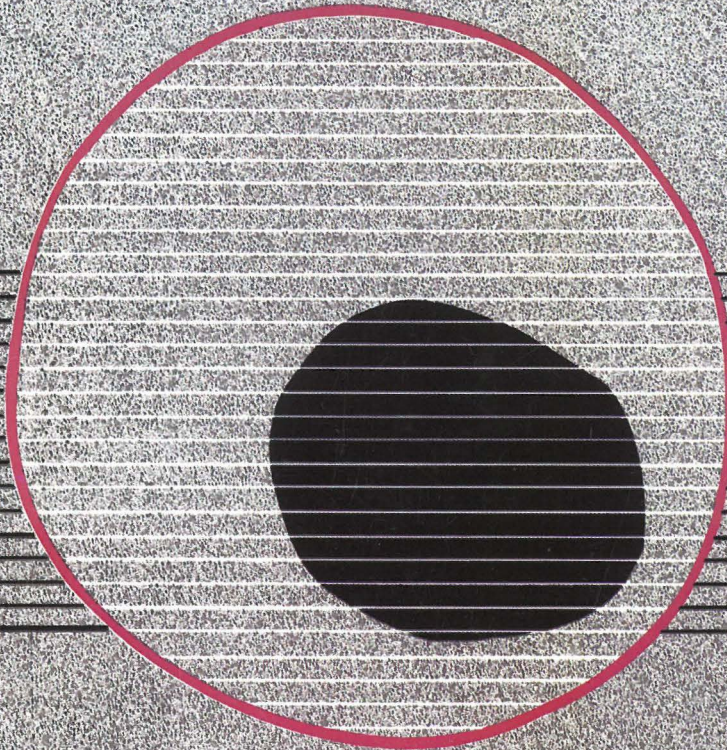


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER DE VEJIGA

VOL. 19, NUM. 3, 2005



ARÁN

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 19**

**NÚM. 3**

Cáncer de vejiga. Historia natural M. Codes Manuel de Villena, L. de la Cruz Merino, R. de Toro Salas	113
Métodos de imagen en el diagnóstico y estadificación del cáncer de vejiga J. Barrera Ortega, R. Méndez Fernández, B. Cabeza Martínez	124
Factores pronósticos en cáncer de vejiga J. I. Mayordomo Cámara, A. Sáenz Cusi, M. D. García Prats, A. Tres	133
Lugar de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga M. de las Heras	140
Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga infiltrante S. Albiol, A. Ramírez de Olano, J. Bellmunt	148
Tratamiento de quimioterapia del cáncer avanzado de vejiga L. Paz-Ares, S. Neciosup	153

# Cáncer de vejiga. Historia natural

M. CODES MANUEL DE VILLENA, L. DE LA CRUZ MERINO, R. DE TORO SALAS

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

## RESUMEN

El cáncer de vejiga es uno de los tumores más frecuentes en la población anciana presentando una relación bien definida con la exposición a determinadas sustancias potencialmente carcinogénicas. En este artículo hacemos una revisión de aspectos epidemiológicos y de historia natural, prestando especial atención a la diferencia entre tumores superficiales e infiltrantes. Asimismo actualizamos los conocimientos sobre biología molecular, que proporcionan nuevas claves para abordar la enfermedad desde el punto de vista pronóstico, diagnóstico y terapéutico. Por último recordamos la nueva clasificación TNM, revisada en 2002 por la AJCC.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Vejiga. Historia. Molecular. Estadificación.

## ABSTRACT

*Bladder cancer is one of the most frequent tumors affecting old people, it keeps a clear relationship with the exposition to some potentially carcinogenic substances. In this article we review natural history and epidemiological issues, with special attention to the difference between superficial and infiltrating tumors. Likewise we update the knowledge about molecular biology which provide us new clues to understand the disease regarding to prognosis, diagnosis and treatment. Finally we summarize the new TNM classification, revised by the AJCC in 2002.*

**KEY WORDS:** Cancer. Bladder. History. Molecular. Staging.

## EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Es el tumor maligno más frecuente del tracto urinario (el 60% de las neoplasias del sistema genitourinario asientan en la vejiga). Constituye el 5,5% de todos los cánceres y es el responsable de aproximadamente el 2,2% de las muertes por cáncer en los países industrializados, lo que lo sitúa en la quinta causa de muerte por cáncer. En orden de prevalencia, es el cuarto en frecuencia en el hombre y el noveno en la mujer.

La relación hombre/mujer es de 4/1 (excepto para el escamoso que es 1,4/1 hombre/mujer) Se ha observado mayor incidencia en los países industrializados del noreste, siendo más frecuente en la zona urbana que en la rural, probablemente por la mayor exposición a carcinógenos químicos. El riesgo de desarrollar un carci-

noma de vejiga aumenta con la edad y, por ello, la edad media de aparición se sitúa entre la sexta y la séptima década de la vida, siendo muy raro antes de los 40 años.

La raza blanca presenta mayor tasa de incidencia que la negra (3 vs. 1%, respectivamente), sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en negros que en blancos.

Su incidencia en España es de 14/100.000 habitantes (23,5 en hombres y 4,6 en mujeres) y la prevalencia supone un 39,3/100.000 habitantes (1). Estos datos sitúan a España entre las tasas más elevadas de incidencia, igualándonos en este sentido con los registros de incidencia aportados por las poblaciones del norte de Italia, Dinamarca y la raza blanca norteamericana. La tasa de mortalidad en nuestro país se sitúa en el 1,3/100.000 habitantes.

En Estados Unidos (EE.UU.) fueron diagnosticados 56.500 nuevos casos de cáncer de vejiga en el año 2002, muriendo por esta enfermedad unas 12.600 personas en ese año (2). En los últimos años se ha observado un aumento anual de la incidencia del 0,7% en este país, mientras que la tasa de mortalidad ha disminuido un 1,8%, hecho que se atribuye al aumento del número de pacientes diagnosticados en estadios precoces, así como a la mejoría de las terapias.

Ha existido siempre la idea y la preocupación de que el cáncer de vejiga se relaciona de forma directa con determinados factores ambientales y genéticos, ya que es frecuente observar diferentes tasas de incidencia según geografía, raza, sexo, ocupaciones laborales o hábitos como el tabaquismo. Por este motivo, se han realizado numerosos estudios para tratar de identificar los factores, bien genéticos o bien ambientales, que lleguen a explicar la disparidad de incidencias registradas. La relación con los factores ambientales se ha encaminado en la búsqueda de los denominados carcinógenos químicos que pudieran estar en relación con el desarrollo de dicho tumor. Se cree que los carcinógenos o sus metabolitos son expulsados en la orina y allí interactúan de forma directa con el urotelio, ya que se han llegado a identificar alteraciones en el ADN propiciadas directamente por dichas sustancias. Sin embargo, la relación causal entre estos no es siempre fácil debido a dos factores fundamentalmente: el primero sería el largo periodo de latencia que existe entre la exposición inicial y el desarrollo del tumor urotelial, con una mediana que se sitúa alrededor de los 18 años según los estudios de Silverman (3). El segundo es la dificultad que conlleva la demostración en modelos animales de la aparición del cáncer de vejiga al introducir un determinado carcinógeno, ya que con frecuencia se desarrollan tumores en otros órganos, con mayor frecuencia hepáticos, pero en definitiva, diferentes a la vejiga.

A continuación, expondremos los diferentes factores que se han relacionado, en mayor o menor medida, con el desarrollo del cáncer de vejiga.

#### TABAQUISMO

El 25-60% de las neoplasias uroteliales se pueden considerar relacionados de algún modo con el tabaquismo, lo que hace que sea esta la causa individual más importante en el cáncer de vejiga. Los fumadores presentan un riesgo relativo de 3,0% de desarrollar este tumor con respecto a los no fumadores, según se extrae del análisis epidemiológico realizado por Vineis en el 2004 (4).

Se sabe que el tabaco provoca cambios en el urotelio, y de esta forma, sólo el 4% de los no fumadores muestran atipia en el mismo, frente al 50% en personas fumadoras. Son muchas las sustancias químicas presentes en el humo del tabaco que se han relacionado con el desarrollo del cáncer urotelial, sin embargo, el mecanismo por el cual lo provoca no está claro. Los carcinógenos aislados en el humo del tabaco más conocidos son:

—*Hydrocarburos aromáticos policíclicos*: no parece que estén demasiado implicados con estos tumores, ya que se metabolizan en el lugar de exposición y a la orina llegan como metabolitos inactivos.

—*Aminas aromáticas*: estos agentes sí tienen una relación más directa, sobre todo el 4-aminofenilo y otras aminas procedentes de la pirolisis que se lleva a cabo en la combustión del tabaco (5).

—*Aldehídos insaturados*: sobre todo la acroleína que se ha implicado en la carcinogénesis en ratas (6).

—*Nicotina, sus derivados y las nitrosaminas del tabaco* no se han relacionado con el desarrollo de cáncer de vejiga.

Hay que señalar que no todos los fumadores presentan el mismo riesgo de desarrollar un carcinoma de vejiga. Este depende de otros factores que conviene destacar:

1. *Tabaco negro*: parece ser que el riesgo es superior si se consume este tipo de tabaco. Esta hipótesis surgió tras obtenerse el dato de que en los EE.UU., Inglaterra o Gales, donde existe un consumo mínimo de tabaco negro, la proporción de cáncer de pulmón con respecto al de vejiga era superior al que se registraba en Francia o Italia, donde los niveles de consumo eran mayores. Esta observación dio lugar a la realización de estudios epidemiológicos en Italia (12 R), Argentina (13 R), Francia (14 R) y Uruguay (15 R) donde se confirmó el mayor riesgo de padecer cáncer de vejiga al fumar tabaco negro con respecto al rubio.

2. *Tiempo de exposición y cantidad de cigarrillos*: mayor riesgo a inicio del hábito de fumar a edades más tempranas, mayor tiempo de exposición (más riesgo si, por ejemplo, se fumase durante 20 años una determinada cantidad de cigarrillos que si se fuma esta cantidad en 10 años) y mayor número de cigarrillos al día. Hay que señalar que el riesgo conforme al número de cigarrillos no es lineal, ya que aumenta hasta los 10 cigarrillos, para producirse aquí una meseta que no llega a aumentar de nuevo hasta llegar a consumir 40-60 cigarrillos al día (7).

3. *Sexo*: no hay una clara relación entre la diferencia de riesgo entre el sexo y la exposición al humo del tabaco conforme al desarrollo de cáncer de vejiga se refiere. Sí que parece existir más riesgo en la mujeres que comienzan a fumar antes de los 18 años, en comparación con el sexo masculino, así como aquellas que presentan un fenotipo nulo para la enzima glutation-S-transferasa M1 (8).

De todas formas, el riesgo que en la mujer supone el hábito tabáquico, no está del todo claro. En los estudios poblacionales realizados recientemente, se observa como la incidencia del cáncer de vejiga en hombres y mujeres ha ido aumentando de forma paralela en las últimas tres décadas (9,10). Sin embargo, la mujer ha ido incorporándose a los puestos de trabajo que el hombre hasta entonces ocupaba en su mayoría, y ha ido cambiando sus hábitos sociales exponiéndose a mayor cantidad de carcinógenos (industriales, tabaco, etc.) Era de esperar que, como ha ocurrido en el carcinoma de pulmón donde la incidencia en la mujer ha aumentado (ambos tumores tienen en el tabaco su mayor factor de

riesgo), en el cáncer de vejiga se ha mantenido constante. Por ello se piensa que determinados factores genéticos, hormonales y/o anatómicos estén implicados al respecto, pero estos aún están por definir.

#### SEXO

El hombre tiene mayor riesgo de padecer un cáncer de vejiga que la mujer, ya que sufre las 3/4 partes de los casos de esta enfermedad. Esta diferencia se mantiene en el carcinoma transicional y en el adenocarcinoma, pero disminuye en el escamoso. Como ya hemos visto, esta diferencia no se explica del todo por la exposición a carcinógenos químicos o a la diferencia en el hábito de fumar, y está aún por determinar.

Sin embargo, a pesar de que la mortalidad ha descendido en los últimos años en esta enfermedad, no ha ocurrido así en la mujer. En EE.UU. las mujeres africanas americanas y las mujeres blancas americanas tienen un 30 y un 50% respectivamente más de posibilidades de morir por esta enfermedad que los hombres (11). Parece ser que las mujeres son diagnosticadas en estadios más avanzados y esto pudiera ser debido a: retraso en el diagnóstico (la infección de orina es mucho más frecuente en mujeres y por ello la hematuria, síntoma inicial en el 70% de las mujeres se achaca con frecuencia a esta), factores culturales, biológicos o anatómicos (el músculo detrusor masculino es más grueso por tener que vencer mayor presión, y esto puede retrasar la extensión extravesical).

#### CARCINÓGENOS OCUPACIONALES

La sospecha de que el cáncer de vejiga podía tener relación con la exposición continuada a determinados carcinógenos químicos que se producen en ciertas ocupaciones laborales data de finales del siglo XIX. En 1895, el cirujano Rehn observó que 3 de los 45 trabajadores de una compañía que elaboraba fucsina, un tipo de colorante artificial (expuestos a aminas aromáticas), desarrollaron cáncer de vejiga (12). En 1938, Hueper y cols. pudieron llegar a inducir esta neoplasia en perros a los que habían administrado previamente 2-naftilamina (13). En 1981 Doll y Peto pudieron realizar la estimación de que el 10% de los carcinomas de vejiga en hombres, y el 5% de los producidos en la mujer tenían una relación ocupacional (14). Datos aún vigentes en la publicación de Colditz y cols. de 1996 (15).

A día de hoy, se han identificado alrededor de 40 trabajos de alto riesgo, aunque en algunos de ellos aún no se ha podido aclarar el grado exacto del riesgo involucrado. A continuación, expondremos en la tabla I las ocupaciones relacionadas con mayor riesgo, la sustancia implicada y el riesgo relativo que presentan.

Las sustancias relacionadas suelen ser en su mayoría hidrocarburos policíclicos, hidrosaminas y aminas aromáticas, y dentro de estas, sobre todo, la 2-naftilamina, benzidina, 4-aminobifenil y 4-nitrobifenil. Aunque estos carcinógenos han demostrado aumentar el riesgo

de desarrollar cáncer de vejiga, como hemos visto, sólo están involucrados en menos del 10% de los casos y a día de hoy, no se puede reconocer esta neoplasia como enfermedad ocupacional (16). Parece claro que la susceptibilidad individual juega un papel importante en todo ello, y sobre todo la capacidad de metabolización de determinadas sustancias para que lleguen a la orina en mayor o menor medida como agente tóxico. Aquí, como después veremos en la parte de biología molecular, parece tener especial importancia el nivel de acetilación de estas sustancias mediante la enzima N-acetiltransferasa (NAT2).

#### Carcinógenesis relacionada con agentes terapéuticos

Varios medicamentos se han relacionado con el desarrollo de cáncer de vejiga y en algún caso ha provocado la retirada del medicamento del mercado.

La *ciclofosfamida*, utilizada como agente oncolítico e inmunosupresor, puede aumentar el riesgo de la aparición de cáncer urogenital hasta 9 veces. Se ha comprobado que este fármaco, y los citotóxicos relacionados con él, inducen el cáncer vesical en humanos y en modelos con ratas (17). No parece que el riesgo tenga relación con la cistitis hemorrágica, pero sí se ha demostrado ser dosis dependiente. De esta forma, dosis inferiores a 20 g tienen un riesgo relativo de 2,4; dosis entre 20 y 50, un 6,3; y aquellas que superan los 50 g, un 14,5 (18). Los tumores relacionados con este fármaco a menudo son de alto grado y en estadios avanzados. Por último, señalar que el tiempo de latencia observado entre la exposición al fármaco y el desarrollo del tumor, parece ser inferior al de las aminas aromáticas, situándose alrededor de los 8,5 años (19).

La *clornafacina*, agente alquilante ya retirado del mercado por su potencial carcinogénico, se metabolizaba en 2-naftilamina y esto llevaba al desarrollo de cáncer urogenital en pocos años.

La *fenacetina*, sustancia incluida en determinados analgésicos, es una amina aromática que puede metabolizarse a N-hidroxifenacetina, la cual se ha relacionado con el desarrollo de cáncer urotelial en modelos animales. Aunque en un principio se relacionó con el desarrollo de necrosis papilar y nefritis crónica intersticial, después se ha comprobado que aumenta el riesgo de tumores de vías urinarias (sobre todo pelvis renal) entre el 2,3 al 12,2 (20).

El *iodo radiactivo* aumenta el riesgo en 3 veces (21).

La *radioterapia pélvica* lo hace entre 2,5 y 4 veces en función de las dosis recibidas.

#### Otros factores relacionados

##### Factores dietéticos

Una *dieta rica en grasas y fritos*, se ha relacionado con un aumento de riesgo en algunos estudios (22), así como los suplementos de vitamina A parecen tener un efecto protector (23).

TABLA I

OCUPACIONES RELACIONADAS CON MAYOR RIESGO, LA SUSTANCIA IMPLICADA Y EL RIESGO RELATIVO

Ocupación	Sustancias relacionadas	Riesgo relativo
Trabajadores y manipuladores de tintes	2-naftilamina Benzidina 2-metilamina	< 10 años: 13 11-20 años: 34 > 20 años: 71(23r)
Trabajadores en la elaboración de de aminas aromáticas (pinturas, pigmentos, textiles, etc.)	2-naftilamina Benzidina (y sus análogos MDA y MVBOCA)	3
Trabajadores del caucho y cableado	2-naftilamina	2
Trabajadores del cuero	(sin identificar) Polvo del cuero Tintes, disolventes, etc.	Entre 1,4 y 6,3 según estudios
Pintores	Benzidina Bifenilos policlorados Formaldehído Asbestos Disolventes	Entre 1,2 y 1,5
Camioneros y conductores	Hidrocarburos policíclicos aromáticos del humo del motor	Entre 1,3 y 2,2
Otras ocupaciones de alto riesgo	Industria del gas, trabajadores de laboratorios, alquilantes, breas, aluminio, des-hollinadores, limpieza en seco y manufacturas	
Ocupaciones con relación estadística sospechosa	Fogoneros, peluqueros, sastres, pintores, metalúrgicos, mineros del carbón, electricistas, camareros y pinches	

El consumo de café, relacionado este con la cafeína, conocido mutágeno *in vitro*, se ha asociado con un aumento de riesgo en el desarrollo de tumores urogenitales. De todas formas, esta relación no llega a quedar clara y tan solo se ha visto un mínimo aumento del riesgo en los pacientes que consumen café en grandes cantidades y, en este caso, es independiente del consumo del tabaco (24,25).

Con respecto a los *edulcorantes artificiales* se demostró la asociación con el cáncer vesical en modelos animales expuestos a ciclamato y sacarina sódica en los estudios de Price (26) y Friedman (27), pero esta relación aún no se ha podido comprobar en humanos. Sin embargo, se sabe que el periodo de latencia en esta relación es muy prolongado, y el consumo de estas sustancias se generalizó hace tan solo unos 20 años, por lo que se piensa que aún no se ha podido observar el riesgo con claridad. Se estima, extrapolando el riesgo en ratas a los humanos, que el riesgo aumentaría un 4% (28).

#### *Schistosoma haematobium*

Este es un microorganismo endémico en el valle de Nilo y otras zonas de África. Su relación con el cáncer

vesical se conoce hace más de un siglo y en Egipto, por ejemplo, es el responsable del 40% de todos los tumores malignos vesicales situando a estos tumores entre los más frecuentes en incidencia en estas poblaciones. Se relaciona sobre todo con el carcinoma escamoso (70%) y con el adenocarcinoma (6%). A pesar de ser escamosos, estos tumores suelen ser de bajo grado, pero con alta mortalidad motivada por retrasos en el diagnóstico. La edad media de aparición es la quinta década de la vida.

El mecanismo por el cual produce su efecto carcinogénico está aún por determinar pero parece relacionarse con la formación de compuestos nitrosos (22) y con la peculiaridad de que este microorganismo deposita sus huevos en la pared vesical, creando una reacción granulomatosa así como la aparición de metaplasia escamosa y glandular a ese nivel, multiplicándose la tasa de proliferación del urotelio.

#### Infecciones urinarias de repetición

Esta relación se extrae de estudios epidemiológicos que aprecian una mayor incidencia de estos tumores, con mayor tanto por ciento de escamosos, en pacientes con mayor riesgo de infecciones urinarias (parapléjicos,

portadores de sodas de Foley y litiasis vesical) (29). Parece que, tal y como ocurre con en antes mencionado *Schistosoma haematobium*, hay una mayor producción endógena de nitrosaminas y estas podrían estar en relación con el aumento del riesgo.

#### Arsénico en agua potable

Estudios ecológicos, como el realizado por Siegel en el 2002 (30), demuestran un pequeño exceso de riesgo, pero estadísticamente significativo, en poblaciones de Nuevo Méjico expuestas a > 10 ppd en el agua potable. Aún así, son necesarios más estudios para definir más claramente el factor de confusión que supone el tabaco en esta patología.

#### PATOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El carcinoma de células transicionales constituye el 90-95% de todos los tumores vesicales. En el 10% restante encontramos el de células escamosas (6-7%), adenocarcinoma (1-2%) e indiferenciado, melanomas, sarcomas y carcinoides (< 1%). A veces se identifican tumores mixtos con áreas de células transicionales y áreas escamosas, o bien transicionales con adenocarcinomas.

Más del 90% se originan en la vejiga urinaria, el 8% en la pelvis renal, constituyendo el 2% los tumores localizados en uréter y uretra. En la vejiga suelen localizarse en las paredes posterior y laterales, sobre todo a nivel del trígono.

Existen dos formas de presentación claramente diferenciadas del cáncer de vejiga, el asociado y el no asociado a carcinoma *in situ* (CIS). Se presente o no asociado a este, el tumor puede ser o no infiltrante al diagnóstico. Estos tumores muestran otra peculiaridad, que es la multifocalidad, asociada en mayor medida al CIS. Esta circunstancia es una constante en este tumor, y se trata de la aparición de diferentes focos de tumor, ya sea en el momento del diagnóstico o posteriormente a este, en diferentes localizaciones del tracto urinario. Además, estos pueden presentarse en el mismo o en estadios diferentes. A esta peculiaridad se le denomina policronotropismo y ha llegado a postular un concepto denominado “defecto de campo”, que define la supuesta “inestabilidad” del urotelio que da pie a lesiones premalignas en diferentes localizaciones del mismo, que posteriormente van a desarrollar un cáncer de vejiga. Aún queda por definir si estos focos tumorales pertenecen al mismo clon tumoral (como describe Sidransky y cols.) (31), o a clones diferentes.

Podemos encontrar las siguientes formas de presentación:

—*Carcinomas superficiales*: son tumores excrecentes situados en el urotelio que pueden ser de bajo, medio o alto grado. Lo más frecuente es que se presente en forma de *carcinoma papilar único* (70%), el cual es el que menor infiltración muestra (suelen ser de bajo grado), si bien, pueden experimentar un *crecimiento papilar difu-*

*so* con mínima invasión. También pueden aparecer como *cánceres sesiles*, a menudo de alto grado e invasivos. En general, los tumores superficiales son de mejor pronóstico pero en contrapartida, en el 80% de los casos van a recurrir.

—*Carcinoma in situ*: son de alto grado y generalmente multifocales. Pueden afectar a la totalidad del urotelio y en más del 80% de los pacientes con CIS no tratados se desarrollará un cáncer invasivo de vejiga en los 10 años siguientes al diagnóstico.

—*Tumores invasivos o de alto grado*: se asocian a CIS en el 85% de los casos. Los carcinomas de vejiga más agresivos son los escamosos.

