias como el cáncer de cabeza y cuello, el de canal anal, el de mama, etc, que persiguen obtener ci-

fras de control tumoral al menos similares a la cistectomía sin comprometer la supervivencia. Estos tratamientos son la resección transuretral (RTU), la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT), aunque el más estudiado y el que mejores cifras de control proporciona es la terapia trimodal con RTU seguida de RT + QT radiosensibilizante.

Recientemente, en 2019, las guías clínicas recogen además, la terapia trimodal (RTU seguida de RT + QT) ya no como una opción, sino como un tratamiento con nivel de evidencia 1, siendo por tanto una alternativa a la cistectomía en pacientes operables. A falta de estudios aleatorizados fase III que comparen la cistectomía con las opciones conservadoras, el objetivo de esta revisión es describir los tratamientos conservadores más utilizados y los resultados más recientes de los mismos.

TRATAMIENTOS ÓRGANO CONSERVADORES

RTU EXCLUSIVA

La RTU como monoterapia, se plantea como una opción a raíz de detectar en las piezas de cistectomía tras RTU la ausencia de tumor (T0), pensándose que un subgrupo de pacientes podrían estar siendo sobretratados. Según diferentes series, la tasa de T0 tras RTU exclusiva + cistectomía alcanza el 11-20,1% y en el subgrupo de pacientes con T2 en los que la RTU ha sido completa, puede llegar al 31,3% (3). Esto significa que en principio, hasta 1/3 de los pacientes con tumores infiltrantes precoces podrían ser tratados, teóricamente, de forma conservadora únicamente con RTU (4).

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

- La experiencia del Memorial Sloan Kettering fue publicada en 2001 (5) y dentro de su serie, analizan de forma prospectiva 99 pacientes sometidos a una RTU completa y una segunda RTU en la que no había tumor (T0) o solo tumor no infiltrante (T1). El seguimiento mínimo fue de 10 años. Los datos a 10 años fueron de 76% de SCE, un 57% de preservación vesical y un 34% de recaídas locales músculo-invasivas.
- Posteriormente en 2007 se publicó la serie del MD Anderson (6) y en ella 27 de 327 pacientes pudieron ser sometidos al mismo protocolo de conservación que los pacientes del Memorial Sloan Kettering y los resultados que obtuvieron son un 55% de recurrencias vesicales y una preservación vesical del 70%.
- Por último la serie más numerosa y prospectiva fue publicada en 2010 por Solsona y cols. (7) con 133 pacientes, con tumores infiltrantes sin hidronefrosis a los que se les realizó una RTU completa y posteriormente 5 o más biopsias de la muscular subya-

cente o incluso de la grasa. Los pacientes incluidos fueron aquellos en los que estas biopsias resultaron negativas. Todos los pacientes tenía un seguimiento mínimo de 15 años. Los resultados obtenidos a 15 años son un 24,8% de SG, un 79,5% de SCE, una supervivencia libre de progresión (SLP) con vejiga preservada de 57,8% y una supervivencia libre de progresión local (SLPL) con vejiga preservada de 61,9%.

Cabe enfatizar que estos resultados se consiguen en un perfil de pacientes altamente seleccionados y que en las series del MD Anderson y del Memorial Sloan Kettering pocos pacientes (11-35%) fueron candidatos a vigilancia tras la segunda RTU.

Otras series retrospectivas pueden consultarse en la tabla I.

Por tanto, la RTU en monoterapia solo puede plantearse como opción en una serie muy limitada de pacientes que deberían cumplir los siguientes criterios: tumores en estadio II y que tras una primera RTU completa, la segunda RTU con biopsias de la capa muscular del lecho tumoral fuese negativa o con tumor residual superficial. Deben ser solitarios, tener un tamaño < 2-3 cm y no asociar carcinoma *in situ* ni hidronefrosis. Cuando se cumplen estos criterios, las cifras de SCE son aproximadamente 60-79% pero con una SLP con vejiga conservada que en la mayoría de los casos no alcanza el 60%. Todo ello hace que actualmente, según las principales guías, la RTU en monoterapia no sea considerada una opción curativa para la mayoría de los pacientes y solo sea una opción en pacientes no candidatos a cistectomía (1,8).

En pacientes tratados con RTU exclusivamente debería considerarse la instilación intravesical de BCG mientras que la asociación con QT sistémica no ha mostrado una mejora significativa de los resultados (9).

TABLA I
RESULTADOS DE PACIENTES DE SERIES
RETROSPECTIVAS TRATADOS CON RTU EXCLUSIVA

Autor	n	Supervivencia cáncer específica a 5 años		
		Total	cT2a	cT2b
Flocks	126	53%	54%	43%
Milner	190	53%	57%	23%
O'Flynn	123	52%	59%	20%
Henry	43	52%	63%	38%
Kondas	27	48,8%	54,6%	20%
Barnes	85 T2	62% (incluye T1)		31%

QT EXCLUSIVA

La QT exclusiva no es una opción en el tratamiento conservador del cáncer de vejiga. Únicamente se considera útil cuando se asocia a otros tratamientos de la vejiga, tales como la cistectomía o la RT. Esta afirmación se basa en los diferentes estudios de QT neoadyuvante a la cirugía, en los que se reporta la tasa de T0 (respuestas completas) detectadas en la cirugía. Así en 2003 Grossman y cols. (10) publican un estudio aleatorizado de 317 pacientes con carcinomas vesicales infiltrantes en los que a 154 se les realiza cistectomía y a 153 se les añade de forma neoadyuvante a la cistectomía 3 ciclos de QT según esquema M-VAC (metrotexate/vinblastina/doxorubicina y cisplatino). La tasa de T0 fue del 38% en el brazo de QT frente a 15% en el brazo de cistectomía exclusiva ($p < 0,001$). En otros estudios de QT neoadyuvante a la cirugía con diferentes esquemas de QT basados en cisplatino, las tasas de T0 que se obtienen oscilan entre el 17% y el 25% (1). Estas cifras son claramente insuficientes e inferiores a las tasas de respuestas completas que se obtienen con la asociación con otros tratamientos, por ello no se aconseja la QT en monoterapia como tratamiento conservador (8).