Y dentro de estas, Broder los dividió en cuatro grados histológicos según el grado de diferenciación:

- G1: tumor bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pobremente diferenciado
- G4: indiferenciado

Sea cual sea la forma de presentación, la historia natural del cáncer de vejiga es a recurrir y esta dependerá de:

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

Los estudios de biología molecular están jugando un papel muy importante para explicarnos la mayor o menor tendencia de estos tumores a ser invasivos, más o menos agresivos o a presentar mayor o menor capacidad para metastatizar.

#### MODO DE DISEMINACIÓN

Será por vía linfática y hematogena. El 30% de las metástasis a distancia no presentarán ganglios linfáticos de drenaje. Metastatizan con mayor frecuencia en hueso, hígado y pulmón, aunque también las encontramos en piel y otros órganos. Aunque esta es la forma de diseminación natural del tumor, de forma yatrógena al realizar una cistoscopia, cepillado, biopsia transuretral o una resección, las células cancerosas de alto grado pueden quedar implantadas en el urotelio, sobre todo en aquellas zonas dañadas en la exploración, y esta implantación tumoral puede evolucionar y originar tumores invasivos.

#### CAUSAS DE MUERTE

En la mayoría de los casos se produce por uremia, debido a la extensión local a órganos vecinos pélvicos, al provocar un síndrome constitucional propio de la patología tumoral, o bien por fracaso hepático.

#### SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Los más frecuentes son la fibrinólisis sistémica, la hipercalcemia y los síndromes neuromusculares.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

En los últimos años hemos asistido a la eclosión de la oncología molecular como herramienta básica para conocer los mecanismos involucrados en la génesis y el desarrollo de los carcinomas humanos. Este hecho es también una realidad constatable en lo que al carcinoma de vejiga se refiere, sin embargo debemos hacer ciertas salvedades. En primer lugar y como es de suponer la mayoría de la información elaborada tiene como objeto el estudio del tipo tumoral más frecuente, el carcinoma de células transicionales. Poco se conoce acerca de los carcinomas mixtos, escamosos y adenocarcinomas.

Por otro lado, el análisis de las alteraciones citogenéticas y moleculares documentadas de los carcinomas transicionales en muchos casos no han ido aparejadas a una correlación con las formas clásicas de presentación clínica, los tumores papilares superficiales y los infiltrantes. En los últimos años, sin embargo, se han comunicado trabajos esclarecedores que aportan información relevante acerca de las alteraciones citogenéticas, epigenéticas y moleculares que conducen al fenotipo tumoral e incluso se ha llegado a aventurar un modelo de desarrollo y progresión tumoral del carcinoma de vejiga. Se puede decir que existen muchos factores necesarios y prácticamente ninguno suficiente para la aparición de este cáncer.

## ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS

Las alteraciones en el cariotipo pueden traducir la activación de protooncogenes o la inactivación de genes supresores. Las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y, sobre todo, la técnica de hibridación genómica comparada (CGH), más rápida y completa, han permitido objetivar que las dos formas clínicas del carcinoma transicional de vejiga son también diferentes desde el punto de vista genético (32). Otro hallazgo interesante es la comprobación de que los tumores superficiales pobremente diferenciados (grado 3) son genéticamente más parecidos a los carcinomas infiltrantes que a los superficiales bien diferenciados (33).

En 1984 se comunicó por primera vez la existencia de alteraciones citogenéticas no aleatorias en el carcinoma de vejiga, en particular la monosomía del cromosoma 9 (Cr 9) que podían llegar a presentarla hasta el 50% de estas neoplasias (34). Posteriormente se advirtió una alta tasa de pérdida de heterocigosidad (LOH) en el Cr 9q, así el grupo del *Memorial Sloan Kettering* de Nueva York (MSKCC) en una serie de 73 carcinomas de vejiga pone de manifiesto que el 77% de las neoplasias presentaban LOH o inestabilidad de microsatélites (MSI) para al menos un marcador del Cr 9 (35). Las regiones alteradas con mayor frecuencia son 9p21-22 y 9q34.1-34.3 considerándose que debe existir al menos un gen supresor tumoral en estos tramos cromosómicos. Este gen o genes supresores de tumores parecen participar en las etapas iniciales de la carcinogénesis puesto que las deleciones de 9q se han asociado a tumores

superficiales. Por otro lado, la monosomía del Cr 9 es menos frecuente en los tumores infiltrantes que en los superficiales, lo cual abunda en la teoría del distinto mecanismo molecular de estos carcinomas.

Gracias al estudio del Cr 9 y al análisis de mutaciones en p53 o en el Cr X se ha formulado la hipótesis de la monoclonalidad de los tumores multifocales, postulándose una siembra intraluminal para esta forma clínica de presentación.

Existen otros cromosomas alterados en cáncer de vejiga: 18q, 17p, 14q, 13q, 11p, 10q, 8p, 4p o 3p (Tabla II).

En la mayoría de los casos se desconoce la traducción clínico-pronóstica de estas anomalías, sin embargo

TABLA II  
REGIONES CROMOSÓMICAS ALTERADAS  
EN CÁNCER DE VEJIGA (36)

Pérdidas		Ganancias	
Localización	Frecuencia %	Localización	Frecuencia %
1p22	15	1p21	16
2p10	15	5p11	12
3p13-14	13-48	7	19
4p10	14	8q10	17
5q11	19		
6q10	19		
8p21	23		
9	40-50		
10	14		
11p11	27		
13q14	30		
15	12		
16	12		
17p	10-70		
18	14		
22p10	12		

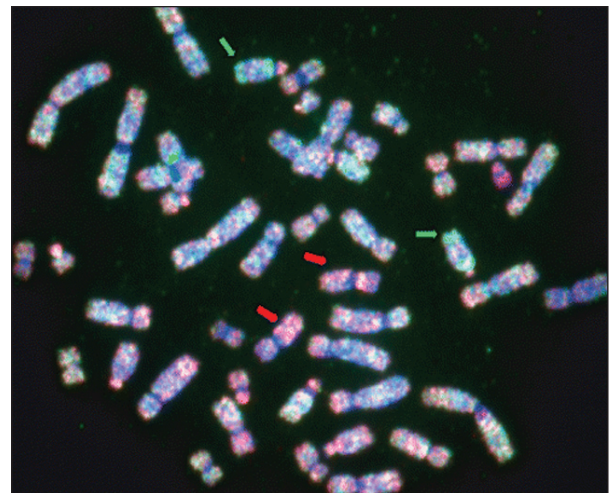


Fig. 1. Inestabilidad cromosómica en cáncer de vejiga evaluada por CGH. El color verde representa áreas de ganancias cromosómicas y el rojo de pérdidas (36).



hay aberraciones que guardan una relación estadísticamente significativa con el grado histológico, estadio tumoral o invasión vascular (deleciones en 3p y 17p) o con la presentación clínica del carcinoma (deleciones en 17p y 18q sólo en tumores invasivos). A la luz de estos resultados Dalbagni y cols. plantearon un modelo de desarrollo y progresión del cáncer de vejiga en el cual la pérdida del Cr 9 se asocia a la aparición del carcinoma papilar superficial de vejiga y, en contrapartida, las deleciones en 3p, 5q y 17p son exclusivas de los tumores infiltrantes (> pT2), asociándose a progresión tumoral y a estadios más avanzados (37).

Evaluando las pérdidas de heterocigosidad por CGH se han comparado carcinomas transicionales de vejiga de distintos estadios y grados (Fig. 1). Estos estudios han establecido que hay diferentes niveles de inestabilidad cromosómica en el cáncer de vejiga. Los tumores bien diferenciados, grado 1, tienen una media de dos alteraciones cariotípicas, los tumores moderadamente diferenciados, grado 2, tienen tres y aquellos pobre o escasamente diferenciados, grado 3, presentan una media de 8 aberraciones cromosómicas (38). Asimismo en tumores superficiales invasivos (pT1) se encontraron más alteraciones cromosómicas entre los tumores que progresaban e infiltraban el músculo que en los que no invadían este.

Por tanto, se estima que los cambios genéticos necesarios para la invasividad tumoral ocurren cuando el tumor es aún superficial.

En los últimos años los estudios genéticos masivos empleando arrays de expresión génica han confirmado que los tumores pTa tienen menos aberraciones cromosómicas que los invasivos pT1 y pT2 (39).

Pese a lo expuesto con anterioridad también existe un grupo de carcinomas transicionales de vejiga, en torno a un 20%, que, independientemente del grado o estadio, no presentan inestabilidad cromosómica detectable. En estos casos se postulan desequilibrios de orden molecular responsables de la iniciación y el desarrollo tumoral.

#### ALTERACIONES MOLECULARES

##### Genes supresores

##### Gen p53

El gen p53 se encuentra mutado en cerca del 50% de los tumores humanos, este evento parece acontecer en fases tardías del desarrollo del tumor. La mayoría de las mutaciones que sufre p53 son mutaciones puntuales en el dominio central de unión al DNA que sustituyen un aminoácido por otro y causan un cambio en la función inactivando la misión supresora de tumores de la proteína. Los productos mutados de p53 tienen una prolongada vida media y tienden a acumularse intranuclearmente, por estos motivos p53 se puede detectar con técnicas de inmunohistoquímica. El *locus* para el gen supresor p53 se encuentra en 17p13.1.

En el MSKCC se ha estudiado p53 en diferentes modelos y tipos tumorales, entre ellos el carcinoma transicional de vejiga. El grupo de Cordón-Cardó tras analizar 42 pacientes con tumores de vejiga encontró una importante correlación entre la expresión nuclear de p53 y la pérdida de heterocigosidad en el Cr 17 (40). Otro trabajo con un tamaño muestral similar en tumores superficiales de vejiga tratados exclusivamente con resección transuretral distingue 2 grupos, uno en el que la tinción nuclear inmunohistoquímica fue negativa para p53 y otro en el que fue positiva. La tasa de progresión tumoral fue superior en aquellos pacientes con expresión de la proteína p53 mutada y se postula como factor pronóstico adverso independiente del grado, invasión vascular o asociación con carcinoma *in situ* (41).

Bajorin y cols. comunicaron en el año 2000 los resultados de un ensayo en pacientes con carcinoma transicional de vejiga con infiltración de la capa muscular y ganglios negativos, tratados con quimioterapia neoadyuvante MVAC seguida de tratamiento locorregional, y la correlación con bcl-2, BAX y p53 como marcadores pronóstico. Los pacientes con sobreexpresión de bcl-2 y mutación de p53 tienen una probabilidad de supervivencia (SV) a 5 años del 22%, muy inferior al grupo de pacientes que no presentaba ninguna de estas dos alteraciones (65% de SV a 5 años) (42). Un estudio liderado por Esrig comunicaba un 42% de sobreexpresión de p53 en un grupo de 243 pacientes cistectomizados, con carcinomas de vejiga en todos los estadios; esta sobreexpresión predecía un riesgo incrementado de recurrencia tumoral y muerte (43). Otro trabajo llevado a cabo en CIS evaluó la relación de p53 con la evolución de estos tumores, en este estudio el 48% de los pacientes con CIS y mutación de la proteína presentaban un mayor riesgo de recidiva y progresión tumoral (86,7% de este grupo) frente a los que no expresaban p53 mutado (16,7% de enfermedad progresiva) (44).

A la luz de estos resultados se postula la proteína p53 como factor causal de la agresividad biológica de los carcinomas de vejiga, tanto CIS superficiales como infiltrantes. También se ha hipotetizado un doble mecanismo molecular en la progresión tumoral del carcinoma superficial de vejiga en función de la presencia o ausencia de la mutación de p53.

Últimamente se están evaluando no sólo las mutaciones en p53 sino también las posibles alteraciones en la ruta de p53 que involucra a MDM2, p21, ciclinas D y CDK 4/6. Aunque aún se desconoce mucho del papel que juegan estas moléculas en el carcinoma de vejiga se insinúa que la presencia de amplificaciones del oncogén MDM2 podría inactivar la función de p53 cuando este no se encuentra mutado (45).

##### Gen del retinoblastoma (Rb)

Se encuentra situado en el Cr 13q14. La proteína Rb juega un papel fundamental en la regulación de la progresión de la fase G1 en el punto de restricción R, de tal

modo que es capaz de reprimir la expresión de genes activados por la familia de factores de transcripción E2F. Cuando la proteína Rb no está fosforilada es capaz de bloquear el punto de restricción R, pues se une estrechamente a E2F inhibiendo su transcripción; sin embargo, si pRb es fosforilada se disocia de E2F permitiendo la transcripción de sus genes diana y completándose la división celular o mitosis.

En el carcinoma de vejiga se han encontrado patrones de expresión anómalos de pRb en todos los estadios. Un estudio publicado en 1992 en el que se evalúa la alteración en la expresión de pRb como factor pronóstico en cáncer de vejiga concluye que la supervivencia fue claramente inferior para los pacientes que no expresaban la proteína, el 37% de la serie, frente a los que sí lo hacían, poniendo de manifiesto la importancia de este gen supresor de tumores (46). Otro trabajo del mismo año en carcinoma de vejiga localmente avanzado determina que los casos con peor supervivencia y tumores más avanzados se relacionaban con alteraciones en la expresión de pRb (34% de los pacientes de esta serie) (47).

### *Oncogenes*

#### Familia EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor tirosinkinasa de membrana con actividad proteinkinasa intrínseca implicado en la regulación de múltiples programas celulares, esencialmente de crecimiento y diferenciación. Estos receptores guardan una estrecha relación con la aparición de los carcinomas humanos mediante amplificación génica, sobreexpresión o mutaciones somáticas.

La presencia de EGFR se ha comprobado en tumores de vejiga. Hay estudios que han podido demostrar una asociación entre el grado histológico, estadio tumoral, multifocalidad, riesgo de recidiva y expresión de EGFR, incluso hay trabajos que terminan por considerar al EGFR como factor pronóstico independiente para la progresión tumoral y supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga (48).

Otro miembro de la familia EGFR es el receptor c-erbB2 o her2-neu que se expresa en la membrana celular de una gran variedad de tipos de células epiteliales regulando aspectos del crecimiento y la división. La amplificación génica de c-erbB2 es el mecanismo más habitual que conduce a niveles elevados de expresión de la proteína y este hecho estimula la mitogénesis mediante la formación de homo y heterodímeros. La incidencia de sobreexpresión de c-erbB2 en carcinoma de vejiga varía del 9 al 34%, según las series, y pese a que se ha encontrado con más frecuencia en tumores de alto grado y estadios avanzados los estudios disponibles en la actualidad no nos permiten aseverar que se trate de un verdadero factor pronóstico adverso en todos los casos (49,50).

#### Familia ras

La superfamilia ras contiene cerca de 50 variantes conocidas relacionadas con genes codificantes de proteínas G que incluyen diversas funciones. Se expresan en la mayoría de las células humanas, encontrándose niveles superiores en células inmaduras y en ciertos tipos celulares epiteliales diferenciados de glándulas endocrinas y neuronas del SNC. Hay descritos 3 genes ras funcionales: H-ras, K-ras y N-ras. La mayoría de las mutaciones descubiertas en ras se encuentran en tumores derivados de células epiteliales. En el carcinoma transicional de vejiga se han encontrado mutaciones del gen H-ras entre el 12 y 40% de los casos (51). Hasta el momento no se ha podido correlacionar la mutación H-ras con ninguna característica clínica particular en estos tumores, se requiere por tanto más información al respecto para aventurar una eventual importancia de esta molécula como marcador tumoral.

#### *Enzimas activadoras y detoxificadoras. Genes reparadores del DNA*

El tabaquismo constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma de vejiga. El humo del tabaco contiene una gran variedad de carcinógenos químicos, entre ellos hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y compuestos nitrogenados que pueden reaccionar y formar aductos con el DNA de las células uroteliales tras activación por enzimas específicas. Existen otras enzimas en cambio que previenen la conversión de los agentes procarcinógenos en especies reactivas, son las enzimas detoxificadoras. El balance entre activación y detoxificación de los carcinógenos incide en la cantidad de DNA dañado que se acumula en las células.

Las arilaminas son sustancias procancerígenas presentes en el humo de los cigarrillos y en determinados ambientes laborales que pueden multiplicar el riesgo de padecer carcinoma de vejiga hasta por 100. Las arilaminas se metabolizan en el hígado siendo N-acetiladas a formas menos reactivas por la enzima NAT-2 (enzima detoxificadora). Por otra parte pueden ser N-hidroxiladas por la enzima CYP1A2 y servir como sustrato en el epitelio vesical para su O-acetilación por NAT-1 (enzima activadora) formando moléculas altamente reactivas que originan voluminosos aductos con el DNA. Los genes NAT-1 y NAT-2 son polimórficos y estos polimorfismos se asocian con diferencias en la actividad enzimática y el metabolismo de los carcinógenos. Existe una clara relación entre el tabaco, las enzimas NAT-1 y NAT-2 y el riesgo de carcinoma de vejiga (52).

Los aductos de DNA, como los formados por arilaminas, son reparados principalmente por la ruta NER; este tipo de reparación consiste en la eliminación del nucleótido erróneo en una de las cadenas en forma de oligonucleótido que posteriormente se reemplazarán por los nucleótidos correspondientes usando la otra

cadena como molde. Para una reparación correcta ejecutada por NER se precisa del concurso de una serie de proteínas, entre ellas el factor de transcripción TFIIF. Este factor se constituye de 9 subunidades, 2 de ellas (XPB y XPD) son helicasas que se unen al sitio de rotura y cooperan entre sí y con otras subunidades. Se han descrito 4 polimorfismos en la helicasa XPD con una potencial interferencia en el engranaje reparador de este sistema. Un estudio de revisión publicado en el año 2000 concluye que las personas diferimos en nuestra capacidad de reparación del daño en el DNA y que los pacientes con cáncer tienden a tener una menor capacidad de reparación del DNA frente a controles sanos (53). Por tanto, los polimorfismos de los genes reparadores NER los hace candidatos a entrar en la categoría de genes de susceptibilidad, aunque hoy por hoy se necesitan más datos para avalar este supuesto teórico.

#### ESTADIFICACIÓN

La estadificación en cáncer de vejiga ha evolucionado a lo largo del tiempo siendo numerosos los grupos que han desarrollado sistemas para su evaluación.

En 1946 Jewett propuso la primera estadificación alfabética evaluando la infiltración en la pared (54):

- A: tumor que invade la submucosa o corion.
- B: infiltración hasta la capa muscular.
- C: infiltración de la grasa perivesical.

En 1956 Marshall enriquece el sistema de Jewett proponiendo una modificación teniendo presente las descripciones de Melicow, quien observó las atipias epiteliales cercanas a los carcinomas (carcinoma *in situ*) y las lesiones no infiltrantes. Establece entonces un sistema de amplia difusión conocido como Jewett-Marshall /AUS (*American Urologic System*), que todavía se emplea rutinariamente en los EE.UU:

CIS : carcinoma *in situ*.

0: tumor mucoso no infiltrante.

A: tumor que invade la submucosa o corion.

B1: infiltración de la muscular superficial.

B2: infiltración de la capa muscular profunda.

C: infiltración de la grasa perivesical.

D1: infiltración de los órganos vecinos (próstata, útero o vagina).

D2: infiltra la pared del abdomen con metástasis regionales, o a distancia.

La aparición del sistema TNM para la evaluación de las neoplasias de distintos orígenes también ha tenido su aplicación en cáncer de vejiga. La clasificación clínica TNM del carcinoma de vejiga se evalúa según la profundidad de invasión del tumor en la pared vesical, esto se determina mediante cistoscopia con toma de biopsia y examen bajo anestesia para evaluar la induración, el tamaño y movilidad de las masas palpables, y la eventual extensión extravesical con infiltración de estructuras adyacentes. La clasificación clínica con frecuencia subestima el grado

tumoral, incurriendo en el riesgo de la infraestadificación. El Comité Estadounidense Conjunto contra el Cáncer (AJCC) ha determinado las distintas etapas del carcinoma de vejiga mediante la clasificación TNM (55):

#### *Tumor primario (T):*

TX: el tumor primario no puede evaluarse.

T0: no hay evidencia de tumor primario.

Ta: carcinoma papilar no invasivo.

Tis: carcinoma *in situ*: "tumor plano".

T1: el tumor invade tejido conectivo subepitelial.

T2: el tumor invade el músculo.

pT2a: el tumor invade el músculo superficial (mitad interior).

pT2b: el tumor invade el músculo profundo (mitad exterior).

T3: el tumor invade tejido perivesical.

pT3a: microscópicamente.

pT3b: macroscópicamente (masa extravesical).

T4: el tumor invade cualquiera de los siguientes sitios: próstata, útero, vagina, pared pelviana o pared abdominal.

T4a: el tumor invade la próstata, útero, vagina.

T4b: el tumor invade la pared pelviana, pared abdominal.

(Nota: El sufijo "m" debe agregarse a la categoría T correspondiente para indicar lesiones múltiples. El sufijo "is" puede agregarse a cualquier T para indicar la presencia de carcinoma *in situ* asociado.)

#### *Los ganglios linfáticos regionales (N):*

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: no hay metástasis de ganglios linfáticos regionales.

N1: metástasis en un solo ganglio linfático, 2 cm o menos en su mayor dimensión.

N2: metástasis en un solo ganglio linfático, más de 2 cm pero no más de 5 cm en su mayor dimensión; o ganglios linfáticos múltiples, no más de 5 cm en su mayor dimensión.

N3: metástasis en un ganglio linfático, más de 5 cm en su mayor dimensión.

#### *Metástasis a distancia (M):*

MX: no se puede evaluar metástasis a distancia.