RT EXCLUSIVA

Desde hace varias décadas se viene utilizando la RT exclusiva como tratamiento conservador exclusivo en el carcinoma vesical infiltrante. En pacientes con intención radical, la RT exclusiva alcanza tasas de respuesta completa que oscilan entre el 60-70%, unas tasas de control local a 5 años del 30-50% y una SG a 5 años en torno al 25-45%. Dadas las cifras de control, solo se considera una opción en pacientes inoperables (por edad, comorbilidad, etc.) o irreseccables y en pacientes no candidatos a combinación con QT radiosensibilizante.

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

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

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

- Uno de los centros pioneros en Europa en realizar un tratamiento conservador en el cáncer de vejiga es la Universidad de Erlangen en Alemania (13). En su serie de 126 pacientes tratados entre 1982 y 1985, con carcinoma de células transicionales (CCT) de vejiga T1 (de alto riesgo)-T4 con RT exclusiva, obtuvieron un 61% de respuestas completas con una SG a 5 años del 40% y una SG a 5 años con conservación de vejiga del 37%.
- La serie de West Yorkshire (14) fue publicada en 2003, en ella de forma retrospectiva se comparan 302 pacientes tratados con RT exclusiva frente a 96 a los que se les realizaba una cistectomía radical. Las diferencias no fueron significativas en la supervivencia de ambos grupos a 5 años (a pesar de que en el grupo de RT, la edad de los pacientes fue significativamente superior) siendo la supervivencia para el grupo de la RT de un 37,4% y para el de la cistectomía del 36,5%. La tasa de cistecto-

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

	<i>n</i>	<i>RT neoadyuvante + cistectomía</i>	<i>RT exclusiva (cistectomía de rescate)</i>	<i>Conclusiones</i>
Miller LS (1977) (11) MD Anderson Cancer Center	67	n = 35 Supervivencia 5a: no reportada	n = 32 Supervivencia 5a: 22%	Sí diferencias significativas en supervivencia a favor de RT+ cistectomía
Cutler SD (1983) (1) NCI	72	n = 37 Supervivencia 5a: 27% Metástasis 5a: 38%	n = 35 Supervivencia 5a: 40% Metástasis 5a: 31%	No diferencias significativas en supervivencia ni en metástasis
Sell A (1991) (12) Danish Vesical Cancer Group	183	n = 88 Metástasis a 5a: 32%	n = 95 28% cistectomías rescate Metástasis a 5a: 34%	No diferencias significativas en supervivencia ni en metástasis
Horwich A (1995) (16) Royal Marsden	189	n = 98 Supervivencia 5a: 40% Supervivencia 10a: 19%	n = 91 Supervivencia 5a: 28% Supervivencia 10a: 15%	No hubo diferencias significativas en supervivencia

5a: 5 años.

mías de rescate en el grupo de RT fue del 18,8%. Una de las críticas de este estudio ha sido que la cirugía se consideró potencialmente subóptima, lo que podría explicar la baja supervivencia en el grupo de cistectomía.

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

En este mismo estudio se recogen los resultados de una cohorte de 76 pacientes más actuales, tratados entre 2002 y 2005 con técnicas de RT más modernas, donde la SCE a 2 y 3 años fue del 75,5% y 72,4% respectivamente.

- Por último, una serie italiana publicada por Tonoli y cols. (15) en 2006, incluye a 459 pacientes T1-T4 N0-X M0 (54% T2 y 18% T3-4) tratados con RT exclusiva con unas dosis de 60-70 Gy aunque con técnicas, que los propios autores definen como simples. La mediana de seguimiento fue de 4,4 años y obtienen a 5 años, una SG de 36%, una SCE de 56% y una supervivencia libre de fracaso del 33%.

Por tanto, aunque no haya estudios comparativos aleatorizados, parece la que la RT exclusiva es una alternativa útil como tratamiento conservador, pero con resultados inferiores a la cistectomía y como veremos posteriormente a la terapia trimodal.

Explorando los conocimientos radiobiológicos para mejorar los resultados de la RT como tratamiento conservador exclusivo, se han estudiado aspectos como la modificación de la dosis y el fraccionamiento.

Fraccionamientos alterados

Se han estudiado diferentes posibilidades:

- *Fraccionamiento acelerado*: el objetivo teórico de este fraccionamiento es vencer la radio-resistencia

debida a la repoblación de las células tumorales. Basándose en estas premisas, Horwich y cols. (16), publicaron en 2005 un estudio aleatorizado fase III sobre 229 pacientes con un CCT de vejiga estadio T2-3, N0-1 M0, en el que 100 pacientes recibieron un tratamiento convencional con 64 Gy en 32 fracciones durante 45 días y en el otro brazo, 129 pacientes recibieron 60,8 Gy en 32 fracciones durante 26 días. En este segundo brazo, la dosis diaria utilizada fue de 1,8 Gy en la primera sesión y 2 Gy en la segunda sesión diaria. En cuanto a resultados de toxicidad, la RT acelerada incremento de forma significativa la toxicidad aguda intestinal (44% vs. 26%, $p = 0,001$) pero no varió la toxicidad vesical ni rectal crónica. En cuanto a los datos de control, la RT acelerada no mejoró significativamente ni la SG a 3 años (RT acelerada 54% frente 47% en la RT convencional) ni tampoco la supervivencia libre de enfermedad. La conclusión del estudio fue que la RT acelerada como tratamiento exclusivo, no ha demostrado mejorar la eficacia del tratamiento convencional y sí aumenta la toxicidad intestinal aguda. Otros estudio fase I/II como el RTOG 9506 y el RTOG 9706 también han explorado la utilidad de la RT acelerada y no ha mostrado beneficio alguno (17).

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

- *Hipofraccionamiento*: los estudios con RT hipofraccionada exclusiva publicados son muy limitados. En 1985 se publicó un estudio fase III (19) con escaso número de pacientes que comparaba 60 Gy a 1,5 Gy/sesión frente a la misma dosis en 2 series (30 Gy a 3 Gy/sesión, 4 semanas de pausa y completaban hasta 60 Gy a 1,5 Gy/sesión). Los resultados de supervivencia a 5 años fueron de 39% frente a 52% a favor del normofraccionamiento. Además las tasas de toxicidad intestinal y vesical fueron más altas, por lo que a la vista de los resultados tampoco se recomienda el hipofraccionamiento.
- *Hiperfraccionamiento*: dos estudios con más de 25 años, uno ruso (1991) (20) con 177 pacientes y otro sueco (1994) (21) con 168 pacientes, comparaban un hiperfraccionamiento (con 2-3 sesio-

TABLA III
RESULTADOS DE ANÁLISIS RETROSPECTIVOS QUE COMPARAN RT EXCLUSIVA VS. CISTECTOMÍA

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

SG: supervivencia global; SEE: supervivencia enfermedad específica.

nes/día) con normofraccionamiento y concluyen que el hiperfraccionamiento parece mejorar el control local y la supervivencia, aunque no de forma significativa. Sin embargo, en 1997 se publica un metaanálisis (22) sobre este tipo de fraccionamiento (solo incluye 2 estudios) y se concluye que en vejiga, sí que se produce una mejora significativa tanto en el control local como en la supervivencia. Pero a pesar de los resultados, no hay estudios comparativos actuales y el hiperfraccionamiento es una opción que utilizan diferentes series (RTOG 9506, 9706, 9906, 0233 y 0712 entre otros) y queda recogida como tal en las guías (23).

En 2006, se publicó otro metaanálisis (24) que incluía 15 estudios con diferentes dosis, fraccionamiento e incluso tratamientos combinados con braquiterapia, concluyendo que no existía ninguna evidencia que apoye el uso de fracciones altas ni de acortar el tiempo total de tratamiento y recomendándose el uso de un normofraccionamiento (1,8-2 Gy/sesión).

Por tanto, parece que la recomendación sería el normofraccionamiento siendo también una opción el uso del hiperfraccionamiento con 2 sesiones/día (23).

Dosis

Del análisis de las diferentes series retrospectivas, se ha comprobado que el control local parece mejorar con dosis superiores a 55-60 Gy, pero esto no ha podido comprobarse en estudios fase III. Sin embargo, el metaanálisis mencionado previamente, publicado por Pos y cols. (24) en 2006, sí que sugiere que una escalada de dosis tiene un efecto sobre el control local.

TERAPIA CONSERVADORA TRIMODAL (RTU + RT CONCOMITANTE CON QT)

Resultados clínicos

La combinación de la QT con la RT para lograr un efecto radiosensibilizante tiene como objetivo mejorar el control clínico que se obtiene con la RT exclusiva y equipararlo al de la cistectomía. Solo se han publicado 2 estudios aleatorizados que comparan la RT exclusiva frente a la RT + QT:

- Coppin y cols. (25) en 1996 publicaron un estudio realizado en Canadá donde analizan 99 pacientes tratados con RT exclusiva o RT neoadyuvante seguida de cistectomía y se aleatorizaron a recibir cisplatino concomitante a la RT o solo RT. La mediana de seguimiento para todo el grupo fue de 6,5 años. La asociación de QT, mostró una reducción significativa del 50% en la recidiva pélvica, pero no influyó en la tasa de metástasis ni en la SG.

- En 2012 un estudio británico (BC2001) (26) analiza 360 pacientes doblemente aleatorizados a recibir o no QT (fluorouracilo + mitomicina C) y a 2 volúmenes de RT, un grupo donde se incluía toda la vejiga recibiendo la dosis total y en el otro solo una parte de la misma. Además se permitían dos esquemas de RT: 55 Gy a 2,75 Gy/sesión en 4 semanas y 64 Gy a 2 Gy/sesión en 6,5 semanas. La mediana de seguimiento fue de 69,9 meses. La supervivencia libre de enfermedad locorregional a 2 años se incrementó al 67% en el grupo de RT + QT frente a 54% en el de RT exclusiva, con una reducción significativa ($p = 0,03$) del 32% del riesgo de recaída. También se redujo significativamente la recidiva locorregional invasiva a 2 años (18% vs. 32%, HR de 0,57). Esta mejora fue independiente de la dosis, fraccionamiento y el volumen de RT. Además se encontró una tendencia no significativa a mejorar la SG a 5 años (48% vs. 35%).

Por tanto se puede decir que hay evidencia para afirmar que la asociación de RT con QT como radiosensibilizante mejora significativamente los resultados de control clínico frente a la RT exclusiva.

En cambio, no disponemos de estudios fase III que comparen la eficacia de la RT + QT frente a la cistectomía salvo el estudio SPARE, que se cerró de forma prematura por falta de reclutamiento publicándose únicamente en 2017 los resultados sobre toxicidad y calidad de vida (27).

A pesar de esta falta de estudios fase III disponemos de grandes series de tratamiento conservador trimodal que nos reportan resultados clínicos interesantes: las dos series con mayor número de pacientes y un seguimiento muy importante, son la estadounidense, del “Massachusetts General Hospital” (MGH), basada en diferentes estudios fase I/II y III al amparo de protocolos de la RTOG y la otra serie, la alemana de la Universidad de Erlangen. Ambas tienen esquemas de tratamiento parecidos con alguna diferencia que conviene matizar. En el esquema del MGH, tras una RTU máxima, los pacientes reciben en una primera fase, RT (40 Gy) asociada a QT. Seguidamente se evalúa la respuesta mediante cistoscopia y en caso de ser completa se consolida el tratamiento con RT (hasta 64 Gy) + QT y si no se alcanza una respuesta completa, directamente se realiza cistectomía. En el esquema alemán la estrategia es similar inicialmente, pero la evaluación intermedia a los 40 Gy no se realiza y se pospone a la conclusión de todo el tratamiento con RT + QT y en ese momento si se detecta que no se ha alcanzado una respuesta completa, se realiza la cistectomía y si hay respuesta completa, continua seguimiento. Hasta la fecha se considera que ambas opciones son válidas, pues no se ha publicado ningún estudio prospectivo que compare ambas opciones.

- *Estudios de la RTOG*: el análisis por separado de los resultados de los diferentes protocolos de

la RTOG, muestran tasas de respuesta completa entre el 59-81% y una SG a 5 años de 49-56% (Tabla IV).