M0: no hay metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

#### *Clasificación por etapas del AJCC:*

—Etapa 0a	Etapa 0is
Ta, N0, M0	Tis, N0, M0

—Etapa I
T1, N0, M0

—Etapa II
T2a, N0, M0
T2b, N0, M0

—Etapa III
T3a, N0, M0

T3b, N0, M0  
 T4a, N0, M0  
 —Etapa IV  
 T4b, N0, M0  
 Cualquier T, N1, M0  
 Cualquier T, N2, M0  
 Cualquier T, N3, M0  
 Cualquier T, cualquier N, M1

## CORRESPONDENCIA:

M. Codes Manuel de Villena  
 Servicio de Oncología  
 Hospital Universitario Virgen Macarena  
 Avda. Dr. Fedriani, 3  
 41071 Sevilla

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arrizabalaga M, Mora M, Navarro J, et al. Descriptive epidemiology of bladder cancer in health area (in Madrid). Retrospective study on 315 patients. *Actas Urol Esp* 1994; 18: (4) 258-65.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistic, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 (1): 23-47.
3. Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, et al. Occupational risks of bladder cancer in USA en white man. *Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1472.
4. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (2): 99-106.
5. Cohen SM, Johanson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Uro Clin North Am* 1992; 19: (3) 421-8.
6. Anonymous. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. Lyon: IARC, 1986; 38: 270.
7. Hartge P, Silverman D, Hoover P, et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risks: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 1119.
8. Karagas M, Park S, Warren A, et al. Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a population-based study. *Cancer Letters* 2005; 219 (1): 63-9.
9. Trussel J. Women's longevity. *Science* 1995; 270: 720-1.
10. Micheli A, Mariotto A, Giorgi Rossi A, Gatta G, et al. The prognostic role of gender in survival of adult cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34 (14): 2271-78.
11. Madeb R, Messing E. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urologic Oncology* 2004; 22: 86-92.
12. Rehn, L. Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. *Arch Klin Chir* 1985; 50: 588-600.
13. Hueper WC, Wiley FH, Wolfe HD. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Ind Hyg Toxicol* 1938; 20: 46-84.
14. Doll R, Pet R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 49: 507-15.
15. Colditz G, DeJong W, Hunter D, et al. Harvard report on cancer prevention. Vol 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7 (Supl.), 3-59.
16. Chopin D, Gattegno B. Superficial bladder tumors. *Europ Uro* 2002; 42 (6): 533-41.
17. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 291-8.
18. Travis LB, Curtis RE, Grimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following ciclophosphamide therapy for non-hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524-30.
19. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 63: 1-6.
20. Bokemeyer C, Thon WF, Brunkhorst T, et al. High frequency of urothelial cancers in patients with kidney transplantations for end-stage analgesic nephropathy. *Eur J Cancer* 1996; 32: (A) 175-6.
21. Edmonds CJ, Smith T. The long term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986; 59: 45-51.
22. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, et al. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol oncol clin North Am* 1992; 6 (1): 1-30.
23. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M, et al. Vitamin A supplements fried foods, fat and urothelial cancer: a case-referent study in Stockholm in 1985-87. *Int J Cancer* 1990; 45: 1006.
24. Ross Rk, Paganini-Hill A, Henderson BE. Epidemiology of bladder cancer. An: Skinner D, Lieskowsky G, eds. *Diagnosis and management of genitourinary cancer*. Philadelphia: Saunders, 1988. p. 23-31.
25. Simon D, Yen S, Cole P. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54: 587-91.
26. Price JM, Biava CG, Oser B, et al. Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of and saccharin. *Science* 1970; 167: 1131.
27. Friedman L, Richarson HC, et al. Toxic response of rats to cyclamate in chow and semi-synthetic dyes. *J. Natl Inst* 1972; 49: 751.
28. Donovan PJ, DiPaolo JA. Caffeine enhancement of chemical carcinogen-induced transformation of cultured Syrian hamster cells. *Cancer Res* 1974; 34: 2720-7.
29. Kantor AF, Hartge P, Hoover RV, et al. Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988; 48: 3853.
30. Siegel MD, Frost F, Tollestrup K, et al. Ecological study of bladder cancer in countries with high level of arsenic in drinking water. *AEP* 2002; 12 (7): (abst) 512-3.
31. Sidransky D, Frost P, von Eschenbach, et al. Clonal origin bladder cancer. *N Eng J Med* 1992; 326: 737.
32. Knowles MA, Elder PA, Williamson M, et al. Allelotype of human bladder cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 5318.
33. Abel P, Hall R, Williams G. Should pT1 transitional cell cancers of the bladder still be classified superficial. *Br J Uro* 1988; 62: 2359.
34. Gibas Z, Prout GR, Connolly JG, Pontis JE, Sandberg AA. Non-random chromosomal changes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Research* 1984; 44: 1257-64.
35. Orlov L, Lianes P, Lacombe L, Dalbagni G, Reuter VE, Córdón-Cardó C. Chromosome 9 allelic losses and microsatellite alterations in human bladder tumors. *Cancer Research* 1994; 54: 2848-51.
36. Catto JWF, Meuth M, Hamdy FC. Genetic instability and transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU International* 2004; 93 (1): 19-24.
37. Dalbagni G, Presti J, Reiter VE, Fair WR, Córdón-Cardó C: Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 1993; 342: 469-71.
38. Richter J, Jiang F, Gorog JP, et al. Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridisation. *Cancer Res* 1997; 57: 28604.
39. Thykjaer T, Workman C, Kruhoffer M, et al. Identification of gene expression patterns in superficial and invasive human bladder cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 24949.
40. Córdón-Cardó C, Dalbagni G, Sáez GT, et al. TP53 mutations in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic patterns. *Int J Oncol* 1994; 10: 22-6.

41. Sarkis A, Zhang ZF, Córdón-Cardó C, et al. P53 nuclear overexpression and disease progression in Ta bladder cancer. *Int J Oncol* 1993; 3: 355-60.
42. Bajorin DF, Maluf FC, Córdón-Cardó C, et al. The role of bcl-2, BAX, bcl-2/BAX ratio, and p53 as prognostic markers in patients with muscle invasive, node-negative transitional cell carcinoma of the bladder treated with neoadjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin (M-VAC) followed by loco-regional therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; abst 1295.
43. Esrig DE, Elamjian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259-64.
44. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al. Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1994; 152: 388-92.
45. Lianes P, Orlov I, Córdón-Cardó C, et al. Altered patterns of MDM2 and TP53 expression in human bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1325-30.
46. Córdón-Cardó C, Wartinger D, Petrylak D, Dalbagni G, Fair WR, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product as predictor of outcome in bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1992; 84: 1251-6.
47. Logothetis CJ, Xu H-J, Ro JY, et al. Altered retinoblastoma protein expression and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *JNCI* 1992; 85: 1256-61.
48. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990; 65: 1619-25.
49. Sato K, Moriyama M, Mori S, et al. An immunohistologic evaluation of c-erbB2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 2493-8.
50. Lipponen P. Expression of c-erbB2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer* 1993; 5: 749-53.
51. Czerniak B, Deich D, Simmons H, et al. H-ras gene codon 12 mutation and DNA ploidy in urinary bladder carcinoma. *Br J Cancer* 1990; 62: 762-3.
52. Taylor JA, Umbach DM, Stephens E, Castranio T, Paulson D, et al. The role of N-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer: evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res* 1998; 58: 3603-10.
53. Berwick M, Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 874-97.
54. Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55: 366-72.
55. Urinary Bladder. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC. Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer, 2002, p. 335-40.

# Métodos de imagen en el diagnóstico y estadificación del cáncer de vejiga

J. BARRERA ORTEGA, R. MÉNDEZ FERNÁNDEZ, B. CABEZA MARTÍNEZ

*Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer de vejiga es el segundo tumor maligno más frecuente del sistema urinario. El 93% de los tumores vesicales son carcinomas de células transicionales, siendo la hematuria sin dolor la forma más común de presentación. Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de vejiga, este debe ser estadificado, por lo que la diferenciación entre tumor superficial y tumor invasivo es determinante.

Existen métodos de diagnóstico por imagen no invasivos que tienen una alta fiabilidad diagnóstica, permitiendo una estadificación local y de la diseminación metastásica linfática o hematológica.

En el caso de que el tumor sea infiltrante se procede a realizar una estadificación mediante tomografía axial computarizada (TAC), por su mayor disponibilidad con respecto a la resonancia magnética. La TAC nos proporciona información de la extensión local hacia la grasa perivesical y órganos vecinos, también permite la valoración de adenopatías y metástasis a distancia.

La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen con mayor precisión diagnóstica para la estadificación locorregional; aunque presenta el inconveniente de su menor disponibilidad y que requiere un mayor tiempo de adquisición de las imágenes, por lo que no se utiliza de forma estándar en la mayoría de los centros.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de vejiga. Resonancia magnética. Tomografía axial computarizada. Cistoscopia virtual.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el segundo tumor maligno más frecuente del sistema urinario. Tiene mayor incidencia en varones de edad avanzada. Aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer de vejiga tiene lesiones multifocales en la vejiga en el momento de la exploración y se estima que entre un 0,3 y un 13% de los

## ABSTRACT

*Bladder cancer is the second most common malignancy in the urinary system; 93% of bladder tumors are transitional-cell carcinomas, with painless hematuria being the most common presentation. Once identified, bladder cancer should be staged, and differentiating superficial from invasive tumors is vital.*

*Non-invasive imaging modalities are highly reliable for diagnosis, and allow the staging of local disease as well as of hematogenous or lymphatic metastatic spread.*

*For infiltrating tumors staging is performed using a CT scan, as this technique is more readily available than MRI. CT provides information on the local extension of the tumor to perivesical fat and neighboring organs, and also allows assessment of adenopathies and distant metastases.*

*MRI is most accurate among imaging techniques regarding locoregional staging; however, drawbacks include a more limited availability and a longer image acquisition time, which result in its not being routinely used by most centers.*

**KEY WORDS:** *Bladder cancer. Magnetic resonance imaging (MRI). Computerized axial tomography (CAT). Virtual cytoscopia.*

pacientes con cáncer vesical superficial tiene afectación del tramo urinario alto.

El 93% de los tumores vesicales son carcinomas de células transicionales. Otros tipos de tumores son el carcinoma de células escamosas, adenocarcinomas y tumores indiferenciados.

El carcinoma puede localizarse en cualquier zona de la vejiga, aunque predomina en las paredes laterales. Si

se sitúa alrededor de los meatos ureterales puede producir hidronefrosis. El patrón de crecimiento puede ser papilar, sesil, infiltrante, nodular y crecimiento plano infraepitelial.

El radiólogo tiene un papel importante en el diagnóstico precoz, en la estadificación de los pacientes con cáncer de vejiga y en el seguimiento después de la terapia.

Disponemos de herramientas diagnósticas que permiten una estadificación local y a distancia del tumor vesical. Es también función del radiólogo adecuar el tipo de exploración a las circunstancias del paciente, centro en el que se trabaja y a la disponibilidad de los equipos.

Las técnicas radiológicas más útiles en el diagnóstico y en la estadificación de los pacientes con tumor vesical son la ecografía, urografía, tomografía axial computarizada (TAC), y la resonancia magnética (RM).

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hematuria sin dolor es la forma más común de presentación del cáncer vesical. La hematuria es un hallazgo frecuente y puede provenir de cualquier parte del sistema urinario. La presencia de macrohematuria requiere una atención médica para determinar la causa. En el caso de la microhematuria asintomática existe mayor controversia, aunque se puede identificar algún grado de hematuria hasta en el 9-18% de los individuos sanos, esta debe ser evaluada.

Existen unos síntomas y factores de riesgo que aumentan la probabilidad de tener una enfermedad de origen urológico como son la hematuria franca, sintomatología miccional irritativa, fumador, exposición a productos químicos como los benzenos, exposición a ciclofosfamida, abuso de analgésicos, etc.

#### ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER VESICAL

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de vejiga, este debe ser estadificado.

Desde hace años se sabe que los factores más determinantes de la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga son la invasión de la pared vesical y la diseminación a distancia. La extensión local, la afectación linfática y el tipo histológico de tumor determinan el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, por lo que una correcta estadificación es muy importante.

Actualmente se emplea la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (Tabla I). En este sistema se evalúa la extensión del tumor primario T, la presencia o no de afectación ganglionar N y la presencia o ausencia de afectación metastásica a distancia M.

La pared vesical está constituida por cuatro capas mucosa o epitelio, lámina propia o tejido conectivo subepitelial, capa muscular y capa serosa o peritoneal que cubre la cúpula vesical. Los tumores que asientan en divertículos tienen peor pronóstico ya que tienen más facilidad para sobrepasar la barrera muscular adelgazada y producir invasión.

TABLA I  
CLASIFICACIÓN TNM

#### *T-tumor primario*

Ta:	Papilar no invasivo
Tis:	<i>In situ</i> , "tumor plano"
T1:	Tejido conectivo subepitelial
T2:	Muscular
	T2a: Mitad superficial
	T2b: Mitad profunda
T3:	Extramuscular
	T3a: Invasión microscópica de la grasa perivesical
	T3b: Masa extravesical, con invasión macroscópica de la grasa perivesical
T4:	Otras estructuras adyacentes
	T4a: Próstata, útero, vagina
	T4b: Pared pélvica, pared abdominal

#### *N-ganglios linfáticos regionales*

Nx:	No se pueden evaluar
N0:	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1:	Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro < 2 cm
N2:	Metástasis en único ganglio linfático, de diámetro máximo > 2 cm, pero < a 5 cm o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm de diámetro máximo
N3:	Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 5 cm

#### *M-metástasis a distancia*

Mx:	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
MO:	No hay metástasis a distancia
M1:	Metástasis a distancia

La diferenciación entre tumor superficial y tumor invasivo es determinante. En los tumores invasivos existe infiltración de la capa muscular.

El grado de infiltración tumoral está basado en la invasión tumoral del las capas de la pared vesical. Esta determinación puede realizarse mediante resección transuretral con biopsia, siendo fiable y suficiente en los tumores superficiales.

En aquellos pacientes diagnosticados de tumor invasivo la estadificación es importante para elegir entre la cistectomía radical o el tratamiento paliativo con radioterapia o quimioterapia.

Se necesita, por lo tanto, en los tumores invasivos, la utilización de métodos diagnósticos eficaces. La TAC y la RM son dos modalidades diagnósticas fundamentales en la estadificación del cáncer de vejiga.

#### ESTADIFICACIÓN LOCAL (T)

La RM es superior a la TAC en la estadificación local del carcinoma de vejiga debido a la posibilidad de

realizar imágenes multiplanares, con mejor visualización de la cúpula vesical y el trigono así como de las estructuras adyacentes como la próstata y las vesículas seminales. La resonancia magnética obtiene una exactitud diagnóstica del 73 al 96% en la estadificación del cáncer vesical, siendo superiores a la TAC entre un 10 a un 33%. Cuando se utiliza contraste intravenoso se incrementa la precisión diagnóstica tanto en la RM como en la TAC.

#### ESTADIFICACIÓN A DISTANCIA (N, M)

La diseminación puede ser metastásica linfática o metastásica hematológica.

Es preciso valorar con las técnicas de imagen la afectación de las cadenas ganglionares, afectándose con mayor frecuencia las cadenas ganglionares por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes, extendiéndose primero por ganglios perivesicales, obturadores, cadenas ilíacas internas y externas. Las cadenas ilíacas comunes y paraaórticas también pueden estar afectadas. El criterio más utilizado, tanto para la TAC como en la RM, es el tamaño ganglionar superior a un centímetro de diámetro en el eje corto. La RM con nanopartículas de hierro superparamagnético puede ayudar a diferenciar los ganglios normales o inflamatorios de los tumorales.

En la diseminación tumoral metastásica hematológica a distancia los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones, el hígado, los huesos y glándulas suprarrenales.

La TAC y la RM tienen limitaciones para diferenciar la invasión superficial de la profunda y determinar si existe diseminación microscópica extravésical así como falsos positivos y negativos en la valoración de la afectación ganglionar. No permiten diferenciar los distintos subtipos histológicos tumorales y tiene baja sensibilidad para descartar lesiones muy pequeñas.

#### MÉTODOS DE IMAGEN

Los métodos de imagen utilizados en el diagnóstico y estadificación del carcinoma vesical son la ecografía, urografía, TAC (tomografía axial computarizada) y la RM

#### ECOGRAFÍA

Actualmente es la técnica de elección inicial para el estudio no invasivo de la patología vesical siendo superior a la urografía y cistografía. No se utiliza de forma estándar en la estadificación del cáncer de vejiga.

Además de valorar con gran resolución espacial la vejiga permite estudiar los riñones, la unión ureterovesical y las estructuras adyacentes al cuello vesical.

La ecografía vesical debe realizarse con repleción vesical media. El contenido vesical (orina) es anecogénico. Existe un buen contraste entre la luz vesical ane-

cogénica con la pared vesical, la cual es ecogénica, y tiene menor contraste con respecto a la grasa perivesical, la cual es hiperecogénica. Los tumores vesicales son de ecogenicidad similar al músculo (Fig. 1).

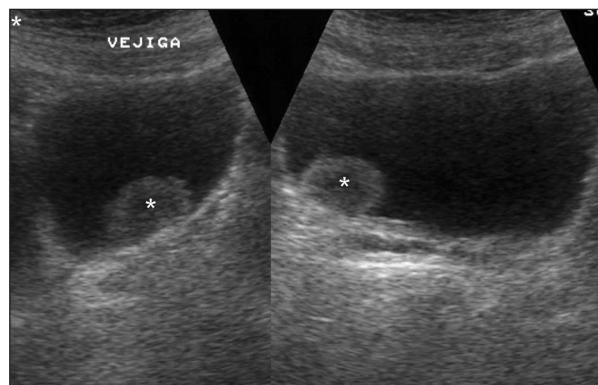


Fig. 1. Ecografía vesical. Imagen axial y longitudinal. Tumor sólido papilar vesical (asterisco) con base de implantación en la pared vesical.

La sensibilidad y especificidad de la ecografía es muy alta para el diagnóstico del cáncer vesical. Algunos trabajos de autores indican una sensibilidad en torno al 98% pudiéndose identificar tumores vesicales de hasta 2-3 mm, disminuyendo la sensibilidad en los tumores planos o los localizados en la cúpula vesical.

La ecografía nos permite diagnosticar el tumor vesical, informándonos de su localización, tamaño, número de lesiones, morfología y base de implantación.

La ecografía utiliza ultrasonidos y no requiere la utilización de radiaciones ionizantes ni de medios de contraste, siendo barata y accesible.

La ecografía doppler permite valorar la vascularización del tumor aunque no se ha demostrado su relación con el grado tumoral. Sí puede ser útil, sin embargo, para diferenciar un tumor sólido, con flujo doppler en su interior, de un coágulo adherido a la pared o de sedimento, los cuales no presentan flujo.

La ecografía tiene limitaciones en la valoración de la afectación profunda de la pared vesical así como de la afectación de la grasa perivesical y la presencia de adenopatías, por lo que no se utiliza para la estadificación. Las lesiones menores de 0,5 cm, planas o cercanas al cuello vesical pueden pasar inadvertidas en el estudio ecográfico.

En la ecografía existen diversas modalidades que permiten valorar de distinta forma la vejiga aportando información muchas veces complementaria. Se puede realizar un estudio ecográfico vesical por vía suprapúbica, endorrectal, endovaginal, y endouretral.

#### VÍA SUPRAPÚBICA

Es la más comúnmente utilizada. Se utilizan sondas de 3 a 5 MHz y para optimizar el estudio la vejiga ha de estar con repleción media, pudiéndose realizar cambios



posturales para lograr una mejor ventana acústica. Los meatos ureterales se identifican con facilidad, así como la región yuxtavesical. Puede completarse con un estudio ecográfico abdominal para valorar si existe hidronefrosis, adenopatías o lesiones hepáticas.

La ecografía suprapúbica tiene limitaciones para valorar el cuello y la base de la vejiga, la región retro-sinfisiaria y la uretra.

#### VÍA ENDOVAGINAL

La paciente se coloca en posición ginecológica y se utilizan sondas de alta frecuencia. La ecografía endovaginal permite valorar el trigono vesical y la región periuretral, con una visión parcial de la vejiga, siendo complementaria a la vía suprapúbica.

#### VÍA ENDORRECTAL

El paciente se coloca en decúbito lateral. En esta técnica se valora con mayor precisión la región trigonal, próstata y las vesículas seminales, la visión de la vejiga es parcial, con el inconveniente también de ser molesta y de precisar preparación previa.

#### VÍA TRANSURETRAL

Se utiliza en el curso de una cistoscopia. Es capaz de diferenciar la capa mucosa hiperecogénica de la capa media muscular hipoecogénica. Permite, en algunos casos, diferenciar entre estadios T2 y T3, pudiendo precisar si existe infiltración superficial o profunda. Tiene limitaciones para valorar la afectación perivesical y al ser una técnica invasiva, ha caído en desuso.

#### UROGRAFÍA INTRAVENOSA

La urografía intravenosa ha sido durante décadas la prueba radiológica de primera elección en la evaluación del tracto urinario. Con la aparición de la ecografía, la utilización de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética va disminuyendo, compensando estas pruebas las limitaciones de la urografía.

La urografía consiste en la opacificación del sistema excretor renal por el contraste yodado, introducido por vía intravenosa, proporcionando una información global, tanto morfológica como funcional del aparato urinario. La fase precoz o *nefrograma* permite valorar el parénquima renal, aunque de una forma limitada. En la fase excretora, se valoran las vías urinarias y posteriormente la vejiga en lo que se denomina *cistografía de eliminación*.

Semiológicamente, en la vejiga los tumores uroteliales pueden verse como defectos de repleción (Fig. 2), engrosamiento de la pared o vejiga irregular y de pequeña capacidad, pudiendo también valorar si producen una obstrucción ureteral.



Fig. 2. Urografía intravenosa. Urotelioma vesical. En la fase excretora se identifica un defecto de repleción intraluminal (asterisco) de bordes irregulares y base de implantación mural.

La urografía tiene como inconveniente el utilizar radiaciones ionizantes, siendo necesario administrar contraste yodado intravenoso, con el consiguiente riesgo de reacciones y nefrototoxicidad. Solamente un 60% de los tumores vesicales pueden ser detectados mediante la urografía.

Aunque la urografía intravenosa presenta limitaciones importantes en la evaluación del carcinoma de vejiga, aún está ampliamente extendida su utilización para valorar posibles lesiones sincrónicas de la vía excretora.

#### CISTOGRAFÍA RETRÓGRADA

Consiste en la opacificación de la vejiga mediante contraste yodado, introducido por vía retrógrada, a través de la uretra. Esta prueba tiene las mismas limitaciones que la cistografía de eliminación en la que el contraste llega a la vejiga en la fase excretora de la urografía, siendo poco sensible para la detección de tumores pequeños.

#### TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

##### TÉCNICA Y SEMIOLOGÍA

La TAC es una técnica tomográfica basada en las radiaciones ionizantes que permite realizar secciones muy finas del paciente en el plano axial. Existe un importante desarrollo reciente de la técnica permitiendo, en el momento actual, con la TAC multidetector, realizar varias secciones simultáneamente (desde cuatro a sesenta y cuatro), lo que permite adquirir imágenes isotrópicas, es decir, con la misma resolución en todos los ejes del espacio. Estos equipos permiten un menor

tiempo de adquisición de las imágenes, con mayor cobertura de estructuras en una sola respiración suspendida.

El estudio de la patología vesical mediante la TAC suele ser una parte más del estudio urogenital (uro-TC o TC-urografía) aunque en ocasiones se puede realizar un estudio dirigido exclusivamente a la vejiga (TC-cistografía o cistoscopia virtual).

En la TC-urografía se realiza un estudio abdominopélvico, el cual puede constar de un estudio basal, una fase nefrográfica y una fase excretora. En un estudio de CT se valora tanto el realce de las lesiones de la pared vesical como ya en una fase tardía, una vez excretado el contraste, los defectos de repleción intravesicales (Fig. 3).



Fig. 3. TAC en fase excretora. Defecto de repleción intravesical (asterisco) en relación con urotelioma vesical no infiltrante.

En los cortes basales se identifican calcificaciones, litiásicas o no y sirve de referencia para medir la atenuación de las lesiones. Posteriormente se introduce contraste intravenoso, efectuándose una primera fase nefrográfica (60-90 s) en la que se valora la captación de contraste de las lesiones, comparándolas con el estudio basal. En una segunda fase denominada de excreción se efectúan cortes tardíos (7-10 min). En estos, se valoran los defectos de repleción del material de contraste en la vejiga.

Los tumores de vejiga realzan más intensamente que el resto de la pared vesical normal, tras la administración de contraste intravenoso, con un pico de realce a los 60 segundos de retraso tras la inyección. La captación de contraste permite caracterizar mejor las lesiones, diferenciándolas de engrosamientos no neoplásicos de la pared vesical, así como de coágulos o sedimento, que pueden simular una neoplasia.

Pueden identificarse calcificaciones en un 5% de los tumores de células transicionales mientras que los adenocarcinomas tienen calcificaciones hasta en un 50% de los casos.

Debido a la gran cantidad de cortes de la TC multidelector el estudio puede requerir un postprocesado de las

imágenes en una estación de trabajo. En esta se analizan las imágenes, mediante diversas herramientas de reconstrucción 2D multiplanar y reconstrucciones volumétricas 3D. Algunas limitaciones de la CT en la valoración de tumores en la base y cúpula vesical pueden ser solventados con el empleo de reconstrucciones multiplanares.

#### Estadificación mediante TAC

En cuanto a la estadificación local, la TAC no permite distinguir entre las distintas capas de la pared vesical, no permitiendo determinar el grado de invasión local. La TAC sí permite diferenciar el estadio T3a de los estadios T3b y T4. En el estadio T3a hay engrosamiento de la pared, con grasa perivesical de características normales. En el estadio T3b se puede apreciar irregularidad en el contorno vesical, con aumento de densidad de la grasa perivesical, que sugiere invasión macroscópica de la misma (Fig. 4).

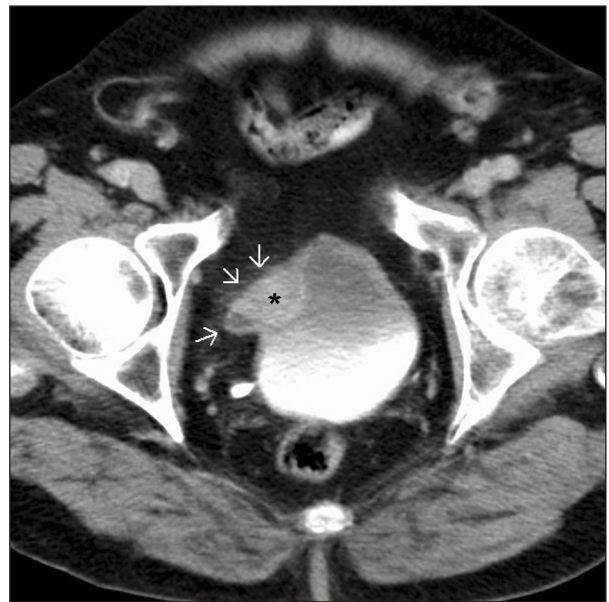


Fig. 4. TAC. Urotelioma vesical infiltrante. Masa en la pared vesical (asterisco) con captación de contraste y afectación de la grasa perivesical (flechas).

En los estadios T4a se valora la afectación de las glándulas seminales, próstata, útero, vagina y en el estadio T4b la afectación de otros órganos y estructuras pélvicas.

En general la TAC tiende a sobreestimar la afectación de la grasa perivesical, ya que la mayoría de estas exploraciones se efectúan después de realizar una resección transuretral con toma de biopsia, la cual produce edema y fenómenos de fibrosis de la grasa perivesical. La precisión diagnóstica para la estadificación local del cáncer vesical de la TAC está entre el 64 y el 92%.

En cuanto a la estadificación ganglionar la TAC tiene de infraestimar la afectación, ya que basa en criterios de tamaño la posible afectación tumoral; con lo que ganglios tumorales menores de 1 cm no se diagnostican. La precisión diagnóstica se sitúa entre el 50 y el 97%.

#### *Ventajas de la TAC*

La TAC es una técnica no invasiva que permite en un único estudio el diagnóstico de tumores vesicales, así como de su estadificación.

Los nuevos equipos de TC-multidetector permiten realizar exploraciones con mayor resolución y en menor tiempo, mejorando el estudio de los tumores y su estadificación.

La TC es superior a la urografía en la detección de cálculos y masas renales siendo todavía controvertido que sea superior en la valoración de lesiones del sistema excretor alto, aunque con los CT-multidetector; analizando las reconstrucciones y los cortes axiales ofrecen ya una buena alternativa.

La TC tiene un alto contraste entre la pared vesical y la grasa perivesical, y permite la valoración de adenopatías, afectación locoregional y a distancia. También permite evaluar la presencia de hidronefrosis y de otros tumores del sistema excretor.

#### *Desventajas*

Pueden existir falsos positivos en la interpretación de afectación de la grasa perivesical en el caso de una exploración cistoscópica transuretral previa, en las que sutiles alteraciones inflamatorias de la grasa perivesical pueden simular invasión tumoral, especialmente tras resección de lesiones.

Tiene limitaciones en la detección de pequeños tumores, con una exactitud diagnóstica entre el 64 hasta el 92%, según diversos autores.

Utiliza radiaciones ionizantes. Los contrastes yodados no se pueden utilizar en pacientes con alteración de la función renal por su nefrotoxicidad, así como en pacientes alérgicos al fármaco.

La TC sin contraste es mucho menos útil en la detección de tumores vesicales y en su estadificación.

#### *TC-CISTOGRAFÍA*

También es posible realizar un estudio específico de vejiga mediante la TC-cistografía, también denominada cistoscopia virtual. En la TC-cistografía se combina la visión axial y la endoluminal.

En la visión axial se interpretan los cortes tomográficos con la posibilidad de efectuar reconstrucciones multiplanares. La visión endoluminal o endoscópica se obtiene transfiriendo los múltiples cortes axiales a una estación de trabajo y consiste en una visión desde una perspectiva endoluminal, que simula la apariencia de la superficie vesical vista en endoscopia (Fig. 5).

Para obtener contraste entre la pared vesical y la tumoración podemos introducir aire en el interior de la

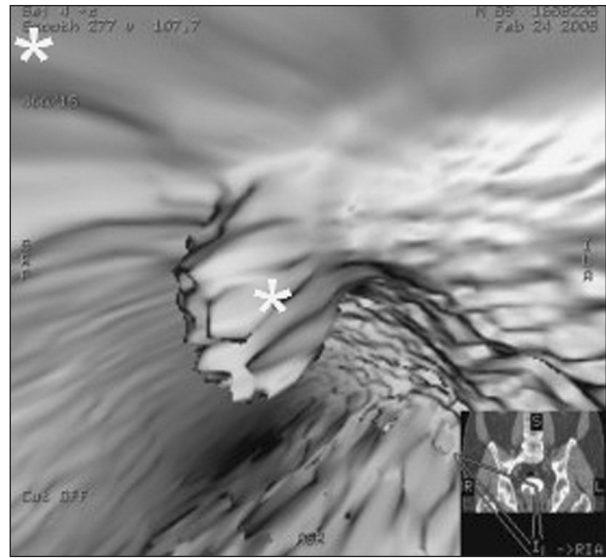


Fig. 5. Cistoscopia virtual mediante TAC. Visión endoscópica de un tumor urotelial vesical (asterisco).

vejiga, como medio de contraste negativo, o introducir material de contraste yodado diluido (contraste positivo).

Es posible realizar un estudio de CT-cistografía de tres formas diferentes:

—Sin rellenar de una forma específica la vejiga, es decir, después de un estudio de CT abdominal con previa introducción de contraste intravenoso; esperando a la excreción renal del contraste y al relleno de la vejiga.

—Opacificación de la vejiga con contraste yodado introduciéndolo por una sonda.

—Con contraste intraluminal negativo, que consiste en introducir aire o CO<sub>2</sub> insuflando la vejiga.

Los mejores resultados se obtienen rellenando la vejiga con aire o CO<sub>2</sub>. La visión endoscópica tiene ventajas en la interpretación de regiones complejas de la vejiga así como en la diferenciación entre pequeños tumores y pliegues, especialmente en vejigas trabeculadas con pseudodivertículos. Es útil en pacientes con divertículos con cuello estrecho y en los que la cistoscopia no puede efectuarse.

Una aplicación importante en el futuro será el seguimiento de pacientes después de una resección de un tumor vesical superficial.

Las desventajas de la TC-cistografía radican en que para tener una exploración óptima se necesita introducir contraste a través de una sonda de Foley. Otra desventaja con respecto a la cistoscopia es que no permite identificar el cambio de color de la mucosa, por lo que tumores *in situ* no pueden diagnosticarse y tiene menor sensibilidad para detectar tumores menores de 0,5 cm.

#### *RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)*

La resonancia magnética ha adquirido una posición muy importante en el estudio de la patología urogenital y puede llegar a ser la primera modalidad de diagnóstico por imagen en los pacientes con cáncer vesical.

Es una técnica que se basa en un fuerte campo magnético y pulsos de radiofrecuencia, no utilizando radiaciones ionizantes. Puede realizar cortes en todos los planos del espacio, con gran resolución de contraste. En el caso de la vejiga permite ver con nitidez la pared vesical, utilizando el contraste natural que proporciona la orina y la grasa perivesical

Para la optimización de la prueba, el paciente debe tener la vejiga llena, no debe orinar dos horas antes de la prueba, los artefactos de movimiento de las asas intestinales disminuyen con la utilización de 1 mg de glucagón i.v. o i.m. antes de la prueba.

Es importante disponer de equipos preferiblemente de alto campo, antenas de superficie y emplear cortes finos con secuencias rápidas. Habitualmente se realizan secuencias en los tres planos ortogonales del espacio.

#### SECUENCIAS

Se utilizan secuencias potenciadas en T1 en las que la orina es hipointensa y la grasa perivesical hiperintensa, delimitándose la pared vesical, de intensidad intermedia. Los tumores son también de intensidad de señal intermedia, similar al músculo, utilizándose para determinar la invasión de la grasa perivesical, con la que tienen un alto contraste. También se usan para ver adenopatías, no pudiendo diferenciar los ganglios tumorales de los ganglios normales por su intensidad de señal, utilizando criterios de tamaño únicamente.

En las secuencias potenciadas en T2 la orina es hiperintensa y la grasa perivesical es variable. La pared vesical es hipointensa mientras que el tumor vesical tiene una intensidad de señal intermedia (Fig. 6), diferenciándose de la intensidad de señal de la pared, pudiendo apreciarse el grado de infiltración.

Los tumores vesicales tienen neovascularización por lo que realzan tras la administración de contraste intravenoso. El realce de estos tumores es precoz con respecto a la pared vesical. Utilizando un estudio con secuencias dinámicas eco de gradiente rápidas, en el que se efectúan cortes de la vejiga cada pocos segundos, podemos diferenciar el distinto patrón de captación del tumor con respecto a la pared vesical (Fig. 7). También podemos diferenciar el edema y los fenómenos de fibrosis de la grasa perivesical después de la realización de una cistoscopia con biopsia.

Las secuencias T2 rápidas con supresión de la grasa o secuencias STIR permiten valorar la presencia de metástasis en la médula ósea.

#### RM-UROGRAFÍA

El cáncer de vejiga puede ser multifocal, por lo que la visualización de los sistemas pielocaliciales y uréteres es necesaria. La resonancia magnética permite visualizar adecuadamente el sistema excretor renoureteral.

Existen dos estrategias para la realización de un estudio de uroresonancia: mediante secuencias T2 y mediante secuencias T1 con gadolinio.



Fig. 6. Imagen de RM con secuencia T2 en el plano coronal. Tumor (flecha) en el meato ureteral izquierdo, que produce uropatía obstructiva. Uréter dilatado (asterisco).

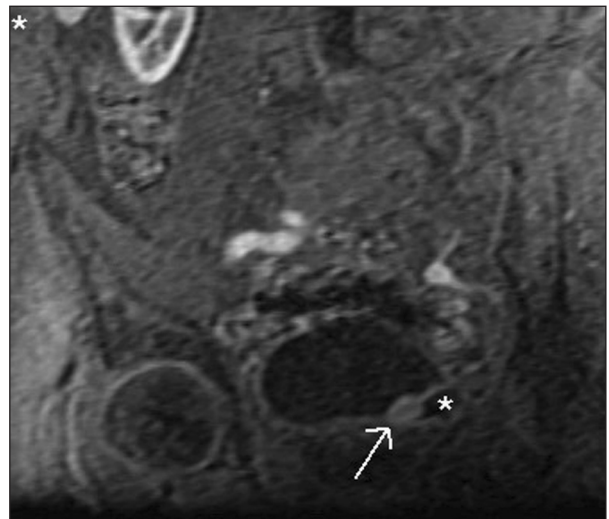


Fig. 7. Imagen de RM con secuencia eco de gradiente T1 dinámico tras la administración de gadolinio. Tumor (flecha) con realce precoz en el meato ureteral izquierdo, que produce uropatía obstructiva. Uréter dilatado (asterisco).

Las secuencias T2 se basan en el T2 largo de los líquidos como la orina. Mediante secuencias fuertemente potenciadas en T2 se generan imágenes en las que los fluidos estáticos como sistema colector, uréteres y vejiga tienen una alta intensidad de señal, mientras que los tejidos con un T2 corto se suprimen. Existen nuevas secuencias que permiten una adquisición en 3D de las imágenes potenciadas en T2, consiguiendo una alta calidad.

La RM con secuencias T2 es especialmente útil cuando el sistema excretor está dilatado y la función renal es muy pobre, para determinar el punto de la obstrucción. Tiene el

inconveniente de que se pueden superponer en la imagen otras estructuras llenas de líquido de localización extraurinary como el intestino, vesícula, ascitis o colecciones. Otra limitación importante de las secuencias T2 es que no proporcionan una información funcional; no siendo posible diferenciar en ocasiones si una dilatación del sistema excretor es obstructiva o no.

La RM con secuencias potenciadas en T1 tras la administración de gadolinio es un método alternativo de RM-urografía, en la que se utilizan secuencias eco de gradiente 3D potenciadas en T1, utilizando el acortamiento del T1 que produce el gadolinio cuando se excreta dentro del sistema colector. El parénquima y los tejidos del fondo son hipointensos, mientras que la orina con el gadolinio excretado es hiperintensa. La supresión del tejido del fondo se puede remarcar con un pulso de saturación o substrayendo la serie precontraste de la serie postcontraste.

### Estadificación mediante RM

La RM es superior a TAC en la estadificación del cáncer de vejiga, con una precisión diagnóstica entre un 73 y un 96%. Esta técnica permite distinguir con mayor facilidad entre los estadios T1 y los estadios T3a y T3b. También es superior en la visualización de zonas anatómicas en las que la TAC tiene dificultades, como son la cúpula, base, triángulo vesical, glándulas seminales próstata y músculos de la pelvis, con una mejor diferenciación, por lo tanto, entre los estadios T4a y T4b.

La resonancia magnética tiene una alta sensibilidad para la detección de adenopatías, pudiendo incluso llegar con técnicas 3D hasta ganglios de dos milímetros. No obstante la RM tiene limitaciones, ya que ganglios de tamaño normal, menores de 1 cm, tienen una sensibilidad para identificarlos como tumorales sólo del 75%. Mediante un estudio dinámico tras la administración de contraste intravenoso mejora la sensibilidad en los ganglios tumorales de tamaño normal, que suelen presentar un realce precoz.

—*Nuevos contrastes:* existen publicaciones en los que se obtienen buenos resultados utilizando nanopartículas de óxido de hierro (USPIO) por vía intravenosa, pudiendo distinguir entre los ganglios normales de los tumorales, cuando los ganglios tienen un tamaño normal. La utilización del contraste específico para ganglios linfáticos puede mejorar la sensibilidad y especificidad en la detección de ganglios metastásicos.

—*Médula ósea:* la gammagrafía ósea se utiliza en el rastreo de la afectación tumoral ósea metastásica, sin embargo puede tener falsos negativos en el caso de metástasis agresivas y también tiene falsos positivos en el caso de enfermedad degenerativa o fracturas.

La resonancia magnética es más sensible que la gammagrafía en la detección de la enfermedad metastásica ósea. En el caso de gammagrafías equívocas o no concluyentes se puede utilizar la RM. La limitación de la RM es la dificultad para efectuar un rastreo en todo el cuerpo, aunque esto también cambiará con la posibilidad de los nuevos equipos y antenas para efectuar una secuencia STIR de todo el cuerpo.

### Ventajas

La RM-urografía es la alternativa a la urografía y a la TC-urografía en pacientes embarazadas, en niños y en pacientes con contraindicación para el contraste yodado, como sucede en alérgicos al fármaco o con insuficiencia renal.

### Desventajas

Tiene menor disponibilidad y alto costo, pueden presentarse artefactos de movimiento, de desplazamiento químico, etc.

Es una prueba más larga y que requiere mayor colaboración del paciente, provocando incomodidad para los pacientes con claustrofobia.

Está contraindicada en pacientes con marcapasos.

### RM CISTOGRAFÍA

Consiste en rellenar la vejiga y conseguir un adecuado contraste entre la luz y la pared vesical. Esto puede lograrse de varias formas:

—Con secuencias potenciadas en T1, después de introducir contraste intravenoso (gadolinio) y esperando a la fase excretora (Fig. 8) o distendiendo la vejiga e introduciendo contraste (gadolinio) con una sonda. También se puede utilizar aire como contraste negativo.

—Con secuencias potenciadas en T2, utilizando la alta señal de la orina en esta secuencia, sin necesidad de administrar contraste. Con las nuevas secuencias 3D potenciadas en T2 pueden ser suficientes las imágenes T2 para obtener una buena resolución y rapidez en la adquisición de las imágenes de RM-cistografía sin contraste añadido.

Entre las ventajas de la RM-cistografía incluyen la posibilidad de poder evaluar la luz vesical sin la exposición a las radiaciones ionizantes de la TC-cistografía y no necesita sedación, ni produce las molestias de la cistoscopia.

Tiene la desventaja de no permitir identificar cambios de color en la mucosa urotelial, que podrían indicar un tumor plano, al igual que ocurre en la TC-cistografía, con dificultad para identificar tumores inferiores a 0,5 cm.

### CONCLUSIÓN

Cuando se detecta un carcinoma de vejiga, este debe ser correctamente estadificado. Existen métodos de diagnóstico por imagen no invasivos que tienen una alta fiabilidad diagnóstica, permitiendo una estadificación local y de la diseminación metastásica linfática o hematogena.

En nuestro centro, la primera prueba de imagen cuando existe sospecha clínica de un carcinoma vesical es la ecografía, la cual proporciona información del tamaño y localización del tumor, además de la presencia o no de hidronefrosis.

Una vez diagnosticado, se realiza una cistoscopia con biopsia que proporciona información sobre el grado tumoral y la afectación local. En el caso de que se trate

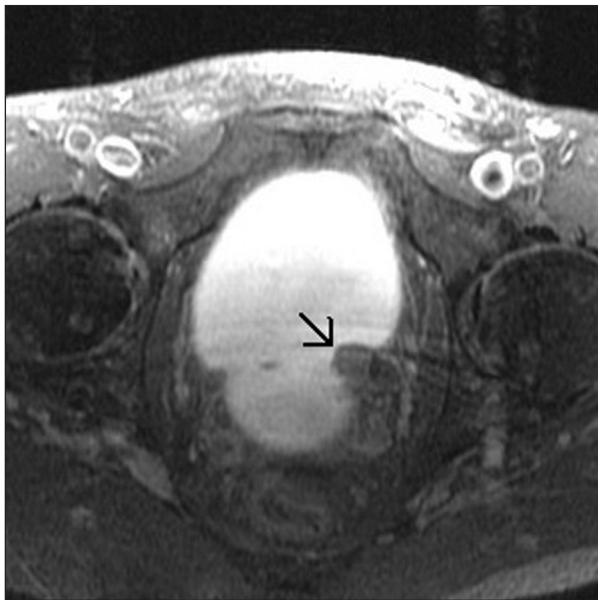


Fig. 8. RM en fase excretora, con una secuencia T1 con saturación grasa. Defecto de repleción intravesical (→) producido por un tumor urotelial.

de un tumor superficial probablemente no se precisen otras pruebas de imagen aunque por la posibilidad de que exista otro tumor sincrónico en la vía excretora se puede realizar una urografía intravenosa.

En el caso de que el tumor sea infiltrante se procede a realizar una estadificación mediante TC, por la mayor disponibilidad con respecto a la resonancia magnética. La TAC nos proporciona información de la extensión local hacia la grasa perivesical y órganos vecinos, también permite la valoración de adenopatías y metástasis a distancia.

La RM es la prueba de imagen con mayor precisión diagnóstica para la estadificación locorregional; aunque presenta el inconveniente de su menor disponibilidad y que requiere un mayor tiempo de adquisición de las imágenes, por lo que no se utiliza de forma estándar en la mayoría de los centros. La RM no puede diferenciar el estadio Ta (papilar no invasivo) del T1 (tejido conectivo subepitelial) y tiene dificultades en establecer el grado de afectación muscular, es decir, en diferenciar el estadio T2a del T2b.

#### CORRESPONDENCIA:

J. Barrera Ortega  
Servicio de Radiodiagnóstico  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jeong Kon K, Soo-Youn P, Han Jong A, Chung Soo K, Kyoung-Sik C. Bladder Cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231: 725-31.
- Song JH, Francis IR, Platt JF, Cohan RH, Mohsin J, Kielb SJ, et al. Bladder Tumor Detection at Virtual Cystoscopy *Radiology* 2001; 218: 95-100.
- Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of Bladder Cancer: Evaluation of Staging Accuracy *AJR*: 2005. p. 184.
- Hughes MJ, Fisher C, Sohaib SAA. Imaging features of primary and nonurachal adenocarcinoma of the bladder *AJR*, 2004. p. 183.
- Tekes A, Kamel IR, Imam K, Chan TY, Schoenberg MP, David Bluemke MR. Imaging features of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *AJR* 2003; 180: 771-7.
- Caterino M, Giunta S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, Crecco M. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abdom Imaging* 2001; 26: 433-8.
- Beer A, Saar B, Rummeny EJ. Tumors of the urinary bladder: technique, current use, and perspectives of MR and CT cystography. *Abdom Imaging* 2003; 28: 868-76.
- Bernhardt TM, Rapp-Bernhardt U. Virtual cystoscopy of the bladder based on CT and MRI data. *Abdom Imaging* 2001; 26: 325-32.
- Bernhardt TM, Schmid H, Philipp C, Allhoff EP, Rapp-Bernhardt U. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report. *Eur Radiol* 2003; 13: 305-12.
- Kundra V, Silverman PM. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR* 2003; 180: 1045-54.
- Lawler LP, Fishman EK. Bladder imaging using multidetector row computed, tomography, volume rendering, and magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography* 27 (4): 553-63.
- Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P, Ellis JH, Shah RB, Faerber GJ, Montie JE. MDCT Urography of Upper Tract Urothelial Neoplasms. *AJR* 2005; 184: 1873-81.
- Lämmle M, Beer A, Settles M, Hannig C, Schwaibold H, Drews C. Reliability of MR imaging-based virtual cystoscopy in the diagnosis cancer of the urinary bladder. *AJR* 2002; 178: 1483-8.
- Kon Kim J, Hong Ahn J, Park T, Jong Ahn H, Soo Kim C, Cho KS. Virtual cystoscopy of the contrast material-filled bladder in patients with gross hematuria. *AJR* 2002; 179: 763-8.
- Conrad LK, Kirsh EJ, Steinberg G, Gerber GS, Rosello W, Pelizzari C, et al. Comparative viewing modalities for CT cystography. *Abdom Imaging* 2001; 26: 92-7.
- Chou CP, Huang JS, Wu MT, Pan HB, Huang FD, Yu CC, et al. CT voiding urethrography and virtual urethroscopy: preliminary study with 16-MDCT. *AJR* 2005; 184: 1882-8.
- Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder Cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *The Journal of Urology* 2005; 173: 415-7.
- Tekes A, Kamel IR, Chan TY, Schoenberg MP, Bluemke DA. MR imaging features of non-transitional cell carcinoma of the urinary bladder with pathologic correlation. *AJR* 2003; 180: 779-84.
- Lämmle M, Beer A, Settles M, Hannig C, Schwaibold H, Drews C. Reliability of MR imaging-based virtual cystoscopy in the diagnosis of cancer of the urinary bladder. *AJR* 2002; 178: 1483-8.
- Obarents J, Jagerand GJ, Witjes AM. Magnetic resonance imaging clinic of North America. *Oncologic MR Imaging. MR imaging of the urinary Bladder.* 8 (4): 853-67.