- En 2014, se presentaron los resultados de la fusión de los pacientes de 6 de los 7 estudios de la RTOG descritos previamente (8802, 8903, 9506, 9706, 9906 y 0233) de los cuales 5 son fases II y uno es un fase III (8903). El conjunto de los 6 estudios lo forman 468 pacientes (T2-T4a, siendo un 61% T2) que recibieron todos ellos un tratamiento conservador trimodal con una mediana de seguimiento global de 4,3 años y de 7,8 años en el grupo de supervivientes. La tasa de respuestas completa obtenida fue del 69%. La SG a 5 y 10 años fue de 57% y 36% respectivamente con una SCE a 5 y 10 años de 71% y 65%. La tasa de fracaso local invasivo y de metástasis a 10 años fue de 14% y 35% respectivamente. Cuando se analizaron los pacientes según su estadio, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes T2 frente a los T3-4. Así la SG y la SCE fue de 62% y 74% en el grupo de T2 frente a 49% y 66% en los T3-4. Este estudio concluye que la terapia trimodal muestra cifras de supervivencia comparables a las que se obtienen con la cistectomía con y sin QT neoadyuvante y que además debería considerarse como una alternativa válida a la cistectomía en pacientes seleccionados.

- En 2016 se publican los resultados de la serie del MGH (36), una de las más amplias y con un largo seguimiento. Analizan 475 pacientes T2-4a NxM0 incluidos de forma sucesiva en los protocolos prospectivos de dicha institución tratados desde 1986 a 2013, recibiendo todos ellos un tratamiento trimodal conservador con RTU y RT + QT concomitante basada en platino con o sin QT neo/adyuvante. Cabe destacar que los pacientes de este análisis, eran los ya incluidos en los 6 estudios de la RTOG referidos previamente a los que se añadieron pacientes de protocolos del propio del centro y 33 pacientes incluidos en el protocolo RTOG 0712 (Tabla IV). El esquema de tratamiento es el descrito previamente (RTU máxima → QT + RT (40 Gy) → evaluación y si respuesta completa continuar QT + RT hasta 64 Gy y si no respuesta completa, cistectomía). Con una mediana de seguimiento de 7,2 años, el 75% de los pacientes alcanzó una respuesta completa (83% en los T2 y 84% en los que la RTU inicial fue completa) y en cuanto a los datos de supervivencia, la SG a 5, 10 y 15 años fue de 57%, 39% y 25% respectivamente (en el subgrupo de T2 fue de 65%, 46% y 29%); mientras que la SCE a 5, 10 y 12 años fue de 66%, 59% y 56% (en el subgrupo T2, de 74%, 66% y 60%). Estas cifras mejoran significativamente en

TABLA IV
ESTUDIOS ESTADOUNIDENSES DE LA RTOG DE TRATAMIENTO TRIMODAL

Estudio	n	Esquema	Respuesta completa	SG a 5 años	SG con vejiga a 5 años
RTOG 8512 (1987) (28)	42	RTU → CDDP + RT	66%	52%	43%
RTOG 8802 (1996) (29)	91	RTU → 2 x MCV → CDDP + RT	75%	62% (a 4 años)	44% (a 4 años)
RTOG 8903 (1998) (30)	123	RTU → ± 2 x MCV → CDDP + RT	61% (QT) vs. 65% (no QT)	48% (QT) vs. 49% (no QT)	36% (QT) vs. 40% (no QT)
RTOG 9506 (2000) (31)	34	RTU → CDDP-5FU + RT (2 veces/día)	67%	83% (a 3 años)	66% (a 3 años)
RTOG 9706 (2003) (32)	47	RTU → CDDP + RT (2 veces/día) → QT adyuvante (3 x MCV)	74%	61% (a 3 años)	48% (a 3 años)
RTOG 9906 (2009) (33)	80	RTU → CDDP-TAX + RT → QT adyuvante (CDDP-GEM)	81%	56%	-
RTOG 0233 (2010) (34)	93	RTU → RT (2 veces/día) + QT (TAX-CDDP vs. 5FU-CDDP)	72% (TAX) 62% (5FU)	-	73% (TAX) vs. 69% (5FU)
RTOG 0712 (2019) (35)	66	RTU → RT (2 veces/día) + QT (5Fu-CDDP) vs. RT (1 vez/día) + QT (GEM)	88% (5FU-CDDP) 78% (GEM)	-	-

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

los pacientes tratados más recientemente (SCE a 5 años 84% en el subgrupo de pacientes tratados de 2005 a 2013). El 75% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa a la terapia trimodal y el riesgo de cistectomía de rescate a 5 y 10 años fue del 29 y 31% respectivamente. Incluso en los pacientes que requieren una cistectomía de rescate, no existe emperoramiento de la SCE que se mantiene alrededor del 50% a 5, 10 y 15 años. Los factores pronósticos significativos que impactan favorablemente en la SCE son el estadio T2, la respuesta completa a RT + QT y la ausencia de carcinoma *in situ* asociado. Los autores concluyen que la terapia conservadora trimodal alcanza cifras de control a largo plazo similares a las series de cistectomía, siendo una alternativa apropiada que debería ser ofrecida de forma rutinaria en pacientes seleccionados.

- *Experiencia de la Universidad de Erlangen (13)*: es una importante serie europea y como se ha comentado, su esquema de tratamiento difiere ligeramente del usado por la RTOG y el MGH. Entre el año 1982 y 2000 se incluyeron 415 pacientes con carcinomas vesicales T1 (alto riesgo)-T4 que recibieron a un tratamiento conservador con RTU seguida de RT exclusiva o RT asociada a diferentes esquemas de QT, en función del protocolo vigente en cada momento (Tabla V).

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

- En 1997, Housset y cols. (37) publican la experiencia del la Universidad de París en la que analizan 120 pa-

cientes T2-T4 cuyo esquema de tratamiento es semejante al del MGH, con una RTU seguida de RT + QT (platino/fluorouracilo) hipofraccionada a 3 y 2,5 Gy/sesión. Con este tratamiento, obtienen un 77% de respuestas completas y un 63% de SG a 5 años.

- Por último, en el año 2000 se publicaron 2 estudios españoles de tratamiento conservador, el de Arias y cols. (38) con 50 pacientes y el de Zapatero y cols. (39) con 40 pacientes. En ambos, los pacientes recibieron tras una RTU, 2 ciclos de QT neoadyuvante (2 x MVAC-metotrexate/vinblastina/doxorubicina/cisplatino) en el de Arias y 3 ciclos (MCV) en el de Zapatero. Seguidamente en ambas series se administraba RT + QT con cisplatino. Los resultados obtenidos con este esquema en el primer estudio fueron un 68% de control local, un 48% de SG a 5 años y un 54% con conservación de vejiga a 5 años. En el estudio de Zapatero y cols., el control local fue de 83%, la SG a 4 años de 84% y un 82,6% de conservación de vejiga.

En 2014 Arcangeli (40) publica un metaanálisis sobre las series retrospectivas comparando la terapia trimodal (3.131 pacientes) y la cistectomía (10.265 pacientes). Se trata de series muy heterogéneas en cuanto a estadios tumorales, edad, factores pronósticos, evaluación de resultados, etc. En cuanto a resultados, la mediana de SG a 5 años fue significativamente mejor con la terapia trimodal (57% vs. 52%, $p = 0,02$). Esta diferencia se mantenía cuando se comparaba el tratamiento trimodal con la cistectomía pero dejaba de ser significativa (57% vs. 53%, $p = 0,38$) cuando se comparaba con la cistectomía + QT. En cambio la “*hazard ratio*” de la mortalidad persistía significativamente favorable a la terapia trimodal, tanto si se comparaba con la cistectomía como con la cistectomía + QT.

Por tanto, con la terapia conservadora trimodal, se obtienen unas cifras de respuesta completa de 68-83%, una SG a 5 años del 48-65% con una conservación vesical de 45-83%. La SCE a 5 años oscila entre 65% y 71%. Todas estas cifras se incrementan en tumores menos avanzados como por ejemplo en los T2, en los que se alcanza un 80-85% de respuestas completas, una SG a 5 años de 75% y una SCE de 74-84%. Estas cifras son completamente comparables a las de SG a 5 años obtenidas en las grandes series de cistectomía que alcanzan el 40,2-58%.

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

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

CDDP: cisplatino; FU: fluorouracilo; SG: supervivencia global.

Todo ello hace que, como se ha referido previamente, la terapia trimodal sea considerada una alternativa a la cistectomía en el cáncer de vejiga invasivo con nivel de evidencia I, tanto en pacientes operables como en no operables (8,13).

En un afán por mejorar estos resultados se ha explorado el uso de la QT neoadyuvante o adyuvante. Se ha demostrado con estudios fase III que la QT basada en platino mejora hasta en 5% la SG y en un 9% la SCE cuando se utiliza de forma neoadyuvante a la cirugía o a la RT exclusiva, pero este impacto positivo no se ha detectado cuando se utiliza previamente a la terapia trimodal. El estudio fase III RTOG 8903 comparaba la terapia trimodal con y sin 2 ciclos de QT y fue cerrado de forma prematura por sus altas cifras de toxicidad severa y además no se detectaron diferencias significativas en respuestas completas, SG y supervivencia libre de metastasis entre ambos brazos. Igualmente, en la serie del MGH descrita previamente, un 25% de los pacientes habían recibido QT neoadyuvante pero su uso no resultó un factor predictivo de respuesta. Por otro lado, el uso de QT adyuvante tras la terapia conservadora trimodal explorada en estudios fase I/II y series retrospectivas, tampoco ha mostrado ningún beneficio y además tiene un perfil de toxicidad elevado con tasas de abandono del tratamiento más altas incluso que con la QT neoadyuvante. Por tanto, no existe ninguna evidencia para la asociación de la QT neoadyuvante o adyuvante cuando se utiliza la terapia trimodal.

Entre los pacientes que alcanzan una respuesta completa con la terapia trimodal, la tasa de recaída local en forma de tumor infiltrante es del 11-19%. Para intentar mejorar estas cifras, en 2019 se publica un estudio prospectivo japonés en el que a los pacientes que alcanzaban una respuesta completa con la terapia trimodal, se les ofrecía la opción de realizar una cistectomía parcial del lecho y una linfadenectomía. Se incluyeron 154 pacientes T2-T3 (66% T2), con una afectación de la superficie vesical $\leq 25\%$, sin afectación del cuello vesical y sin carcinoma *in situ* asociado. Con este perfil favorable, el 81% de los pacientes (125 pacientes) alcanzaron una respuesta completa con la terapia trimodal y se les ofreció la cistectomía parcial y la linfadenectomía. Aceptaron 107 pacientes y en 11 de ellos (10%) se detectó tumor residual ($\geq T1$) y en 2 pacientes afectación ganglionar. En estos 107 pacientes, la tasa de SG a 5 años fue 91%, la SCE 93% y la supervivencia libre de recidiva musculoinvasiva del 97%. Por tanto, la terapia tetramodal tendría unos resultados favorables pero hay que considerar que se trata de un grupo de pacientes favorables y que no se ha comparado con la terapia trimodal (41).

Selección de pacientes para la terapia conservadora

Dada la heterogeneidad de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante, es importante una correcta selección

de los pacientes que más se vayan a beneficiar de este tratamiento y por tanto puedan obtenerse tasas de control similares a las de la cistectomía. Así, los criterios de inclusión serán:

- *RTU máxima previa*. Diferentes estudios han mostrado que la RTU completa es un factor pronóstico con un impacto estadísticamente significativo sobre la SG y SCE así como sobre el control local, como mostró la serie del MGH, referida previamente (36), donde se detectó que los pacientes con RTU completa tenían un índice significativamente mejor de respuestas completas (79% vs. 57% $p < 0,001$), de SG (57% vs. 43% $p = 0,003$), de SCE (68% vs. 56% $p = 0,03$) y una menor tasa de cistectomías de rescate (22% vs. 42% $p < 0,001$).

Lo mismo fue puesto de manifiesto por la serie de la Universidad de Erlangen (13), donde el índice de respuestas completas también mejoraba significativamente si la RTU era completa (90% vs. 54-77% $p = 0,002$).

Por tanto, tenemos suficientes datos que apoyan la necesidad de RTU completa para obtener un resultado óptimo del tratamiento, y con ello se logra mejorar en más de un 20% las tasas de respuestas completas.