# Factores pronósticos en cáncer de vejiga

J. I. MAYORDOMO CÁMARA, A. SÁENZ CUSI, M. D. GARCÍA PRATS, A. TRES

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

## RESUMEN

Pocos tumores humanos presentan una mayor heterogeneidad en el pronóstico que los carcinomas uroteliales de vejiga. La historia natural de los carcinomas uroteliales superficiales es completamente diferente a la de los carcinomas infiltrantes. Los tumores superficiales representan el 85% de los carcinomas de vejiga y a menudo presentan a nivel local recidiva o bien progresión a carcinoma infiltrante, pero es extraordinariamente infrecuente que aparezcan metástasis a distancia sin haber ocurrido antes una progresión a carcinoma infiltrante. El problema es cómo predecir qué tumores presentarán recidiva y cuáles progresión, para valorar precozmente tratamientos radicales (como la cistectomía) en estos últimos. En el caso de los carcinomas uroteliales infiltrantes (aquellos que infiltran la capa muscular), los cuales representan un 15% de los carcinomas de vejiga, el 50% de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica durante su evolución. Aunque el tratamiento estándar en este grupo de pacientes es la cistectomía radical, la supervivencia (50-70%) se ha mantenido relativamente estable en los últimos 25 años. Estos deficientes resultados se deben probablemente a la incapacidad de detectar en el momento del diagnóstico micrometástasis o factores pronósticos que nos permitan seleccionar pacientes que se beneficien de tratamientos complementarios y predecir qué pacientes serán suficientes tratamientos más conservadores.

Los factores pronósticos más importantes siguen siendo la profundidad de la infiltración tumoral, la afectación de ganglios linfáticos, la existencia de metástasis a distancia y el grado histológico. Aunque dentro de un estadio determinado la detección de productos de genes supresores de tumores (especialmente p53) permite separar subgrupos de distinto pronóstico, no hay unanimidad sobre qué nuevos factores pronósticos tienen valor pronóstico independiente de los clásicos y, sobre todo, si alguno tiene implicaciones terapéuticas que mejoren las perspectivas de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Tumores. Factores pronósticos. Infiltración tumoral. Afectación de ganglios linfáticos. Grado histológico.

## ABSTRACT

*Few human tumors are more heterogeneous regarding prognosis than bladder urothelial carcinoma. The natural history of superficial urothelial carcinoma is absolutely different from that of infiltrating carcinoma. Superficial tumors represent 85% of bladder carcinomas, and commonly have local recurrence or progression to infiltrating carcinomas; however, the occurrence of distant metastatic disease is extremely rare in the absence of prior progression to infiltrating carcinoma. How to predict which tumors will recur and which will progress is a major difficulty for the assessment of early radical therapies (such as cystectomy) regarding the latter. For urothelial infiltrating tumors (those invading the muscle layer), which represent 15% of bladder carcinomas, 50% of patients will develop metastatic disease during the course of disease. While standard therapy for this group of patients includes radical cystectomy, survival (50-70%) has remained relatively stable for the past 25 years. Such deficient results are likely due to our inability to detect micrometastases at diagnosis or to identify prognostic factors allowing the selection of patients who will benefit from adjuvant treatment, thus predicting which patients will require conservative measures alone.*

*Most significant prognostic factors still include tumor infiltration depth, lymph node involvement, presence of distant metastasis, and histological grade. While the identification of tumor suppressor gene products (particularly p53) within a given stage allows to separate groups with varying prognoses, no consensus exists regarding new prognostic factors with a prognostic value that is independent from that of traditional factors, and particularly regarding their therapeutic implications in order to improve patient prospects.*

**KEY WORDS:** Tumors. Prognostic factors. Tumor infiltration. Lymph node involvement. Histological grade.

## INTRODUCCIÓN

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

Aun asumiendo que “la Medicina es el arte de tomar decisiones cruciales con información incompleta”, para el médico que valore la indicación de cistectomía radical en un paciente queda claro que en pocos tumores es tan acuciante la necesidad de disponer de factores pronósticos fiables como en el cáncer de vejiga. Las razones son múltiples.

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

A pesar de que la cistectomía radical prácticamente garantiza la curación en tumores superficiales, dada la importante morbilidad asociada sería deseable limitarla a tumores superficiales agresivos cuyo pronóstico tras resección endoscópica sea inaceptablemente malo.

Por razones opuestas, deberíamos evitar la morbilidad de la cistectomía radical en aquellos pacientes con tumores infiltrantes que van a acabar falleciendo por diseminación a distancia.

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

En el cáncer de vejiga es esencial preguntar respecto a qué medimos el factor pronóstico. No es lo mismo analizar factores pronósticos respecto al riesgo de muerte que respecto al riesgo de recidiva en un tumor superficial, o respecto al riesgo de progresión a tumor infiltrante. El panorama se complica aún más si deseamos analizar factores pronósticos que rentabilicen la administración de un tratamiento complementario o predigan la respuesta a los mismos (factores predictivos), como en el caso del tratamiento quimioterápico neoadyuvante en los tumores infiltrantes.

Es necesario seleccionar aquellos factores pronósticos con mayor reproducibilidad y valor predictivo.

Existe amplia información sobre varios factores pronósticos en cáncer de vejiga (Tabla I) que, además de su utilidad en decisiones terapéuticas, nos permite empezar a conocer la secuencia de eventos moleculares en el proceso de la carcinogénesis del urotelio.

## FACTORES PRONÓSTICOS MORFOLÓGICOS

Al comparar diversos factores pronósticos en cáncer de vejiga mediante análisis multivariante, el mejor sigue siendo el estadio, determinado mediante el sistema TNM (Tabla II), que ha sustituido a la clasificación de Jewett–Marshall (1). Al determinar el estadio es importante describir si se trata de un estadiaje clínico (por cistoscopia

TABLA I

## PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS (DESFAVORABLES) EN CÁNCER DE VEJIGA

1. Estadio (T, N y M)
2. Diferenciación (grado histológico, pérdida de expresión de antígenos de superficie: ABH, Le)
3. Proliferación celular (grado nuclear, ploidía, Ki-67)
4. Multicentricidad
5. Invasión vascular
6. Sobreexpresión de proteína p53
7. Localización (cuello vesical)
8. Edad avanzada
9. Carcinoma no urotelial

TABLA II

## CLASIFICACIÓN TNM DEL CARCINOMA DE VEJIGA

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

con resección transuretral y TAC) o patológico (por estudio anatomopatológico del espécimen de cistectomía radical), puesto que las discrepancias entre ambos alcanzan el 50% (2). Puesto que el estadiaje patológico (el de máximo valor pronóstico) requiere cirugía mutilante, el reto es conseguir un valor predictivo comparable pero estudiando sólo la pieza de resección transuretral, sin extirpar toda la vejiga. A este respecto, los factores pronósticos más importantes son los siguientes.

## PROFUNDIDAD DE LA INVASIÓN: TUMOR SUPERFICIAL VERSUS TUMOR INFILTRANTE

Es el factor pronóstico más importante. Los tumores superficiales (Ta, Tis y T1) son lesiones que no invaden



la capa muscular propia. Los infiltrantes (T2, T3 y T4) sí que la afectan.

Los tumores superficiales representan un 75-85% de todos los cánceres de vejiga. Su riesgo de recidiva (aparición de un nuevo tumor superficial) es del 70% a 10 años, pero el riesgo de progresión a tumor infiltrante es solo del 25% a 10 años (3), lo que permite abordajes conservadores. En contraste, la historia natural del carcinoma infiltrante incluye no solo la recidiva local precoz tras una resección transuretral sino también su diseminación a distancia, bien en el momento del diagnóstico o más tarde.

*FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES SUPERFICIALES:  
EL GRADO HISTOLÓGICO. CARCINOMA "IN SITU".  
MULTICENTRICIDAD*

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

TABLA III

GRADO HISTOLÓGICO DE LOS TUMORES  
UROTELIALES DE VEJIGA

<i>Grado 1 (bajo grado)</i>
Polaridad nuclear normal en > 95% del tumor
Nulo o mínimo pleomorfismo
<i>Grado 2 (grado intermedio)</i>
Polaridad nuclear normal en 50-95% del tumor
Moderado pleomorfismo
<i>Grado 3 (alto grado)</i>
Pérdida completa de polaridad nuclear
Intenso pleomorfismo

El pronóstico difiere también entre los Ta (tumor papilar no invasivo en el que únicamente existe la recidiva pero casi no la progresión) frente al T1 (tumor infiltrante precoz, que invade el tejido conectivo subepitelial) y el Tis (carcinoma *in situ* plano, casi siempre de alto grado), en los cuales el riesgo de progresión es mucho mayor (5). La combinación del T y el grado predice mejor el pronóstico (Tabla IV) y es importante de cara a decisiones terapéuticas: la resección transuretral y vigilancia cistoscópica posterior, que es suficiente en TaG1-2 salvo que haya recidivas muy precoces, se complementa con tratamiento intravesical (generalmente BCG) en el resto de los tumores superficiales, pudiendo

incluso indicarse la cistectomía precoz (6) en tumores con máximo riesgo de progresión por persistencia tras BCG (7).

*FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES INFILTRANTES:  
LA AFECTACIÓN LINFÁTICA*

La presencia de metástasis histológicamente demostradas en ganglios linfáticos regionales se considera el peor factor pronóstico en carcinoma urotelial infiltrante, y, clásicamente, contraindica la cirugía radical, pues la supervivencia a 5 años es solo del 5% (8). No obstante, se acepta actualmente que la presencia de metástasis ganglionares limitadas (no detectadas en TAC pero sí en biopsia intraoperatoria) no se asocia a un pronóstico tan nefasto, habiéndose registrado tasas de supervivencia de alrededor del 35% tras cistectomía radical en estas condiciones (9).

En todo caso, una cuestión clave en pacientes con tumores infiltrantes es predecir el riesgo de metástasis ganglionares antes de la cirugía radical. A este respecto, la categoría T es esencial, y también la presencia de invasión vascular en la pieza de resección transuretral indica un mayor riesgo de metástasis ganglionares (58 *versus* 16% en tumores sin invasión vascular) (10).

En cuanto al tipo histológico, los tumores infiltrantes distintos al carcinoma urotelial se asocian a un pronóstico peor (11), y uno de ellos, el carcinoma escamoso, a un riesgo significativamente superior de recidiva local tras cistectomía (12).

FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS

Clínicamente el carcinoma de vejiga es a menudo multifocal. Por ello tradicionalmente se aceptaba que estos casos se originan a partir de la malignización de múltiples células uroteliales (origen policlonal). En tal caso, poco interés tendría conocer marcadores biológicos de solo algunos de los clones neoplásicos. Pero los estudios actuales han demostrado que los carcinomas multifocales de vejiga se componen de células con iguales marcadores genéticos, es decir, parecen ser monoclonales (13). Por ello es de gran interés estudiar sus marcadores genéticos, tanto para conocer la secuencia de carcinogénesis del urotelio como para determinar el valor pronóstico de tales marcadores.

*SECUENCIA DE ALTERACIONES GÉNICAS DURANTE  
EL PROCESO DE CARCINOGENESIS DEL UROTELIO*

A partir del estudio de las alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumores (inicialmente denominados antioncogenes) presentes en carcinomas uroteliales en distintos estadios, se ha empezado a saber cuáles son las alteraciones genéticas relevantes en el origen de los tumores malignos uroteliales o en la transformación de tumores superficiales en infiltrantes, e incluso se ha elaborado un modelo de cuál es la secuencia de alteracio-

TABLA IV

VALOR PRONÓSTICO DE LA CATEGORÍA T (DEL TNM) Y DEL GRADO EN TUMORES UROTELIALES SUPERFICIALES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON RESECCIÓN TRANSURETRAL

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

nes génicas durante el proceso de carcinogénesis del urotelio.

Al estudiar la frecuencia de alteraciones en oncogenes en cáncer de vejiga se observaron mutaciones en H-ras (gen localizado en 11p) en un 40% de los carcinomas de vejiga, tanto superficiales como infiltrantes (14). También se observó sobreexpresión del gen del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en algunos tumores, generalmente invasores (15). Al analizar la correlación antomoclínica, ninguna de estas alteraciones mostró un valor pronóstico significativo. Asimismo, se encontró amplificación de HER-2 (17q) en un 15% de los tumores uroteliales, generalmente invasivos y sobreexpresión de la proteína producto en un 25%, la cual se asoció a pronóstico desfavorable (17 de recidivas en tumores con sobreexpresión *versus* 0% en los que no la tenían) (16).

Pero son las mutaciones en genes supresores de tumores las que mostraron una clara correlación con la clínica. Se han encontrado frecuentemente pérdidas de heterocigosidad en siete localizaciones cromosómicas donde se conoce o sospecha se localizan genes supresores de tumores (Tabla V). De ellas, las alteraciones en 9q (gen aún no identificado) y 9p (gen CDKN2/p16) aparecen generalmente en tumores superficiales (17), las localizadas en 17p (gen p53) (18) o bien 18q (gen DCC) (19) en tumores infiltrantes, y las localizadas en 3p y 11p en ambos tipos de tumores.

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

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

El modelo de trabajo que se postula para explicar la progresión de los tumores uroteliales (Tabla VI) (20) incluye en su primera etapa (transformación de urotelio

TABLA V

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

Locus cromosómico	Gen supresor de tumores afectado
3p21-25	Desconocido
5q	Desconocido
6q	Desconocido
9p21	p16/CDKN2MTS1 y p15/MTS2
9q34.1-2	Desconocido
11p15	Desconocido
13q14	Retinoblastoma (Rb)
17p11-13	p53
18q21	Deleted in Colon Cancer (DCC)

normal a tumor superficial) dos vías, cada una con una alteración génica primaria diferente:

—La inactivación de un gen supresor de tumores por identificar (localizado en 9q), frecuentemente asociada a la inactivación del gen p16/CDKN2 (localizado en 9p), da lugar a tumores papilares superficiales de bajo grado (Ta).

—La alteración génica primaria que da lugar a los carcinomas *in situ* (Tis), de alto grado, aún no está clara.

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

La investigación sobre nuevas áreas cromosómicas alteradas en cáncer de mama no cesa (21), y además existen sin duda más genes supresores implicados, p. ej.

TABLA VI

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

Fase 1	Urotelio normal	
Fase 2	Ta 9q y 9p (p16/CDKN2)	Tis i
Fase 3	T1 3p, 5q, 17p (p53)	
Fase 4	T2-T3-T4 6q, 11p, 13q (Rb), 18q (DCC)	
Fase 5	N+-M1	

el gen MDM2 (12q) (22). Pero es más, se está estudiando la implicación en la génesis del cáncer de vejiga de otro grupo de genes, los genes reparadores de errores, alterados en el cáncer colorrectal hereditario no polipóxico, síndrome hereditario que incluye una elevada incidencia de tumores uroteliales (23). El efecto de la inactivación de estos genes, causantes de la inestabilidad génica del urotelio en el proceso de carcinogénesis, es complejo, pues se producen múltiples alteraciones en oncogenes y genes supresores de tumores.

## UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN CLÍNICA

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

Un segundo aspecto importante al pasar de la investigación básica en oncogenes y genes supresores a su aplicación pronóstica en clínica es que, mientras en la primera se parte de técnicas groseras para llegar a técnicas muy finas que demuestran fehacientemente la alteración génica y su impacto funcional, en clínica es deseable encontrar técnicas sencillas que, conservando el valor pronóstico de técnicas más complejas, sean fáciles de realizar en clínica, aun si no permiten identificar exactamente la mutación génica concreta. Así, si bien son varias las deleciones en cromosomas donde se localizan genes supresores de tumores en cáncer de vejiga que se correlacionan con un mayor grado histológico [alteraciones en 3p y en 17p (p53)], un estadio más avanzado [alteraciones en 3p, 17p (p53) y 13q (gen Rb)] o la existencia de invasión vascular [alteraciones en 17p (p53)] (17), sólo la sobreexpresión de proteína p53, determinada por inmunohistoquímica con anticuerpos como el PAb1801, es ampliamente utilizada como factor pronóstico en cáncer de vejiga, pues indica un mayor

riesgo de progresión a tumor infiltrante (24). En este caso, la inmunohistoquímica permite detectar la acumulación nuclear del producto del gen p53, consecuencia de que la mayoría de las mutaciones en el gen p53 dan lugar a una proteína inactiva, pero de vida media mucho más prolongada que la de la proteína normal, por lo que se acumula en el núcleo de la célula tumoral.

Conforme aparecen nuevas herramientas para estudiar el gen p53 y su proteína producto en cáncer de vejiga, se ha determinado que existe un porcentaje importante de cánceres de vejiga con mutación de p53 identificable pero sin sobreexpresión de la proteína por inmunohistoquímica, por lo que idealmente deberían realizarse ambas técnicas (25), o al menos asumir que el análisis del gen localiza alteraciones en un alto porcentaje de casos (casi la mitad de los tumores superficiales) (26), mucho mayor que el descrito con técnicas inmunohistoquímicas. Y el estudio de la mutación concreta en cada caso permite conocer detalles sobre la etiología de la enfermedad: las transversiones (sustitución de una base nitrogenada púrica por una pirimidínica o viceversa) son típicas de fumadores, en relación además con una susceptibilidad individual (polimorfismos en enzimas metabolizadoras de carcinógenos) (27). Pero no solo se pueden analizar alteraciones de p53 en tejido tumoral, también se ha identificado proteína p53 detectable en suero en pacientes con cáncer superficial por ELISA (media 31 U/ml en cáncer superficial, 41 en cáncer infiltrante y 16 en controles sin cáncer) (28). Y en los últimos años se está estudiando el valor pronóstico de la existencia de anticuerpos anti-p53 en suero, también detectables de forma sencilla por ELISA. En un reciente estudio en el que se detectaron anticuerpos anti-p53 en un 33% de los pacientes con cáncer de vejiga y sobreexpresión de p53 en tumor en un 54%, se comprobó que sólo el estadio TNM y la determinación de anticuerpos en suero pero no la inmunohistoquímica tenía valor pronóstico en el análisis multivariante (29). La concentración de anticuerpos anti-p53 tiene relación directa significativa con otro factor pronóstico, la densidad de microvasos en tejido tumoral (30). Para caracterizar mejor el fenotipo de los tumores vesicales agresivos con mutaciones de p53, se está analizando su relación con otros marcadores de agresividad. Así, la expresión de factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1a) en tumor combinada con la sobreexpresión de proteína p53 tiene valor pronóstico desfavorable (31).

Se puede asimismo determinar por inmunohistoquímica la presencia de la proteína producto de otros genes supresores, entre ellos la p16 y la proteína Rb (32). También se ha encontrado que la sobreexpresión del producto de otro gen supresor, el MDM2 (12q), presente en la cuarta parte de los tumores de vejiga, se asocia en este caso a pronóstico favorable.

Otro factor pronóstico en estudio es la actividad timidina kinasa en el tumor. La timidina kinasa es una enzima clave en la síntesis de bases pirimidínicas. La concentración de esta enzima fue mayor en tumores más avanzados y de mayor grado, y tuvo valor pronóstico significativo en tumores superficiales (33).

También es posible medir la concentración en suero de proteínas antiapoptóticas, como la osteoprotegerina. Su concentración en suero se relaciona directamente con el estadio y grado del tumor, y los niveles elevados son un factor pronóstico adverso, tanto en tumores superficiales como en infiltrantes (34). Otros factores pronósticos en estudio incluyen E-cadherina y telomerasa.

La cuestión candente, en todo caso, es si el valor pronóstico de la determinación de p53, como factor biológico más estudiado hasta el momento, supera al de los factores pronósticos clásicos: estadio TNM y grado histológico, algo sobre lo que no existe unanimidad (24, 35,36).

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

Puesto que el objetivo del médico no es meramente pronosticar la supervivencia de un paciente sino intentar tratarlo y, es más, aplicarle los tratamientos que le ofrezcan máxima eficacia con mínima toxicidad, el reto en cáncer no es solo encontrar factores pronósticos para separar grupos de pacientes con diferente supervivencia sino también buscar factores predictivos que seleccionen pacientes en los que una determinada modalidad terapéutica pueda tener mayor o menor eficacia. En esta línea, la expresión de ciclooxygenasa en tumor podría ser un factor predictivo, una vez que un estudio canadiense ha encontrado que los pacientes con tumores superficiales de vejiga que toman antiinflamatorios no esteroideos tienen un riesgo de recidiva a 1 año de solo 30 frente a 61% los pacientes que no tomaban antiinflamatorios ni analgésicos y 56% los que tomaban un analgésico sin actividad antiinflamatoria, el acetaminofeno. La *hazard ratio* fue 0,39 y la significación estadística  $p < 0,01$  (37)

En el cáncer de vejiga, el estudio de factores pronósticos en amplias series de pacientes con tumores superficiales tratados con resección endoscópica permite separar un grupo de pacientes (aquellos con T1, tuis, multifocalidad o recidiva precoz previa) en los que el riesgo de recidiva es mayor del 50% y por ello son candidatos a tratamiento intravesical profiláctico, con BCG o con quimioterápicos (38), e incluso otro grupo en el que exis-

te además un alto grupo en el que existe un alto riesgo de progresión a tumor infiltrante (pacientes con T1G3 y, sobre todo, los Tis, más aún si existe sobreexpresión de p53) en quienes debe considerarse la cistectomía radical precoz (39), especialmente si existe persistencia del carcinoma *in situ* tras tratamiento intravesical con BCG (7).

En el caso de los tumores infiltrantes, cuyo tratamiento clásico es la cistectomía radical, la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales, detectadas por TAC o por biopsia intraoperatoria, permite identificar un grupo de pacientes con pronóstico desfavorable en quienes no está indicada la cirugía radical, al menos como tratamiento único (40).

Pero cuando pretendemos aplicar los factores pronósticos a series de pacientes tratados con terapias combinadas, hay que ser prudentes al valorar los datos cuando el tamaño muestral es pequeño. Por ejemplo, la presencia de sobreexpresión de p53 en tumores infiltrantes de vejiga se asocia a una mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, por lo que se ha sugerido que estos pacientes no son buenos candidatos a terapias combinadas para preservar la vejiga y debería procederse a la cistectomía radical de entrada (41). Este dato es consistente con la correlación entre sobreexpresión de p53 y resistencia a quimioterapia y radioterapia que se ha encontrado en diversos tumores malignos humanos (42), pero falta confirmarlo en series amplias de pacientes.

Iniciado ya el siglo XXI, es casi seguro que los avances en biología molecular del cáncer de vejiga permitirán individualizar mejor el tratamiento de los pacientes con este tumor (43). Pero es más que nunca necesario conocer el valor real de cada nuevo marcador pronóstico mediante estudios multicéntricos amplios y no solo por estudios piloto, por prometedores que resulten, antes de incorporarlos a la práctica clínica.

#### CORRESPONDENCIA:

José Ignacio Mayordomo Cámara  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa  
San Juan Bosco, 15  
50009 Zaragoza

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55: 366-77.
- Whitmore WF. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1983; 1: 4-16.
- Hall RR, Parmar MKB, Richards AB, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up for patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. *Br Med J* 1994; 308: 257-66.
- Torti FM, Lum BL, Aston D, et al. Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 125-33.
- Herr HW, Jakse G, Sheinfeld J. The T1 bladder tumor. *Semin Urol* 1990; 8: 254-61.
- Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al. Superficial bladder cancer treated with BCG: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989; 141: 22-31.
- Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 499-508.
- Smith JA Jr, Whitmore WF Jr. Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol* 1981; 126: 591-602.
- Feinstein AR, Sossin DM, Wells CR. The Hill Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1604-11.