- El *estadiaje T* es otro factor con impacto sobre la SG y enfermedad específica, de tal manera que en la serie del MGH (36), el estadio T2 tuvo una mejor SG a 5 años (61% vs. 41% $p = 0,0001$) y SCE (74% vs. 52% $p = 0,0004$) que el grupo T3-4. Por tanto se recomienda la terapia conservadora en pacientes T2 o a lo sumo T3 de pequeño tamaño para equipararse con los resultados de la cirugía radical (1).
- La *ausencia de hidronefrosis* también afecta de forma positiva a la supervivencia global y enfermedad específica. Así, en la serie del MGH, los pacientes sin hidronefrosis tenían unos resultados mejores de SG a 5 años (55% vs. 34% $p = 0,0004$) y enfermedad específica (68% vs. 44% $p = 0,0005$) que los pacientes con hidronefrosis (1).
- Se recomienda que el *tamaño tumoral* no exceda los 5 cm (42).
- *No debe existir afectación multifocal ni carcinoma in situ* asociado extenso, ya que estos pacientes tienen un riesgo mayor de recidiva después de una respuesta completa inicial (42). La multiplicidad ha sido identificada como un factor predictivo de recidiva, por ello los diferentes estudios de conservación, no incluyen pacientes con afectación difusa multifocal.
- *No evidencia de adenopatías pélvicas* afectas (1,42).

Como criterios de exclusión para descartar la terapia conservadora se han destacado la invasión del estroma prostático, pues tiene mayor riesgo de obstrucción

y la insuficiencia renal que contraindique el uso de cisplatino, aunque actualmente existen otros esquemas que pueden utilizarse en pacientes con cierto deterioro de la función renal. Por último, tampoco serían candidatos adecuados aquellos que no tengan una buena función/capacidad vesical (13,43).

Todos los criterios descritos anteriormente, nos permiten seleccionar al candidato “ideal” para ofrecer el tratamiento trimodal conservador, pero esta opción terapéutica también se puede plantear en aquellos pacientes que aunque no cumplan dichos criterios, no sean candidatos a cistectomía (por sus comorbilidades) o por rechazar la cistectomía.

Considerar también que hay un volumen importante de pacientes que presentan edad avanzada, y se ha comprobado que la edad no es una contraindicación para ofrecer el tratamiento trimodal conservador. Diferentes series, con esquemas de QT menos tóxicos como por ejemplo, la gemcitabina en monoterapia, han mostrado cifras de toxicidad grado 3 aceptables (10-22%) y tasas de SG a 2 años de hasta 94,4% y de SCE de 70-75% (44).

Con el fin de optimizar esta selección de pacientes, se han estudiado diferentes biomarcadores como la expresión de la proteína MRE11, el HER2, la inactivación de TP53 o marcadores de hipoxia como la anhidrasa carbónica IX (CAIX) o el factor 1α inductor de hipoxia que nos podrían indicar los pacientes que responderían de una forma más favorable a un tratamiento conservador o en los que sería más adecuado una cistectomía. Pero estos biomarcadores requieren una estandarización y una validación prospectiva en ensayos clínicos para poder ser implementados en la práctica clínica diaria (43,45).

Toxicidad de la terapia trimodal

Como inicialmente ha sido referida la toxicidad asociada a la cistectomía radical, nos referiremos en este apartado al tratamiento conservador. La principal ventaja de la terapia conservadora es mantener la vejiga, pero esta debe mantenerse con niveles de toxicidad bajos o aceptables. En este sentido se han publicado datos de toxicidad de dos series ya comentadas, la del MGH y la de la Universidad de Erlangen:

- *Serie de Erlangen (13)*: se analizó según criterios de la RTOG y reportaron las siguientes tasas de toxicidad tardía: genitourinaria grado 3 un 3% principalmente a expensas de una reducción de la capacidad vesical y grado 4 (cistectomía por toxicidad) del 2%. En cuanto a la gastrointestinal, no hubo ningún paciente con toxicidad grado 3 y un 1,5% con toxicidad grado 4 (cirugía por obstrucción intestinal).
- En 2009, Efstathiou y cols. publican los resultados de toxicidad (según criterios RTOG) de la suma de pacientes de 4 de los estudios de la RTOG ya co-

mentados (8903, 9506, 9706 y 9906) obteniendo un grupo de 157 pacientes valorables con una mediana de seguimiento de 5,4 años. No detectan ninguna toxicidad tardía grado 4 o 5. En cuanto a la toxicidad tardía grado 3, encuentran un 5,7% a nivel genitourinario y un 1,9% a nivel gastrointestinal.

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

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

Más recientemente, en 2015, se publica otra serie de 173 pacientes tratados con terapia trimodal (64 pacientes) frente a cistectomía (109 pacientes) y muestra que la terapia trimodal presenta mejores resultados ($p < 0,05$) en los *scores* generales e intestinales que la cistectomía (47). A nivel sexual, otra serie retrospectiva inglesa del 2018 con 92 pacientes tratados con cistectomía y 99 con radioterapia conservadora, mostró que el 88% de los pacientes cistectomizados no estaban satisfechos con su vida sexual frente a 11-17% de los tratados con RT conservadora con o sin QT asociada (48).

Por último, en el estudio fase III SPARE (27) comentado previamente y que fue cerrado prematuramente por falta de reclutamiento, los datos de calidad de vida también son favorables a la terapia conservadora en los parámetros generales, sexuales y sociales.

En definitiva, tanto el perfil de toxicidad como el impacto en la calidad de vida son favorables al tratamiento conservador.

Agentes sistémicos para la concomitancia

Tal y como se ha comentado previamente, el uso de QT radiosensibilizante asociada a la RT mejora de forma significativa los resultados clínicos frente a la RT exclusiva. Los agentes quimioterápicos con efectividad radiosensibilizadora en el cáncer de vejiga son el cisplatino, el paclitaxel, el 5-fluorouracilo, la mitomicina C y la gemcitabina. Los esquemas más utilizados y efectivos son aquellos basados en cisplatino, bien solo o asociado

a 5-fluorouracilo o a gemcitabina tal y como se apunta últimamente. En aquellos pacientes en los que por su función renal o “performance status” no sean susceptibles de recibir cisplatino, se considera una alternativa la mitomicina C en combinación con el 5-fluorouracilo (26,49).