10. Solsona R, Ibarra I, Rico A. Feasibility of transurethral resection for muscle-infiltrating carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Urol* 1992; 147: 15113-21.
11. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Epidemiologic characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1988; 48: 3853-62.
12. Honma I, Masumori M, Sato E, et al. Local recurrence after radical cystectomy for invasive cancer: an analysis of predictive factors. *Urology* 2004; 64: 744-8.
13. Sidransky D, Frost P, von Eschenbach A, et al. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 737-70.
14. Czerniak B, Deitch D, Simmons H, et al. H-ras gene codon 12 mutations and DNA ploidy in urinary bladder carcinomas. *Br J Cancer* 1990; 62: 762-9.
15. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumors. *Lancet* 1985; 1: 366-75.
16. Underwood M, Barlett J, Reeves J, et al. C-erb B2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res* 1995; 55: 2422-8.
17. Dalbagni G, Presti J, Reuter V, et al. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 1993; 324: 469-78.
18. Dalbagni G, Presti J, Reuter VE, et al. Molecular genetic alterations of chromosome 17 and p53 nuclear overexpression in human bladder cancer. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2: 4-8.
19. Presti J, Reuter VE, Galán T, et al. Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5405-11.
20. Spruck CH, Ohneseit PE, González-Zulueta M, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54: 784-8.
21. Koed K, Wiuf C, Christensen LL, et al. High-density single nucleotide polymorphism array defines novel stage and location dependent allelic imbalances in human bladder tumors. *Cancer Res* 2005; 65: 34-45.
22. Lianes P, Orlov I, Zhang ZZ, et al. Altered patterns of MDM2 and TP53 expression in human bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1325-34.
23. Hannon GI, Beach D. p15<sup>ink4B</sup> is a potential effector of TGF- $\beta$ -induced cell cycle arrest. *Nature* 1994; 371: 257-64.
24. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259-67.
25. Erill N, Colomer A, Verdu M, et al. Genetic and immunophenotypic analyses of TP53 in bladder cancer: TP53 alterations are associated to tumor progression. *Diagn Mol Pathol* 2004; 13: 217-23.
26. Lorenzo Romero JG, Salinas Sánchez AS, Giménez Bachs JM, et al. p53 gene mutations in superficial bladder cancer. *Urol Int* 2004; 73: 212-8.
27. Malviya V, Singh H, Dwivedi US, et al. Serum p53 and bladder cancer: can serum p53 be used as a tumor marker? *Urol Res* 2004; 32: 391-4.
28. Ryk C, Berggren P, Kumar R, et al. Influence of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and NAT genotypes on the p53 mutational spectrum in bladder tumors. *Int J Cancer* 2005; 113: 761-8.
29. Gumus E, Erdamar S, Demirel G, et al. Association of positive serum anti-p53 antibodies with poor prognosis in bladder cancer patients. *Int J Urol* 2004; 11: 1070-7.
30. Gumus E, Erdamar S, Demirel G, et al. Relation between serum anti-p53 antibodies and microvessel density in bladder cancer patients. *Urol Int* 2004; 73: 219-25.
31. Theodoropoulos VE, Lazaris AC, Kastriotis I, et al. Evaluation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  overexpression as a predictor of tumor recurrence and progression in superficial urothelial bladder carcinoma. *BJU Int* 2005; 95: 425-31.
32. Logothetis CJ, Xu H-J, Ro JY, et al. Altered retinoblastoma protein expression and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1257-65.
33. Mizutani Y, Nomoto K, Okihara O, et al. Prognostic significance of thymidine kinase activity in patients with bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 419.
34. Mizutani Y, Matsubara H, Yamamoto K, et al. Prognostic significance of serum osteoprotegerin levels in patients with bladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1794-802.
35. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al. Nuclear overexpression of p53 nuclear protein in transitional cell bladder carcinoma: A marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 53-9.
36. Lipponen PK. Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. *Int Cancer* 1993; 53: 365-74.
37. Sheehy OE, Zhao SZ, Raymond AL, et al. Celecoxib associated with reduced risk of superficial bladder cancer recurrence. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 383.
38. Herr HW, Scwalb DM, Zhang Z-F, et al. Intravesical BCG therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1404-12.
39. Norming U, Nyman CR, Gustaffson H. Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: a study of 63 patients with grade 3 lesions. *J Urol* 1992; 147: 11-20.
40. Montic JE, Whitmore WF, Grabstal HM, et al. Unresectable carcinoma of the bladder. *Cancer* 1983; 51: 2351-9.
41. Sarkis AS, Barjorin DF, Reuter VE, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1384-9.
42. Wu CS, Pollack A, Czerniak B, et al. Prognostic value of p53 in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Urology* 1996; 47: 305-12.
43. Koiso K, Shipley W, Keuppens F, et al. The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 1995; 2: 49-55.

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

M. DE LAS HERAS

*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

## RESUMEN

Las indicaciones del tratamiento con radioterapia en tumores superficiales e infiltrantes son analizadas.

La cirugía radical es el tratamiento estándar en tumores invasivos, pero la combinación de radioterapia y quimioterapia en pacientes seleccionados puede ser una alternativa terapéutica.

La utilidad de la radioterapia preoperatoria es controvertida y no es posible conocer si mejora la supervivencia. Tampoco es posible saber la utilidad de la radioterapia postoperatoria debido al bajo número de recidivas locales tras la cistectomía, aunque tumores de alto riesgo pueden beneficiarse del tratamiento con radioterapia.

La combinación de radioquimioterapia después de resección transuretral (RTU) máxima en pacientes seleccionados para preservación del órgano es todavía un tratamiento investigacional, y sólo debe realizarse por grupos de investigadores especializados en cáncer de vejiga. No obstante, en pacientes altamente seleccionados esta triple modalidad terapéutica es una buena alternativa al tratamiento quirúrgico.

En tumores superficiales de alto riesgo, la radioterapia tras RTU es útil para evitar la progresión hacia tumores invasivos. La radioterapia paliativa consigue controlar el dolor y la hematuria. Con los avances tecnológicos junto con los nuevos fármacos se podrá ofrecer a pacientes seleccionados conservar la vejiga como alternativa a la cirugía radical.

**PALABRAS CLAVE:** Radioterapia preoperatoria. Radioterapia postoperatoria. Preservación de órganos. Tratamiento combinado.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el cuarto cáncer en incidencia en los EE.UU. en el hombre y el octavo en las mujeres,

## ABSTRACT

*The indications for treatment with radiotherapy of superficial and infiltrating bladder tumors are analyzed.*

*Radical surgery is the standard treatment for infiltrating bladder tumors but radiotherapy and chemotherapy continuous to be a conservative alternative treatment to radical cystectomy in selectionated muscle invasive bladder tumors.*

*The role of preoperative radiotherapy is controversial and the analysis of randomized trials shows that it is not possible reach the conclusion that it improves survival rate. Radiotherapy in the postoperative setting has not been analyzed in depth, because the recurrence after cystectomy is low, but in tumors with high risk of local recurrence should benefit from postoperative radiotherapy.*

*Chemoradiation treatment with maximal transurethral resection (TUR) and selective organ preservation as an alternative to cystectomy is still being investigated in bladder cancer, and it is recommended that combined treatment only be done by multimodality teams. However, in selectionated patients this modality is an alternative to cystectomy.*

*The high risk of superficial tumors are a substantial risk to progression to muscle invasion as well as subsequent bladder cancer mortality and radiotherapy can be useful to prevent the progression of this in patients. Palliative radiotherapy achieves satisfactory results in control hematuria and pain. With recent technical advances and new drugs it should be possible to offer to patients with muscle invading bladder tumors an organ-sparing treatment as an alternative to radical surgery.*

**KEY WORDS:** Preoperative radiotherapy. Postoperative radiotherapy. Organ preservation. Combined treatment.

pero si observamos las cifras de prevalencia ocupa el segundo lugar en el varón. Su incidencia y mortalidad tiene diferencias según razas, países, edades y sexo, habiéndose diagnosticado 56.500 casos (31.300 en

hombres y 15.200 en mujeres) en los EE.UU. en el 2002, de los que 12.600 han muerto (8.500 hombres y 4.100 mujeres). El cáncer vesical es un tumor relacionado con la edad y es raro observarlo en personas menores de 40 años.

Los tumores de vejiga urinaria comprenden una gran variedad de neoplasias, que de forma global pueden dividirse en tres grandes grupos: tumores superficiales (75% del total), tumores invasivos (20%) y tumores metastáticos de inicio (5%). Cada uno de estos grandes grupos de tumores se comportan clínicamente de forma diferente, al tener un distinto pronóstico y requerir una estrategia terapéutica individualizada. La selección del tratamiento se basa en la extensión de la enfermedad, y esto significa que algunos tumores pueden ser manejados con una sola terapéutica, mientras otros exigen una terapia multidisciplinaria.

#### CARCINOMA INVASOR

El tratamiento estándar en los EE.UU. y en Europa del carcinoma de vejiga invasivo es la cistectomía radical. Los porcentajes de control y supervivencia tras la cirugía depende del estadio y del grado del tumor, de la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos y de otros factores relativos a los propios pacientes, como el estado funcional. La estadificación tumoral es el factor pronóstico más importante en el carcinoma invasivo, y el grado del tumor es más importante en tumores no invasivos. En general, los pacientes escogidos para el tratamiento quirúrgico radical son los que poseen mejor estado funcional, mientras los pacientes con peores factores pronósticos son referidos para radioterapia, quimioterapia o tratamientos de soporte. Por lo tanto, los resultados publicados en las series quirúrgicas se obtienen en pacientes muy seleccionados que no representan a la generalidad de todos los pacientes afectados por un carcinoma vesical, y además los pacientes operados se estadifican de la forma más exacta, ya que se realiza en el acto quirúrgico, por lo que se evitan los enfermos estudiados clínicamente, en general portadores de tumores más avanzados.

Para comprender mejor el papel de la radioterapia en el cáncer de vejiga, valoraremos su eficacia como tratamiento exclusivo o radical, como tratamiento post-cistectomía, como tratamiento neoadyuvante y como tratamiento paliativo. Dejando para el final el papel de la radioterapia en el tratamiento multimodal con intención de conservarla y las distintas técnicas especiales, como radioterapia conformacional y braquiterapia.

#### RADIOTERAPIA EXCLUSIVA CON INTENCIÓN RADICAL

La radioterapia de forma exclusiva ha sido un tratamiento utilizado históricamente en los carcinomas de vejiga localmente avanzados y/o inoperables, con resultados, en general, decepcionantes. El beneficio en el control tumoral con las técnicas disponibles en aquel tiempo, con máquinas de ortovoltage, simulación con-

vencional con rayos X, técnicas de campos paralelos y opuestos, sin sistemas de inmovilización y sin selección previa fue muy limitado y el objetivo para la mayoría de los tratamientos era la paliación de los síntomas (hematuria, metástasis óseas, plexopatía, fracturas, etc.) (1) (Fig. 1).

Con la introducción del megavoltaje con Co-60 (1,25 MV) en los años 60-70, se cambió la filosofía del tratamiento, al poder administrar dosis más altas con intención tumoricida mediante amplios volúmenes para erradicar el tumor. Era frecuente librar dosis de hasta 70 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/fracción a un amplio volumen de tratamiento que intentaba a veces cubrir el posible drenaje ganglionar de forma profiláctica hasta el segundo nivel, como en este caso los ganglios lumbosacrales (Fig. 1).

Los efectos secundarios a estos tratamientos eran: cistitis crónica, fibrosis progresivas, vejigas contraídas y dolorosas, hemorragias, estenosis intestinales, sangrado rectal y fístulas etc., en algunos pacientes, lo que obligaban a diversión de los uréteres y cuidados continuos de estos enfermos. Estos efectos indeseables contribuyeron de forma clara a un menor interés de los especialistas por la radioterapia radical, y fue dejada prácticamente para tratamientos paliativos. De todas formas, los conocimientos adquiridos entonces han sido el cuerpo doctrinal del tratamiento actual con radioterapia del cáncer vesical.

La relación de la vejiga con las estructuras adyacentes, recto, es crítica para poder administrar dosis tumorocidas con aceptable daño a los tejidos normales de alrededor. La vejiga se divide en fundus, apex, cuerpo, trigono y cuello, y cuando está vacía se encuentra confi-

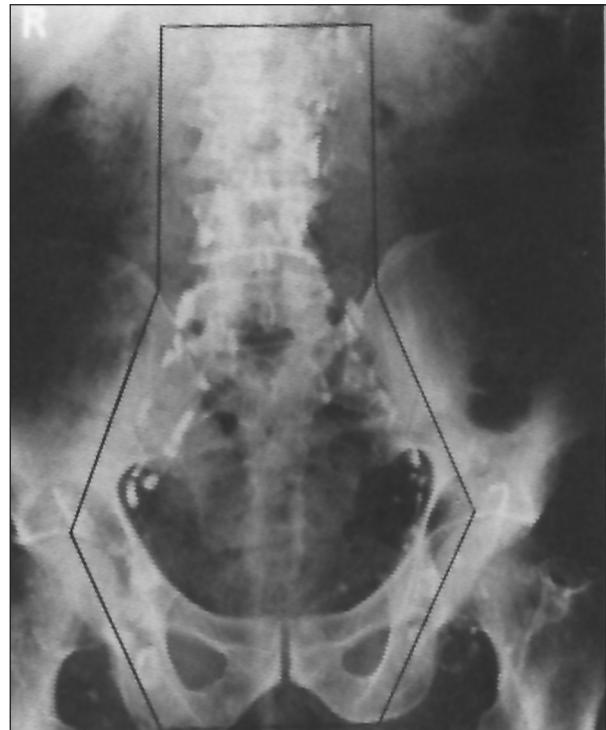


Fig. 1.

nada a la pelvis verdadera, cosa que no ocurre al estar llena y expandirse antero-superiormente en la cavidad abdominal.

En los tumores superficiales, el principal objetivo es prevenir las recurrencias locales e intentar impedir la progresión hacia estadios avanzados, los objetivos en los tumores invasivos son: aumentar la supervivencia, conseguir un mayor control tumoral, conservando la vejiga si esto es posible, evaluar los tumores de acuerdo a factores pronósticos conocidos, y los que poseen una capacidad de producir metástasis administrarles un tratamiento multimodal más intensivo para obtener algún éxito terapéutico. Finalmente en el tratamiento de la enfermedad diseminada, la quimioterapia es el tratamiento de elección, aunque los resultados finales en estos estadios son pobres.

En los tumores invasivos la cistectomía radical es el tratamiento de elección. El principal factor pronóstico relacionado con el paciente es su *performance status*, ya que condiciona no sólo la posibilidad de tratamientos radicales (cirugía y/o quimioradioterapia) sino también la respuesta a los mismos. La edad ha sido tradicionalmente considerada como un factor de mal pronóstico, pero hoy no se considera un factor limitante de realizar un tratamiento con intención radical, considerándose más importante el estado general del paciente.

La radioterapia es el tratamiento de elección para pacientes que se niegan a sufrir una cistectomía radical, o en enfermos con problemas de comorbilidad, aunque no en todos los pacientes es posible realizar una radioterapia con intención radical. La función de la vejiga debe ser adecuada, que justifique preservarla; en pacientes ya incontinentes se les agravará más el cuadro tras una radioterapia radical, así como pacientes irradiados con anterioridad, y vejigas muy grandes o vejigas atónicas van a ser complicadas de irradiar y no tiene mucho sentido conservarlas. Enfermedades previas como arteritis, infecciones crónicas, enfermedad inflamatoria de la pelvis o cirugías abdominales mayores anteriores son antecedentes que deben tenerse en consideración cuando se plantea una radioterapia radical. Tampoco se debe olvidar el riesgo que existe de que aparezcan nuevos tumores en la vejiga preservada. El carcinoma vesical puro (poco frecuente en Europa) parece ser más radioresistente, por lo que algunos autores contraindican la radioterapia radical.

Con los adelantos disponibles en la actualidad es posible administrar dosis altas en la vejiga, con gran protección de los tejidos sanos de alrededor, como son: intestino, recto y cabezas femorales. Cuando administramos un tratamiento con RT, llamamos volumen tumoral macroscópico (*gross tumour volume* o GTV) al tumor macroscópico y volumen clínico de tratamiento (*clinical target volume* o CTV), al volumen que contiene el GTV añadiendo la enfermedad subclínica o posible infiltración microscópica. Por último, llamamos volumen planificado (*planning target volume* o PTV) a un concepto geométrico que combina los factores relacionados con el paciente (movimientos de órganos) con los proporcionados por el tratamiento (inmovilización, energía de los haces, exactitud, isocentro, etc.) añadiendo

do las incertidumbres no contempladas para que el CTV cubra en las dosis que se han prescrito toda la enfermedad que queremos tratar. Por lo tanto, podemos afirmar que:

—*Volumen tratado*: es el volumen encerrado por una superficie de isodosis, seleccionada y especificada como apropiada para alcanzar el propósito del tratamiento.

—*Volumen irradiado*: volumen de tejido que recibe una dosis considerada significativa en relación a la tolerancia del tejido normal.

—*Órganos de riesgo*: tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influir en la planificación y/o dosis prescrita.

El volumen inicial debe cubrir todo el contenido vesical y su extensión a tejidos adyacentes con un margen de seguridad apropiado (CTV1). En esta primera fase deben incluirse los ganglios linfáticos pélvicos, como son: hipogástricos, iliacos externos y obturadores. Este CTV1 no debería sobrepasar la dosis de 50 Gy y entonces debe reducirse el CTV2 a lo que entendemos por GTV (tumor macroscópico) hasta 60-66 Gy, reduciéndose así la toxicidad esperada. Las dosis deben oscilar entre 1,8-2 Gy/día. Las dosis en cabezas femorales y canal anal no deben exceder de 45-50 Gy. Es importante evitar las interrupciones en la radioterapia, pues es conocido que estas interrupciones, sobre todo en la parte final del tratamiento (entre la 4ª y 5ª semanas), estimulan una repoblación clonal acelerada y por tanto una de las causas de fracaso tumoral. Como ocurre en otras neoplasias tratadas con RT, en el cáncer vesical una pausa de 2 semanas de interrupción (sin radioterapia) significa una disminución de la supervivencia que alcanza hasta el 30%. En cuanto al tiempo total del tratamiento con RT es conveniente no alargarlo más de 7 semanas por los mecanismos de repoblación celular aducidos con anterioridad. Es por esto por lo que algunos centros abogan por aumentar la dosis por fracción (2,5 Gy/día) con la intención de acortar el tiempo total de tratamiento, pero esta alternativa es poco utilizada por la contrapartida que tiene de aumentar la toxicidad a largo plazo, y en la actualidad la quimioterapia simultánea evita parcialmente la repoblación celular de las últimas semanas de tratamiento.

La simulación para planificar el tratamiento de radioterapia debe de realizarse mediante un TAC apropiado (debe ser un escáner exclusivo para RT por las características que deben poseer, como son: el diámetro del gantry y disponer de láser de localización en distintas proyecciones). La vejiga debe contrastarse y se deben utilizar todos los sistemas de inmovilización que vayan a emplearse en la administración del tratamiento. Los cortes del TAC no deben ser superiores a 1,5 cm para una mejor definición de la anatomía y, por tanto, del CTV, como única manera de realizar un tratamiento conformacional en tres dimensiones (3 D).

Los aceleradores modernos poseen sistemas de multiláminas que permiten adaptarse a cada tumor y así optimizar la protección de los tejidos sanos de alrededor. También deben tener la posibilidad de imagen portal para poder ver el tumor durante el tratamiento en



tiempo real. Las energías deben ser superiores a 10 MV, pero es necesario combinar con energías algo menores con el objetivo de obtener una distribución más satisfactoria en las curvas de isodosis en el propio tumor. La inmovilización del paciente es fundamental durante el tratamiento para que no se produzcan errores balísticos, aunque el movimiento de los órganos internos son difíciles de prevenir, y técnicas que tienen en cuenta estos movimientos cuando se tratan los pacientes que están implementándose en la práctica clínica, para que el tumor no reciba una dosis inferior a la prescrita. Es interesante conocer que a partir de la 4ª semana la vejiga aumenta de tamaño por la imposibilidad de conseguir un vacío completo como consecuencia a las reacciones inflamatorias causadas por la propia radioterapia.

De todas formas y a pesar de estos adelantos técnicos, los resultados de la radioterapia radical exclusiva en tumores infiltrantes son limitados y la remisión completa se consigue entre el 40 y el 52% de todos los pacientes tratados, con cistoscopia y biopsia de comprobación, aunque las respuestas durables apenas lleguen al 30% (2,3). Existen pacientes que no responden totalmente a la radioterapia o incluso progresan localmente durante su aplicación sin poder demostrarse enfermedad a distancia, y son estos enfermos candidatos para realizar una cistectomía radical de rescate.

#### RADIOTERAPIA POST-CISTECTOMÍA

Es un tratamiento poco estudiado al fracasar los tumores vesicales mayoritariamente a distancia y tener un bajo fracaso local (< 10%) tras la cistectomía radical. Existen, por lo tanto, pocas series publicadas sobre la utilidad de la radioterapia después de cirugía radical. El Grupo de Radioterapia Oncológica de los EE.UU. (RTOG) comenzó una fase II, pero fue suspendida por excesiva toxicidad (30% de incidencias de obstrucción intestinal o úlceras). Otro estudio retrospectivo europeo de 92 pacientes, sin afectación ganglionar y administrando 50.4 Gy tras cistectomía radical se evidenció una mejoría en la supervivencia causa específica, pero estos resultados esperanzadores necesitan confirmación (4). También ha sido empleada tras cistectomías parciales y en el carcinoma relacionado con la esquistosomiasis, al tener menos capacidad de producir metástasis a distancia, aunque los resultados no han sido excesivamente buenos (5).

De todas formas cuando existe un margen quirúrgico positivo documentado histopatológicamente son pacientes candidatos para este tipo de tratamiento, y radioterapia conformacional sin exceder de 40 Gy con quimioterapia sensibilizante, como gemcitabina o taxanos es la conducta actual (6).

#### RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Las series publicadas de radioterapia preoperatoria con cirugía posterior son mayoritariamente de los años ochenta, y de las publicadas todas coinciden en que la

radioterapia neoadyuvante disminuye las recidivas pélvicas, produce un efecto en disminución de estadio ("downstaging"), pero apenas tiene efecto en la supervivencia global. Si se analiza la serie de Withmore (7), la de mayor número de pacientes, las diferencias en supervivencia sólo es demostrable en el subgrupo de tumores T3 (38% para radioterapia y cistectomía contra 16% para cistectomía exclusiva a los 5 años). Otras series como las del *Royal Marsden* demostraron menor afectación ganglionar en los pacientes irradiados, y mejor supervivencia en menores de 60 años, pero no en toda la serie. Un reciente aleatorizado realizado en el *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) en tumores T2-T3 entre radioquimioterapia neoadyuvante y cistectomía (92 pacientes) *versus* cistectomía exclusiva (43 pacientes) identifica una mejoría en los T3 (8). En la revisión de la literatura, con 17 series y más de 10.000 pacientes, la mayoría demuestra una mejoría global de supervivencia en el tratamiento combinado, aunque al ser estudios retrospectivos es difícil sacar conclusiones. Estos estudios serán difícilmente de realizar en el futuro, al emplearse en la actualidad tratamientos combinados de radioquimioterapia. No existe uniformidad en los esquemas de tratamiento que oscilan entre 20 Gy de dosis total a más de 45 Gy, ni en el tiempo más apropiado de realizar la cistectomía, si en la semana siguiente de terminar la radioterapia o esperar 4 semanas, lo que indica que está poco establecida (9).

#### RADIOTERAPIA PALIATIVA

Existen numerosos síntomas como dolor, hematuria y síndrome miccional, que hacen de esta forma de radioterapia una terapéutica muy eficaz para calmar los síntomas y mejorar la calidad de vida. De todas formas existen pocas series publicadas, a pesar de ser un tratamiento muy empleado en la oncología actual. Tampoco existe unanimidad en la dosis a administrar, ni en el esquema de tratamiento, pero esquemas de hipofraccionamiento (pocas fracciones y más dosis por fracción) son iguales de eficaces y evita a los pacientes desplazamientos continuados a los servicios de radioterapia (10).

#### RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO COMBINADO PARA LA CONSERVACIÓN VESICAL EN TUMORES INVASIVOS

La conservación vesical con intención curativa es una práctica que se ha impuesto en algunos países, sobre todo tras cuidadosos protocolos clínicos, y numerosos estudios han sido publicados de series de pacientes que con una terapia multimodal consigue resultados superponibles a la cistectomía radical. La terapéutica trimodal con resección transuretral (RTU), radioterapia y quimioterapia está emergiendo como alternativa a la cirugía mutilante en pacientes seleccionados. La estrategia terapéutica comienza con múltiples RTU para conseguir una reducción masiva de masa tumoral, y posteriormente radioterapia concomitante con quimioterapia. Los pacientes que responden a esta estrategia de trata-

miento (aproximadamente el 70%) reciben más radioquimioterapia hasta completar una dosis radical. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente, pues la cistectomía debe ser utilizada en caso de respuesta incompleta o recidiva local. La supervivencia a los 5 años oscila entre el 40-60%, de los que 80% retienen su vejiga. Entre el 10-20% tienen recidivas superficiales de sus tumores. Las críticas a esta estrategia es el alto número de fracasos locales si lo comparamos con la cirugía radical y a veces con porcentajes de mortalidad inaceptables en pacientes que podrían haberse controlado con cistectomía. De todas formas el racional de esta estrategia está basado en:

—La mayoría de los pacientes que tiene un cáncer vesical invasivo prefieren conservar su vejiga.

—En la actualidad los agentes quimioterápicos son mucho más eficaces y pueden potenciar mejor la radioterapia.

—Las técnicas de radioterapia en la actualidad protegen gran parte de los tejidos sanos y conllevan una menor toxicidad.

—Aproximadamente el 50% de los tumores invasivos tienen ya metástasis ocultas que necesitan ser erradicadas.

Para indicar estrategias de conservación lo más importante es seleccionar bien a los pacientes, enfatizando que la meta del tratamiento debe ser la supervivencia y sólo estará justificado la preservación vesical en caso de:

1. Existir alta probabilidad de erradicar el tumor con el tratamiento no mutilante.

2. Que el riesgo de recidiva local sea bajo, y así evitar una cistectomía radical posteriormente.

3. Que la función de la vejiga no se comprometa, pues lo importante no es preservar la vejiga, sino conservar una vejiga funcional.

Es posible que un número importante de pacientes no sea apropiado para entrar en estrategias de conservación vesical y para ellos la cistectomía sea el tratamiento más indicado. A los pacientes con múltiples recidivas antes de desarrollar el tumor invasivo no se les debe ofrecer esta estrategia de tratamiento, debido al riesgo de futuras recurrencias y tener la vejiga una menor capacidad por las múltiples cirugías previas, y en estos pacientes la cistectomía radical es la mejor elección (11).

Otro concepto muy importante a tener en cuenta es que para conservar la vejiga se requiere una combinación terapéutica, ya que en los estudios previos tras RTU, radioterapia exclusiva o quimioterapia exclusiva se asocian a un pobre control local.

En los últimos 10 años la estrategia de conservación vesical tras una rigurosa selección de pacientes con máxima RTU y radioquimioterapia ha sido investigada en varios centros y grupos cooperativos con una supervivencia que oscila entre 50-60% y entre el 65-85% consiguen conservar una vejiga funcional, lo que es comparable a las mejores series quirúrgicas.

El primer estudio que justifica conservar la vejiga fue realizado en la Universidad de París. En 18 pacientes se realizó una RTU del tumor, seguida de cisplatino (CDDP), 5-fluorouracilo y radioterapia acelerada en un

esquema prequirúrgico. En ninguno de los pacientes se encontró tumor en el espécimen tras la reevaluación cistoscópica, con biopsias negativas en todos los pacientes. Posteriormente se practicó una cistectomía radical, según protocolo, y en la pieza quirúrgica definitiva no se detectó tumor en ninguno de los pacientes (100% de respuestas completas patológicas). En los estudios previos realizados con quimioterapia tipo M-VAC se encontraba tumor residual en más del 50% de los enfermos, lo que confirma la importancia de la radioterapia en esta estrategia terapéutica. En los últimos datos publicados por la Universidad de París se consiguen 77% de respuestas completas y los pacientes que no responden se les practica una cistectomía radical. La supervivencia media de todo el grupo es del 63%, comparable a la cirugía radical de entrada (12).

La Universidad de Erlangen (Alemania) comenzó en los años 90 con una fase II con 67 pacientes con RTU total y radioquimioterapia. La remisión completa se lograba en el 75% de los pacientes y la supervivencia a los 3 años en el 66% del total (13). La importancia de la cirugía en reducir el volumen tumoral fue pronto establecido, por la importancia para los resultados entre obtener enfermedad visible (R1) o respuesta microscópica completa en la RTU (R0), y para disminuir al máximo el tumor, es necesario realizar re-biopsias de la periferia del lecho tumoral y re-excisiones tumorales con mucha frecuencia. La estrategia es administrar 50,4 Gy (1,8 Gy/fracción) a la pelvis para erradicar la enfermedad microscópica ganglionar, seguida de una sobreimpresión en vejiga hasta 55,4 Gy en los pacientes con R0 o 59,6 Gy en enfermos con residuo macroscópico (R1/2). Los investigadores observan un mayor número de RC patológica al intensificar la quimioterapia, que se administra en la semana 1ª y 5ª del tratamiento, aunque durante la radioterapia siempre se administra cisplatino concurrente. La quimioterapia más apropiada todavía es desconocida y una gran investigación es necesaria en este campo, pero la intensificación de la quimioterapia ha aumentado la supervivencia hasta el 65%, la RC hasta el 87, y el 54% conservan además su vejiga funcional (Tabla I) (14).

El Grupo Oncológico de Radioterapia de EE.UU. (RTOG) en los últimos 15 años ha realizado 6 ensayos en conservación vesical, y se puede concluir que ha habido un aumento de las respuestas completas con el tratamiento trimodal sin una mejoría evidente en supervivencia. Respecto a la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante, en el estudio fase III RTOG 89-03 con o sin 2 ciclos de MCV (methotrexate, cisplatino y vinblastina) antes de la radioquimioterapia con CDDP, no se consigue una mejoría en la supervivencia o en el control local, pero se aumentan significativamente la toxicidades agudas y tardías. Ha comenzado un intensivo estudio fase II RTOG 02-33 con un esquema de inducción con taxol y CDDP, con CDDP y RT hiperfraccionada (2 veces al día) y quimioterapia adyuvante con tres fármacos (gemcitabina, cisplatino y paclitaxel) muy eficaz en enfermedad avanzada (15).

También la RTOG está valorando nuevos esquemas adyuvantes con CDDP (70 mg/m<sup>2</sup>) día 1 y gemcitabina

TABLA I

Periodo	Pacientes	Estadificación clínica	Radioterapia radioquimioterapia	RC (%) media tras RTU	Supervivencia a los 5 años	Supervivencia a los 5 años conservación de vejiga
1982-1985	126	T1-T4	RT exclusiva	61% (46%)	40%	37%
1985-1993	95	T1-T4	RT más CBDCA	66% (57%)	45%	40%
1985-1993	145	T1-T4	RT más CDDP	82% (78%)	62%	47%
1993-2000	49	T1-T4	Rt 5-FU/CDDP	87% (82%)	65%	54%

T1 de alto riesgo. CBDCA: carboplatino; CDDP: cisplatino.

1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15, que son eficaces en enfermedad metastásica y menos tóxicos que el MCV.

#### TOXICIDADES Y CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida está siendo evaluada en los últimos estudios de los tratamientos combinados, y la vejiga es funcionante en la mayoría de los pacientes. La alteración de otros síntomas que afectan la calidad de vida son: el ritmo intestinal, diarrea, sangrado, heces mucoides, incontinencia, tenesmo, etc., y la función sexual, están a un nivel aceptable si comparamos con los causados por la cistectomía radical (16).

#### TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES QUE NO RESPONDEN O RECIDIVAN

Es fundamental protocolizar la conducta en casos de tumores que no responden en esta estrategia de conservación. El tumor debe ser evaluado tras la radioquimioterapia mediante RTU para re-estadiarlo. El tiempo en que se debe hacer esta evaluación difiere entre realizarlo precozmente, como ocurre en la serie de RTOG que a los 40 Gy se evalúa o entre las 4-6 semanas por la Universidad de Erlangen, y sólo los que consiguen RC son candidatos para consolidar el tratamiento hasta 64 Gy. La evaluación temprana (RTOG) no tiene en cuenta los tumores que responden más lentamente, aunque al no retrasar la cistectomía no se asume mayor riesgo para los pacientes.

Los enfermos que tienen tumor residual en la RTU de re-estadificación (20-30% del total) o los que desarrollan tumor invasivo tras la RC en la vejiga conservada deben sufrir una cistectomía, lo que permite un segundo tratamiento curativo. Los pacientes que tienen carcinoma no invasivo en el tumor persistente o recurrente (10-20% del total), pueden ser manejados de nuevo con cirugía conservadora y quimioterapia o radioterapia intravesical.

Podemos concluir que la conservación vesical es un tratamiento apropiado tras una cuidadosa selección de los pacientes, tumores no muy grandes y sin riesgos añadidos, y estos pacientes, tras una meticulosa selección, no tienen más metástasis a distancia e igual supervivencia que los cistectomizados. De todas formas esta

estrategia no está exenta de toxicidad y requiere un equipo multidisciplinario especializado en tumores vesicales.

#### PAPEL DE LA RADIOTERAPIA O DE LA RADIOQUIMIOTERAPIA EN TUMORES T1 DE ALTO RIESGO

Los tumores superficiales (Ta, T1 o carcinoma *in situ*) (CIS) comprenden la mayoría de tumores diagnosticados por primera vez (70-80%) y son tratados con TRU. Cuando se asocian los T1 a factores de mal pronóstico (G3 o pobremente diferenciados, asociados a CIS y multifocales) el riesgo de recidiva y/o progresión es alto, y algunos autores abogan por efectuar una cistectomía de entrada, ya que el añadir instilaciones de BCG, thiotepa o adriamicina, aunque disminuye el número de recidivas, sobre todo en tumores favorables, apenas se reduce la progresión hacia el fenotipo invasivo. El grupo cooperativo alemán (“*Dutch South Eastern Bladder Group*”) en un ensayo prospectivo no aleatorizado, compara RTU exclusiva, con RTU con BCG o RTU con radioterapia (50 Gy) en un estudio con 121 pacientes. Los mejores resultados se obtienen en el grupo de radioterapia. Otro grupo cooperativo holandés con radioterapia externa [3 ó 4 fracciones de 3,5 Gy y braquiterapia (55 Gy)] en tumores T1G3 y T2, consiguen excelentes resultados con cifras de supervivencia libre de enfermedad del 80% para los T1 y 60% para los T2a, y si se administrara radioterapia en todos los grupos (no sólo en los casos desfavorables) los resultados serían los mejores conseguidos nunca en estos tumores localizados (17).

#### TÉCNICAS ESPECIALES

##### BRAQUITERAPIA

La braquiterapia es una técnica muy útil en el carcinoma vesical al poder introducir en el mismo tumor la fuente de irradiación, lo que permite la máxima conformación en tumores localizados de vejiga y adaptar el tratamiento al tumor. Actualmente mediante técnicas de alta tasa de dosis se pueden administrar 32 Gy, mediante 10 fracciones de 3,2 Gy por fracción, y 2 fracciones

al día con intervalos de 6 horas entre cada fracción o con braquiterapia pulsada de 1 Gy cada 3 horas hasta una dosis de 30 Gy, consiguiéndose un excelente control local (70-90%) y supervivencias comparables a cistectomías radicales, siempre que se realice en enfermos seleccionados. De todas formas es un tratamiento que es poco utilizado a pesar de sus innegables beneficios (18).

RADIOTERAPIA CON MODULACIÓN DE INTENSIDAD

Los grandes avances tecnológicos permiten optimizar la administración de radioterapia externa y es la llamada radioterapia con modulación de la intensidad de los haces (IMRT), que es una forma muy precisa de radioterapia en 3D utilizando haces de intensidad de dosis no uniforme que permiten una mayor conformación de la dosis en el blanco a tratar. Este tratamiento requiere complicados cálculos matemáticos que permiten generar campos de irradiación que se adaptan al máximo a la dosis prescrita. Esta forma de administrar

la radioterapia permite dar dosis mucho más altas (lo que posiblemente produzca un mayor control tumoral), con menos efectos secundarios (al producir una mayor protección de los tejidos sanos). En estudios retrospectivos las dosis de irradiación llegan hasta 84 Gy con una aceptable tolerancia. Los estudios prospectivos están en marcha y no se poseen todavía datos publicados por lo que aún forma parte de la investigación clínica.

CONCLUSIONES

La radioterapia es un tratamiento muy eficaz en el carcinoma de vejiga y en una revisión sistemática sobre la utilidad de la radioterapia en el carcinoma vesical recientemente publicada por el Instituto sueco de Tecnologías y Salud, tras evaluar 3 metanálisis, 33 estudios aleatorizados con más de 4.300 pacientes, concluye que existe un beneficio en la supervivencia con radioterapia preoperatoria seguida de cistectomía en los últimos años. También refiere pequeños beneficios con algún

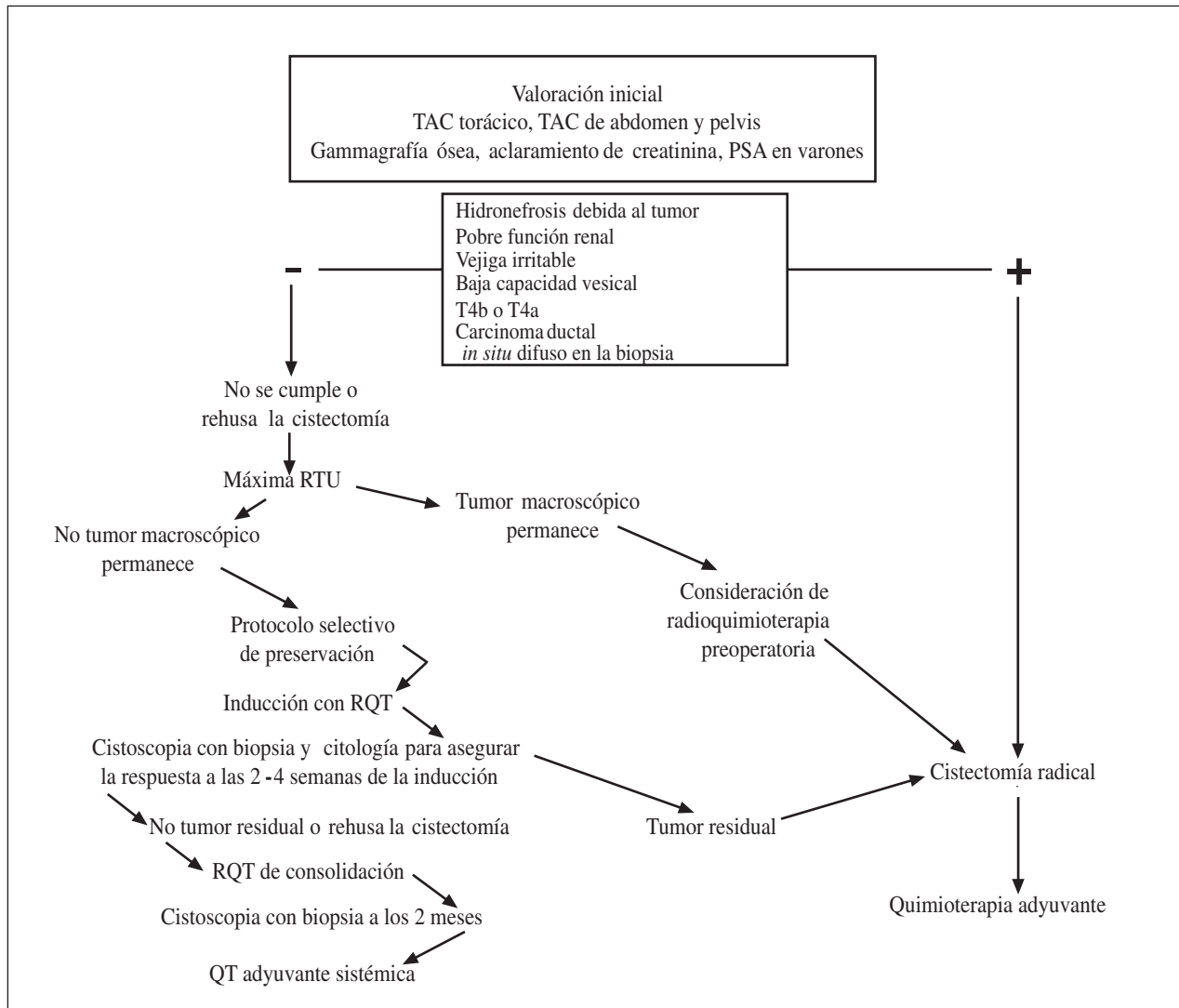


Fig. 2. Algoritmo del tratamiento del carcinoma invasor con intento de preservación vesical.

esquema de tratamientos alterados, sobre todo hipofraccionamiento y varios estudios fases II con gran número de pacientes que sugieren una mejoría evidente del tratamiento concomitante con radioquimioterapia sobre radioterapia exclusiva en tumores invasivos con preservación vesical.

La meta de la radioterapia como tratamiento local (o locorregional) es el control local del tumor, lo que es un requisito imprescindible para la curación (Fig. 2). La correlación entre control local y metástasis demuestra que aunque mejores tratamientos sistémicos son necesarios para conseguir más curaciones, no es posible avanzar sin el control local del tumor, porque el fracaso local es fuente de posteriores metástasis en pacientes inicialmente libres de enfermedad sistémica.

La radioterapia es, junto con otros tratamientos, sobre todo quimioterapia y cirugía, un campo de gran futuro en donde se necesita incrementar la investigación básica y clínica, para seleccionar mejor los pacientes que se van a beneficiar de estrategias de preservación de vejiga.

**CORRESPONDENCIA:**

M. de las Heras  
Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca  
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n (El Palmar)  
30120 Murcia

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Smithers W. Cancer of the bladder. In *The X-ray Treatment of Accessible Cancer*. London: Arnord & Co., 1946. p. 146-58.
2. Goffinet DR, Schneider MJ, Glatstein EJ, et al. Bladder cancer: results of radiation therapy in 384 patients. *Radiology* 1975; 117 (1): 149-53.
3. Shipley WU, Rose MA. Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer* 1985; 55: 2278-84.
4. Cozzarini C, Pelegrini D, Fallini M, et al. Reappraisal of the role of adjuvant radiotherapy in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 221 (abs. 144).
5. Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease-free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 511-7.
6. Salinas J, de las Heras M, Serna A. Radioterapia postcistectomía en el cáncer de vejiga. *Arch Esp Urol* 1999; 6: 595-7.
7. Whitmore WF. Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Br J Urol* 1980; 52: 1-8.
8. López Torrecilla, Tormo A, García-Miragall, et al. Radioterapia preoperatoria, convencional o acelerada, en el cáncer invasor. Objetivos, modalidades, resultados y complicaciones. *Arch Esp Urol* 1999; 52; 6: 586-94.
9. Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 331.
10. Scholten AN, Leer JW, Collins DC, et al. Hypofractionated radiotherapy for invasive bladder cancer. *Radiother Oncol* 1997; 43: 163-8.
11. Fromenti SC. Management of patients with pelvic recurrence following radical cystectomy. In: Petrovich Z, Baert L, eds. *Carcinoma of the urinary bladder: innovation in management*. Berlin: Springer-Verlag, 1998. p. 249-58.
12. Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150.
13. Sauer R, Dunst J, Horfmann A. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 687-91.
14. Rodël C, Grabenbauer G, Kühn R, et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 14: 3061-71.
15. Shipley W, Zietman A, Kaufman D, et al. Selective bladder preservation by trimodality therapy for patients with muscularis propria-invasive bladder cancer and who are cystectomy candidates. The Massachusetts General Hospital and Radiation Therapy Oncology Group experiences. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15 (1): 36-41.
16. Zietman D, Sacco U, Skowronski P, et al. Organ-preservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy, and radiation results of a urodynamic and quality of life study on long term survivors. *J Urol* 2003; 170: 1772-6.
17. Rodël C, Dunst J, Grabenbauer G. Radiotherapy is an effective treatment for high-risk T1 bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 82-8.
18. Pos F, Moonen L. Brachytherapy in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15 (1): 49-54.
19. Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Conformal radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol* 2004; 73: 387-98.
20. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003; 42 (5/6): 567-81.

# Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga infiltrante

S. ALBIOL, A. RAMÍREZ DE OLANO, J. BELLMUNT

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

## RESUMEN

La cistectomía radical está considerada como el tratamiento estándar del cáncer de vejiga con invasión muscular. Se ha ensayado la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de vejiga con invasión vascular, estadios cT2a a cT4, quirúrgicos.

El racional para administrar quimioterapia previa a la cistectomía o a la radioterapia radical se basa en el intento de tratar la enfermedad micrometastásica presente en el momento del diagnóstico. Podemos esperar una discrepancia entre el estadio clínico y el patológico. La toxicidad asociada con la quimioterapia neoadyuvante es aceptable. Metanálisis de estudios clínicos utilizando quimioterapia neoadyuvante basada en combinaciones que contienen cisplatino han revelado un 5% de diferencia a favor de la quimioterapia neoadyuvante.

**PALABRAS CLAVE:** Vejiga urinaria. Cáncer. Células transicionales. Neoadyuvancia. Quimioterapia.

## ABSTRACT

*Cystectomy is considered to be the gold standard of treatment for localized muscle invasive bladder cancer. Neoadjuvant chemotherapy was intended for patients with operable clinical stage cT2 to cT4a muscle invasive disease. The rationale for giving chemotherapy prior to cystectomy or definitive radiotherapy is based on the intent to treat micrometastatic disease, present at diagnosis. A discrepancy between clinical and pathological staging can be expected. Toxicity associated with neo-adjuvant chemotherapy is acceptable. Meta-analysis of cisplatin-containing combination chemotherapy neo-adjuvant chemotherapy trials revealed a 5% difference in favour of neoadjuvant chemotherapy.*

**KEY WORDS:** Bladder. Cancer. Transitional cell. Neoadjuvant. Chemotherapy.

## INTRODUCCIÓN

La cistectomía radical es considerada el tratamiento estándar en pacientes afectos de cáncer de vejiga con infiltración de la capa muscular. No obstante, la supervivencia tras cistectomía de estos pacientes a los 5 años es inferior al 50% en la mayoría de las series (1-3).

En pacientes de alto riesgo como son los estadios pT3-pT4 y/o N1 el pronóstico empeora siendo la supervivencia a los 5 años de entre el 25 y el 35%. Dentro de los 2 años siguientes a una cistectomía más del 50% de

los pacientes desarrollan metástasis a distancia, reflejando la alta probabilidad de enfermedad micrometastásica en el momento del diagnóstico principalmente cuando aumenta la T o cuando N es positivo.

Con el propósito de mejorar la supervivencia de los pacientes se ha ensayado la incorporación de la quimioterapia antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) del tratamiento radical, ya sea cirugía o radioterapia.

La quimioterapia neoadyuvante se ha empleado también con la finalidad de preservar la vejiga mejorando la calidad de vida sin que suponga un detrimento en el

pronóstico de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante (4).

En este artículo se revisa el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de los pacientes afectados de cáncer de vejiga con infiltración muscular.

#### FACTORES PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE VEJIGA LOCALIZADO

En el momento actual, los parámetros clínicos y patológicos son los únicos que aportan información fiable sobre la probabilidad de recidiva del cáncer de vejiga.