Actualmente también se está analizando si los resultados de la RT+QT conservadora podrían mejorarse con la adición de inmunoterapia. Existen varios estudios abiertos de los que destacamos: el NCT03775265 que es un estudio fase III para pacientes con RT + QT conservadora con y sin atezolizumab, el NCT02621151 que es un estudio fase II que expone la utilidad de añadir a la RT + gemcitabina el pembrolizumab o el NCT02662062 que utiliza también el pembrolizumab asociado a RT + QT basada en platino y por último, el NCT02891161 un fase Ib/II en el que en lugar de QT, se utiliza el durvalumab tanto de forma concomitante como adyuvante. Todos ellos están pendientes de resultados y nos podrán indicar si la inmunoterapia tendrá utilidad en la terapia conservadora (50).

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA RADIOTERAPIA

Los resultados de la terapia trimodal conservadora muestran cierta variabilidad entre ellos y lo cual viene condicionado, además de por diferencias en los criterios de selección, de evaluación y de diferentes esquemas de QT, por distintos protocolos de RT. Por ejemplo, en UK se utiliza la misma dosis a la vejiga entera mientras que otras series, administran una sobreimpresión al lecho tumoral. Por otro lado, hay protocolos que incluyen los ganglios linfáticos mientras que otras no los consideran. Además la vejiga no es un órgano estático, tiene variación de posición y volumen, lo que implica tanto movimientos intra como interfacción. Por ello es importante seguir una serie de recomendaciones a la hora de preparar la RT.

La mayoría de autores utilizan, para el TC de simulación, la vejiga vacía para reducir el volumen de radiación y evitar las importantes variaciones de tamaño (43). Otras opciones utilizadas son diferentes protocolos de ingesta de agua para reproducir el volumen vesical e incluso realizar 2 TAC, uno con vejiga llena y otro con vejiga vacía para caracterizar el movimiento de la pared vesical. En el TAC se recomienda un grosor entre cortes de 3-5 mm y usar contraste intravenoso e intravesical para detectar cualquier engrosamiento de pared que ayude a la delimitación del lecho tumoral. En el afán por optimizar el tratamiento y dado que la variación de las paredes vesicales es importante, se debe considerar el uso de la RT guiada por la imagen (IGRT): uso de *cone beam CT* para verificar y corregir tanto la posición como el volumen vesical e incluso el empleo de marcadores fiduciales o la inyección en la pared vesical de un contraste radiopaco (lipiodol) que actúa de marcador fiducial para verificar y corregir la posición de la vejiga (51).

Diferentes estudios han mostrado que el movimiento máximo de la pared vesical es en dirección anterior y craneal, lo cual se debería tener en cuenta para los márgenes que definen el PTV. Por otro lado, el conocimiento y cuantificación de este movimiento, permite también realizar una RT adaptativa (43) para lo cual, las dos estrategias más utilizadas son:

- El “plan del día”: se realiza la planificación con tres márgenes diferentes (grande, pequeño e intermedio) y se administra en cada sesión aquel que se adapta mejor al volumen que se obtiene diariamente con el *cone beam CT*.
- El método “composite” en el que se realiza un único plan inicialmente y durante las primeras fracciones, con las imágenes de *cone beam CT*, se realiza un volumen promedio a partir del cual se elabora la planificación definitiva que se administrará en el resto del tratamiento.

Los volúmenes a delimitar serían:

- *GTV*: tumor macroscópico vesical visualizado en pruebas diagnósticas. En RTU completas no habría *GTV*.
- *CTV1*: incluiría el *GTV* si existiese, toda la vejiga, uretra proximal y en los varones, la próstata. Dentro de este *CTV1* se delimitan las diferentes cadenas linfáticas con riesgo de afectación: obturadoras, iliacos externas e internas. El *CTV2*, incluiría el lecho o el *GTV*.
- *PTV*: cada centro tendrá sus márgenes en función de si utiliza IGRT y como caracteriza el movimiento vesical, pero a modo orientativo, a los *CTV* de vejiga y lecho se recomienda añadir un margen de 1,2-2 cm (sin perjuicio del uso de técnicas adaptativas) y a las áreas linfáticas de 0,5-0,7 cm.

En cuanto a las dosis terapéuticas, se recomienda para el PTV 1 (vejiga + áreas linfáticas de drenaje) una dosis de 40-45 Gy y luego sobre el PTV 2 que incluye el lecho tumoral o el *GTV* de la vejiga, dar una sobreimpresión hasta completar 60-65 Gy. Hay series en las que después de los primeros de 40-45 Gy a la pelvis (vejiga + linfáticos + uretra-próstata), administran a la vejiga entera hasta 54 Gy y luego continúan sobre el lecho hasta los 60-65 Gy descritos. Estos son volúmenes y dosis más utilizados pero existen series donde no se tratan de forma electiva los ganglios linfáticos o en las que se administra la sobreimpresión a toda la vejiga. De hecho, en el estudio SWOG/NRG 1806 permiten incluir diferentes opciones de volumen vesical y que no existe un consenso sobre el volumen vesical a tratar.

CONCLUSIONES

Actualmente, el tratamiento estándar de los tumores infiltrantes de vejiga es tanto la cistectomía como la terapia trimodal (RTU máxima seguida de RT + QT).

Ambos tratamientos disponen actualmente de nivel de evidencia 1, ya que en determinados subgrupos de pacientes seleccionados, se obtienen cifras de curación similares a la cistectomía con un menor perfil de toxicidad y mejor calidad de vida. Existen otras opciones conservadoras (RTU exclusiva o RT exclusiva), con resultados algo inferiores a los dos anteriores, pero que se deben tener en cuenta, en casos seleccionados, como una opción, si no pueden usarse los tratamientos más efectivos.

CORRESPONDENCIA:

José López Torrecilla
Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA
Hospital General Universitario
Avda. Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
e-mail: jltorrecilla@eresacom

BIBLIOGRAFÍA

- Abazeed M, Efstathiou J HN. Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer. In: Scardino P, Zelefsky ME, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 451-60.
- Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, et al. Similar Treatment Outcomes for Radical Cystectomy and Radical Radiotherapy in Invasive Bladder Cancer Treated at a United Kingdom Specialist Treatment Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):456-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.030
- Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2010;36:642-3.
- E S. Transurethral resection of the bladder and partial cystectomy for invasive bladder cancer. In: Scardino P ZM, ed. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. 2011. pp. 461-9.
- Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-Year outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(1):89-93. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.1.89
- Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ Preservation for Muscle-Invasive Bladder Cancer by Transurethral Resection. *Urology* 2007;70(3):473-6. DOI: 10.1016/j.urol.2007.05.007
- Solsona E, Iborra I, Collado A, et al. Feasibility of Radical Transurethral Resection as Monotherapy for Selected Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* 2010;184(2):475-81. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.008
- Milowsky MI, Bryan Rumble R, Booth CM, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1945-52. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9797
- Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014;66(1):120-37. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.038
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66. DOI: 10.1056/NEJMoa022148
- Miller L. Bladder cancer: superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B2 and. *Cancer* 1977;39 (2 Suppl):973-80.
- Sell A, Jakobsen ANB. Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. *Danish Vesical Cancer. Scand J Urol Nephrol* 1991;139:193-201.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3061-71. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.027
- Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43(3):246-57. DOI: 10.1016/S0302-2838(02)00581-X
- Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: Retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol* 2006;18(1):52-9. DOI: 10.1016/j.clon.2005.06.015
- Horwich A, Pendleburg SDD. Organ conservation in bladder cancer. *Eur J Urol* 1995;(Suppl 6).
- Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of radiation therapy oncology group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3801-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548
- Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 2005;75(1):34-43. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.11.003
- Kob D, Arndt JKA. Results of percutaneous radiotherapy of bladder cancer using 1 and 2 series of irradiation. *Strahlentherapie* 1985;161(11):673-7.
- Goldobenko GV, Matveev BP, Shipilov VI, et al. Radiation treatment of bladder cancer using different fractionation regimens. *Med Radiol* 1991;36(5):14-6.
- Näslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer: A ten-year follow-up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol (Madr)* 1994;33(4):397-402. DOI: 10.1019/02841869409098435
- Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: Overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):259-67. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00511-1
- National Comprehensive Cancer Network. *Bladder Cancer (Version 4.2019)*. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [Accessed November 1, 2019].
- Pos FJ, Hart G, Schneider C, et al. Radical radiotherapy for invasive bladder cancer: What dose and fractionation schedule to choose? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1168-73.
- Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2901-7. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.11.2901
- James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2012;366(16):1477-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1106106
- Huddart RA, Birtle A, Maynard L, et al. Clinical and patient-reported outcomes of SPARE – a randomised feasibility study of selective bladder preservation versus radical cystectomy. *BJU Int* 2017;120(5):639-50. DOI: 10.1111/bju.13900
- Shipley WU, Prout GR, Einstein AB, et al. Treatment of Invasive Bladder Cancer by Cisplatin and Radiation in Patients Unsited for Surgery. *JAMA* 1987;258(7):931-5. DOI: 10.1001/jama.1987.03400070069037
- Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14(1):119-26. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.119
- Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder

- cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3576-83. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3576
31. Kaufman DS. The Initial Results in Muscle-Invasive Bladder Cancer of RTOG 95-06: Phase I/II Trial of Transurethral Surgery Plus Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin and 5-Fluorouracil Followed by Selective Bladder Preservation or Cystectomy Depending on the In. *Oncologist* 2000;5(6):471-6. DOI: 10.1634/theoncologist.5-6-471
 32. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: Initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):665-72. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00718-1
 33. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG Study (99-06) of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Transurethral Surgery, Paclitaxel, Cisplatin, and Twice-daily Radiotherapy Followed by Selective Bladder Preservation or Radical Cystectomy and Adjuvant Chemotherapy. *Urology* 2009;73(4):833-7. DOI: 10.1016/j.urology.2008.09.036
 34. Zietman AL, Hunt D, Kaufman DS, et al. Preliminary Results of RTOG 0233: A Phase II Randomized Trial for Muscle-invasive Bladder Cancer Treated by Transurethral Resection and Radiotherapy Comparing Two Forms of Concurrent Induction Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2010;78(3):S31-S32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.112
 35. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712—a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37(1):44-51. DOI: 10.1200/JCO.18.00537
 36. Efstathiou JA, Coen D, Spiegel AND. 15-year outcomes of selective bladder preservation for invasive bladder cancer: The Massachusetts General Hospital experience. *ASCO Genitourin*; 2010.
 37. Housset M, Dufour B MC. Concomitant 5-fluorouracil-cisplatin and bifractionated split course radiation therapy for invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16.
 38. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):373-8. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00444-2
 39. Zapatero A, De Vidales CM, Marin A, et al. Invasive bladder cancer: A single-institution experience with bladder-sparing approach. *Int J Cancer* 2000;90(5):287-94. DOI: 10.1002/1097-0215(20001020)90:5<287::AID-IJC6>3.0.CO;2-9
 40. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S. Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(3):387-96. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.006
 41. Kijima T, Tanaka H, Koga F, et al. Selective tetramodal bladder-preservation therapy, incorporating induction chemoradiotherapy and consolidative partial cystectomy with pelvic lymph node dissection for muscle-invasive bladder cancer: oncological and functional outcomes of 107 patients. *BJU Int* 2019;242-50. DOI: 10.1111/bju.14736
 42. Rödel C, Weiss C, Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5536-44. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.6729
 43. Song YP, McWilliam A, Hoskin PJ, et al. Organ preservation in bladder cancer: an opportunity for truly personalized treatment. *Nat Rev Urol* 2019. DOI: 10.1038/s41585-019-0199-x
 44. Mohamed HAH, Salem MA EM. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer Radiother* 2018;22(3):236-40.
 45. Miyamoto DT, Mouw KW, Feng FY, et al. Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(12):e683-e695. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30693-4
 46. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4055-61. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5776
 47. Mak KS, Smith AB, Eidelman A, et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):1028-36. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.023
 48. Mason SJ, Downing A, Wright P, et al. Health-related quality of life after treatment for bladder cancer in England. *Br J Cancer* 2018;118(11):1518-28. DOI: 10.1038/s41416-018-0084-z
 49. Caffo O, Thompson C, De Santis M, et al. Concurrent gemcitabine and radiotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: A pooled individual data analysis of eight phase I-II trials. *Radiother Oncol* 2016;121(2):193-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.09.006
 50. Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, et al. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(11):1417-31. DOI: 10.1080/14712598.2017.1366445
 51. Pos F, Bex A, Dees-Ribbers HM, et al. Lipiodol injection for target volume delineation and image guidance during radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):364-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.09.003