La calidad de la cirugía se ha mostrado como un factor pronóstico independiente. En un estudio sobre 268 pacientes con cáncer de vejiga con infiltración muscular tratados con cistectomía, la mitad de ellos recibiendo M-VAC neoadyuvante, después de ajustar el tratamiento neoadyuvante y los factores patológicos, resultó como factores pronóstico independientes adversos para recidiva local la positividad de los márgenes y la resección de menos de 10 gánglios (5).

El avance en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de vejiga ha aportado factores moleculares con importancia pronóstica potencial.

En dos estudios se ha estudiado el papel de la expresión del gen del retinoblastoma en pacientes con cáncer de vejiga con infiltración muscular. En estos estudios, la alteración de la expresión de Rb supone un peor pronóstico, que es independiente de otros parámetros (6,7).

La sobreexpresión de la proteína p53 en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular ha sido reportado como el factor independiente más importante de recidiva después de cistectomía radical (8-10). No obstante, estos resultados han sido cuestionados en la literatura por otros autores (11,12).

Actualmente está en curso un estudio prospectivo diseñado por USC y SWOG que randomiza a pacientes con cáncer de vejiga en estadios precoces T1 y T2 con p53 positivo a recibir o no quimioterapia para confirmar el valor pronóstico de p53 en el cáncer de vejiga localizado y el efecto de la quimioterapia en pacientes con mutaciones de p53.

Otros genes y proteínas reguladoras de los ciclos celulares o implicados en la apoptosis han sido extensamente estudiados como factor pronóstico en el cáncer de vejiga.

La pérdida de expresión de p21 junto con la sobreexpresión de p53 se han mostrado como factores pronóstico significativos en un estudio realizado con 161 pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular (13).

En otro estudio se ha evaluado p53, bcl-2 y MDM2 en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular tratados con quimioterapia y cistectomía (14). Los pacientes con alteraciones de estos factores tuvieron una peor supervivencia de forma significativa que los pacientes sin alteraciones de ninguno de estos factores.

#### RACIONAL, VENTAJAS E INCONVENIENTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VEJIGA INFILTRANTE

Diversos hechos apoyan el uso de la quimioterapia antes o después del tratamiento con cirugía o radioterapia en el cáncer de vejiga infiltrante cT2-cT4: a) el carcinoma transicional de vejiga es altamente quimiosensible, demostrándose una ventaja en la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con quimioterapia y una tasa de respuestas completas de alrededor del 20% en estudios fase III (15); b) existen datos de curabilidad con quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga no resecable principalmente en casos con afectación ganglionar; c) la quimioterapia ha hecho posible la resecabilidad en pacientes con cáncer de vejiga avanzado inicialmente irresecable; y d) el incremento de la supervivencia demostrado en otros tumores similares en cuanto a potencial metastásico y a quimiosensibilidad, como son el cáncer de mama y el de colon.

El racional de que la quimioterapia neoadyuvante podría suponer un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante se basa en la alta tasa de recidivas sistémicas y en el intento de tratar la enfermedad micrometastásica presente en el momento del diagnóstico. Además, constituye un test de quimiosensibilidad *in vivo*, siendo la respuesta a la quimioterapia un factor pronóstico (16).

Una de las principales desventajas de la quimioterapia neoadyuvante es la dificultad de determinar la respuesta, debido a que se usan criterios clínicos más que patológicos, ya que estos se basan en los resultados de la resección transuretral y puede producirse un infraestadiaje. Otra desventaja es el retraso en el tratamiento local debido a la toxicidad de la quimioterapia, factor especialmente importante en los pacientes no-respondedores.

#### PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

##### ESTUDIOS RANDOMIZADOS

Diversos estudios randomizados han evaluado la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga usando diferentes esquemas de quimioterapia (Tabla I).

En el estudio llevado a cabo por la EORTC y el MRC y actualizado en ASCO 2002 (17), 976 pacientes con cáncer de vejiga fueron randomizados a recibir 4 ciclos de CMV previo al tratamiento local (cistectomía, radioterapia o ambos), o sólo el tratamiento local. Después de un seguimiento de 7 años, se ha observado una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante ( $p = 0,048$ ; HR = 0,85; 95% CI 0,72-1,0). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recidiva locoregional también fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron quimioterapia frente a los que no la recibieron.

Este estudio con poder estadístico y un adecuado seguimiento ha demostrado un beneficio en superviven-

TABLA I

## ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE VEJIGA

Esquema	Tto. local	Pacientes (N)	Beneficio supervivencia	Referencia
CMV	RT/Cistec/RT+Cistec	975	Sí	Hall R y cols., 2002 (17)
MVAC	Cistec	317	Sí (p = 0,06)	Natale R y cols., 2001 (18)
CA	RT/Cistec	325	Sí (T3-T4)	Malmstrom P y cols., 1996 (19)
CM	Cistec	317	No	Malmstrom P y cols., 1999 (20)
Cisplatino	RT	255	No	Wallace D y cols., 1991 (21)
MVAC	Cistec	206	No	Bassi P y cols., 1998 (22)
CaMV	Cistec	194	No	Abol-Enein H y cols., 1997 (23)
MVEC	Cistec	171	No	Cortesi E y cols., 1995 (24)

CMV: cisplatino, metotrexate, vinblastina; MVAC: metotrexate, vinblastina, adriamicina, ciclofosfamida; CA: cisplatino, adriamicina; CM: cisplatino, metotrexate; CaMV: carboplatino, metotrexate, vinblastina; MVEC: metotrexate, vinblastina, epirubicina, ciclofosfamida; Tto: tratamiento; RT: radioterapia; Cistec: cistectomía radical N: número de pacientes.

cia y un control locorregional superior con la administración de quimioterapia neoadyuvante.

Otro estudio desarrollado por el SWOG (18) comparaba quimioterapia neoadyuvante con 3 ciclos de M-VAC seguido de cistectomía o sólo cistectomía en 307 pacientes elegibles con cáncer de vejiga cT2 a cT4. La mediana de supervivencia fue de 46 meses para los pacientes tratados con cistectomía sola, frente a 77 meses para los pacientes tratados con quimioterapia. Los resultados por el momento no muestran una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global (p = 0,06), aunque se ha encontrado una tendencia a favor del tratamiento con M-VAC. En los pacientes tratados con M-VAC la reducción del riesgo estimado de muerte fue del 25% (HR = 1,33).

En el estudio *Nordic Cystectomy I* (19) se observó una pequeña diferencia en la supervivencia a favor del subgrupo de pacientes con cáncer de vejiga cT3-cT4 tratados con dos ciclos de cisplatino y adriamicina previo al tratamiento con radioterapia seguido de cistectomía. No se apreciaron diferencias significativas en pacientes cT1-cT2.

Para confirmar el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en este grupo de pacientes más avanzados se inició el estudio *Nordic Cystectomy II* (20). En este estudio, con el objeto de disminuir la toxicidad se sustituyó la adriamicina por el metotrexate y se eliminó la radioterapia. No se observó un beneficio significativo en los pacientes tratados con quimioterapia, tal vez debido a que la combinación de cisplatino y metotrexate no es un régimen óptimo en pacientes avanzados.

Diversos estudios randomizados no han demostrado beneficio de la quimioterapia, la mayoría de estos estudios incluyen un número insuficiente de pacientes para tener suficiente poder estadístico, se han cerrado prematuramente o la quimioterapia utilizada es poco efectiva (21-24).

## METANÁLISIS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE VEJIGA

Con el objetivo de clarificar el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vejiga se han llevado a cabo dos metanálisis, cuyos resultados se han publicado recientemente.

En el primer metanálisis (25) se han analizado 2.688 pacientes incluidos en 10 estudios randomizados. Los resultados de este estudio muestran que la administración de quimioterapia de combinación con cisplatino representa un beneficio significativo en la supervivencia con una reducción en el riesgo de muerte del 13%, un beneficio absoluto a los 5 años del 5% y un incremento de la supervivencia del 45 al 50% (HR 0,87; IC 95% 0,78-0,98; p = 0,016). No obstante, cuando se incluyen los estudios que utilizan cisplatino en monoterapia, se pierde la significación estadística (p = 0,084) aunque la tendencia favorece al tratamiento neoadyuvante (HR 0,91; IC 95% 0,83-1,01). Este hecho junto con la existencia de diferencias significativas a favor de la poliquimioterapia basada en cisplatino frente al cisplatino en monoterapia, no apoya el uso del cisplatino en monoterapia como tratamiento neoadyuvante.

Un segundo metanálisis (26) sobre neoadyuvancia ha sido desarrollado en Canadá, analizando 16 estudios randomizados con 3.315 pacientes, de los cuales 2.065 proporcionaron datos sobre supervivencia. Los resultados de este estudio también evidenciaron un beneficio en la supervivencia con la quimioterapia neoadyuvante (HR 0,90; IC 0,82-0,99; p = 0,02). En 8 estudios que utilizaron poliquimioterapia basada en cisplatino se obtuvo un beneficio del 6,5% con un incremento de la supervivencia del 50 al 56,5% (HR 0,87; IC 0,78-0,96; p = 0,006).

En definitiva los dos metanálisis revelan un beneficio, aunque modesto, de la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino en la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante.



### PRESERVACIÓN VESICAL

El objetivo de la preservación vesical consiste en mantener una supervivencia equivalente a la cirugía radical, mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante.

Después de la quimioterapia neoadyuvante es posible la preservación vesical en pacientes seleccionados, principalmente en aquellos con muy buena respuesta a la quimioterapia (27,28). La respuesta a la quimioterapia es claramente un factor pronóstico, aunque puede representar factores de selección de paciente, ya que la respuesta a la quimioterapia está ligada a características del paciente y de la biología tumoral. Tanto en el estudio EORTC/MRC (17) como en el SWOG (18), los pacientes con pT0 tras la cistectomía presentaban una mejoría en la supervivencia. Estos mismos pacientes podrían ser los que se beneficiarían de una estrategia de preservación vesical.

En un estudio publicado recientemente (16), 104 pacientes con tumores de vejiga cT2-cT4 fueron tratados con M-VAC neoadyuvante seguido de resección transuretral (RTU) o cistectomía parcial en los pacientes respondedores. La mediana de supervivencia global para todo el grupo fue de 7,49 años (IC 95%, 4,86-10,00 años). El 60% de los pacientes tratados sólo con RTU tras la quimioterapia están vivos con una mediana de seguimiento de 56 meses y el 44% de estos pacientes conservan la vejiga. Es de destacar que la supervivencia a los 5 años de los 77 pacientes en que se obtuvo tras la quimioterapia neoadyuvante un estadio de enfermedad superficial o pT0 fue del 69%, frente al 26% en pacientes en los que se evidenció estadios pT2 o superior tras la quimioterapia. Por tanto, estos resultados también apoyan que la respuesta a la quimioterapia podría servir de base para seleccionar los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento conservador.

En diversos estudios (29-32) se ha estudiado la preservación vesical utilizando quimioterapia y radioterapia, obteniéndose unos resultados comparables a las series contemporáneas con cistectomía radical.

En estos estudios se obtienen un 60-80% de respuestas completas después de la quimiorradioterapia de

inducción. La supervivencia a los 5 años es del 49 al 63% y la supervivencia a los 5 años con la vejiga preservada del 38 al 45%.

Los pacientes que eligen la preservación vesical deben aceptar un frecuente seguimiento, múltiples procedimientos invasivos y la posibilidad de precisar eventualmente la cistectomía radical en caso de recidiva.

### CONCLUSIONES

La cistectomía radical constituye el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de vejiga con infiltración muscular. La quimioterapia neoadyuvante puede emplearse en pacientes operables con estadios cT2 a cT4 en un intento de tratar la enfermedad micrometastásica presente en el momento del diagnóstico. En dos metanálisis se ha evidenciado una diferencia de supervivencia de un 5% a favor de la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino. El tratamiento neoadyuvante con cisplatino en monoterapia no es adecuado en vista a los resultados de estos estudios.

La preservación vesical en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular seleccionados en base a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es una estrategia terapéutica que parece razonable, si bien debe confirmarse en estudios prospectivos y randomizados.

#### CORRESPONDENCIA:

Joaquim Bellmunt  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitari Vall d'Hebron  
P. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona

### BIBLIOGRAFÍA

- Bredael JJ, Croker BP, Glenn JF. The curability of invasive bladder cancer treated by radical cystectomy. *Eur Urol* 1980; 6 (4): 206-10.
- Mathur VK, Krahn HP, Ramsey EW. Total cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1981; 125: 784.
- Hautmann RE. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* 2003; 169 (3): 834-42.
- Hall RR, Roberts JT, Marsh MM. Radical TUR and chemotherapy aiming at bladder preservation. *Prog Clin Biol Res* 1990; 353: 163-8.
- Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2781-9.
- Cordon-Cardo C, Waringer D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1251-6.
- Logothetis CJ, Xu H, Ro JY, et al. Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1256-61.
- Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259-64.
- Cote RJ, Esrig D, Groshen S, Jones PA, Skinner DG. p53 and treatment of bladder cancer. *Nature* 1997; 385 (6612): 123-5.

10. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, Stein JP, Shi SR, Tran QC, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998; 58 (6): 1090-4.
11. Williams SG, Gandour-Edwards R, Deitch AD, Toscano S, Fan JJ, Sternberg CN, et al. Differences in gene expression in muscle-invasive bladder cancer: a comparison of italian and american patients. *Eur Urol* 2001; 39 (4): 430-7.
12. McShane LM, Aamodt R, Cordon-Cardo C, Cote R, Faraggi D, Fradet Y, et al. Reproducibility of p53 immunohistochemistry in bladder tumors. National Cancer Institute, Bladder Tumor Marker Network. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (5): 1854-64.
13. García del Muro X, Muñoz J, Cordon J, et al. p21 and p53 as prognostic factor for bladder preservation and survival in patients with bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 178a (abs 711).
14. Maluf FC, Cordon-Cardo C, Satagopan JM, Verbel DA, et al. Evaluating mdm-2 and p53 in muscle-invasive node-negative transitional cell carcinoma of the bladder treated with cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 172a (abs 684).
15. Bellmunt J, Albiol S. New chemotherapy combinations for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 517-22.
16. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, et al. Can we select patients for bladder preservation based upon response to chemotherapy? *J Urol* 2000; 163: 216.
17. Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 178a.
18. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Errata Corrigé for: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (9): 859-66. *N Engl J Med* 2003; 349 (19): 1880.
19. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *J Urol* 1996; 155: 1903-6.
20. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Nilsson S, Hellsten S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic cystectomy trial 2. *Eur Urol* 1999; 35 (Supl. 2): 60-(abstract 238).
21. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neoadjuvant cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67: 608-15.
22. Bassi P, Pappagallo G, Cosciani S, et al. Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer. GUONE multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998; 33: 142 (abs 567).
23. Abol-Enein H, El-Mekresh M, El-Baz M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in treatment of invasive transitional bladder cancer: a controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997; 80: 49 (Supl 2. abs 191).
24. Cortesi E. Gruppo Italiano per lo Studio dei Tumori de la Vesicula: neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a prospective randomized clinical trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 237 (abs 623).
25. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
26. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practise Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171: 561-9.
27. Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1298-301.
28. Sternberg CN, Pansadoro V, Calabrò F, Marini L, van Rijn A, de Carli P, et al. Neo-adjuvant Chemotherapy and Bladder Preservation in Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Ann Oncol* 1999; 10 (11): 1301-5.
29. Shipley WU, Kaufman DS, Zerh E, et al. Long-term outcome of patients treated for muscle-invasive bladder cancer by tri-modality therapy. *Urology* 2002; 60: 62-8.
30. 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* 1997; 14: 119-26.
31. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-9.
32. 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 Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-83.

# Tratamiento de quimioterapia del cáncer avanzado de vejiga

L. PAZ-ARES, S. NECIOSUP

*Servicio de Oncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## RESUMEN

Una proporción mayoritaria de los tumores localizados/superficiales de vejiga pueden ser controlados adecuadamente con terapias locales. Sin embargo cuando la enfermedad se ha extendido a estructuras vecinas, ganglios linfáticos o a órganos distantes, el pronóstico es más sombrío y el tratamiento se basa fundamentalmente en terapias sistémicas, como la quimioterapia. De hecho, programas de quimioterapia basados en cisplatino (p. ej. MVAC) han demostrado proporcionar beneficio sintomático y prolongar la supervivencia en este contexto clínico. Combinaciones de cisplatino con nuevos fármacos activos, en particular gemcitabina, parecen proporcionar una alternativa de comparable eficacia y perfil de toxicidad más adecuado. En este artículo se revisa la evidencia para el empleo de quimioterapia con cisplatino en la enfermedad avanzada, se evalúa el potencial de compuestos recientemente introducidos al manejo de este tumor, se discuten los progresos en la evaluación pronóstica pre-tratamiento y en las alternativas terapéuticas para los pacientes no candidatos para cisplatino, y se esbozan las perspectivas de futuro, basadas en gran medida en el potencial de agentes dirigidos a dianas moleculares concretas.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma vesical. Cisplatino. Gemcitabina. MVAC. Carcinoma de células transicionales.

## INTRODUCCIÓN

En pocas enfermedades neoplásicas se han generado tantos datos de investigación básica y clínica durante los últimos 10-15 años como en carcinoma vesical infiltrante. A consecuencia de ello, se han implantado cambios en los que han de ser las estrategias actuales de manejo de esta entidad y se vislumbran otros avances potenciales cuyo valor se definirá en los próximos años.

## ABSTRACT

*Many localised, superficial bladder cancers can be effectively controlled. However, disease which has spread to nodes outside the pelvis or to distant organs is generally incurable and systemic therapies, rather than surgery, are appropriate. Combination chemotherapy based around established cytotoxic drugs such as cisplatin has proven benefit in palliating symptoms and prolonging survival in responsive patients with advanced disease. Combination chemotherapies which include newer cytotoxic drugs such as gemcitabine provide the potential for equivalent efficacy with less toxicity than established regimens. This article reviews the evidence for cisplatin-based chemotherapy in advanced disease, assesses the potential benefits of newer cytotoxic drugs, discusses the latest developments in patient risk assessment and evidence pertaining to treatment of patients not candidates to cisplatin, and looks forward to potential new biological agents and combinations in the systemic therapy of bladder cancer.*

**KEY WORDS:** Bladder carcinoma. Cisplatin. Gemcitabine. MVAC. Transitional cell carcinoma.

El cáncer de vejiga es la segunda neoplasia más frecuente del aparato genitourinario, y una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. Se estima que durante 2005 se diagnosticarán en EE.UU. 63.210 nuevos casos de cáncer vesical, y que 13.180 muertes serán debidas a esta enfermedad (1). La mediana de edad al diagnóstico del cáncer vesical es de 68 años, y este ocurre preferentemente en los varones. Los tumores de células transicionales representan más del 90% de los casos y el resto inclu-

ye carcinomas epidermoides (3%), adenocarcinomas (2%), carcinomas de células pequeñas (< 1%) linfomas y raros tumores mesenquimales. La biología y manejo terapéutico de los tumores transicionales difieren de aquellos con otras histologías.

En el carcinoma urotelial de vejiga se distinguen dos entidades claramente diferentes entre sí, con historias naturales y tratamientos divergentes. Los tumores superficiales representan el 70-80% de los tumores vesicales y se caracterizan por no infiltrar en profundidad la capa muscular de dicho órgano. Habitualmente se tratan de modo conservador con resección transuretral (RTU), seguida o no de instilaciones vesicales (BCG o quimioterapia), alcanzando altas tasas de supervivencia. Los tumores infiltrantes, sin embargo, se caracterizan por un alto potencial invasor local y de diseminación a distancia (linfática y hematológica), requiriendo un manejo más agresivo y presentando tasas de supervivencia muy inferiores (20-65% a los 5 años, según el estadio) (2). El tratamiento estándar del carcinoma infiltrante de vejiga es la cistoprostatectomía radical en el hombre y la cistectomía radical con exenteración pélvica anterior (ovarios, útero, uretra y segmento anterior de vagina) en la mujer, asociada a linfadenectomía pélvica bilateral. La radioterapia representa una alternativa de segundo orden en el tratamiento radical local, aunque en algunos países de Europa constituye el tratamiento estándar. El desarrollo de tratamientos sistémicos eficaces contra el cáncer vesical ha sido una prioridad para la comunidad oncológica, puesto que más del 50% de los pacientes con enfermedad localmente invasora fallecen de enfermedad metastásica en los 5 años siguientes al diagnóstico (3,4).

#### FÁRMACOS ACTIVOS

Los carcinomas de células transicionales representan una enfermedad moderadamente sensible a la quimioterapia, y de hecho un número relevante de citotóxicos han demostrado actividad en este contexto (Tabla I). Sin embargo, ningún ensayo clínico ha mostrado una ventaja en supervivencia, habitualmente en el rango de 4-8 meses, asociada al empleo de monoterapia (5). El cisplatino ha sido el fármaco más utilizado como agente único. En estudios de fase II, en los que se han aplicado un amplio rango de dosis (p. ej. 50-100 mg/m<sup>2</sup>) a poblaciones heterogéneas de pacientes, las tasas de respuesta han variado del 26 al 65%, incluyendo remisiones completas en 0-14% de los pacientes no previamente tratados (6,7). En los estudios de fase III las tasas de remisión han sido menores, en el rango del 12-31%, siendo las tasas de remisión completa inferiores al 10% (5). El carboplatino también ha sido frecuentemente utilizado en pacientes con cáncer de vejiga avanzado, particularmente debido a su favorable perfil de toxicidad. Globalmente, las tasas de actividad de este análogo parecen inferiores a aquellas del cisplatino, en ausencia de estudios comparativos (8).

Otros compuestos clásicos con actividad en el tratamiento del cáncer vesical incluye metotrexate (tasa de

TABLA I  
FÁRMACOS ACTIVOS EN EL CÁNCER DE CÉLULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA AVANZADO NO PREVIAMENTE TRATADO

<i>Autor</i>	<i>Fármaco</i>	<i>N</i>	<i>RC+RP (%)</i>
Raabe y cols. (8)	Carboplatino	25	8
Loehrer y cols. (5)	Cisplatino	126	12
Troner y cols. (6)	Cisplatino	48	15
Khandekar y cols. (7)	Cisplatino	48	17
Oliver y cols. (9)	Metotrexate	21	43
Hall y cols. (10)	Metotrexate	42	26
Gagliano y cols. (12)	Doxorrubicina	41	19
Fossa and Gudmundsen (13)	Doxorrubicina	15	40
Blumenreich y cols. (16)	Vinblastina	28	18
Roth y cols. (18)	Paclitaxel	26	42
de Witt y cols. (21)	Pocetaxel	29	31
More y cols. (24)	Gemcitabina	41	24
Stadler y cols. (25)	Gemcitabina	40	28
Paz-Ares y cols. (63)	Pemetrexed	33	32

N: número de pacientes; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

respuesta: 29%), ifosfamida (tasa de respuesta: 20%), adriamicina (tasa de respuesta: 19%), nitrato de galio (tasa de respuesta: 24%), 5-fluoruracilo (tasa de respuesta: 15%), vinblastina (tasa de respuesta: 18%) y mitomicina (tasa de respuesta: 13%) (9-17).

Durante la década de los 90 tres nuevos fármacos cuyo aclaramiento no depende de la función renal, paclitaxel, docitaxel y gemcitabina, han demostrado actividad definitiva en este contexto. Paclitaxel ha dado lugar a una de las más altas tasas de remisión (31-56%) en esta enfermedad. En el estudio que ha incluido mayor número de paciente de los realizados, el taxano administrado a una dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas cada 3 semanas, dio lugar a respuestas en 11 de 26 pacientes (42%) no previamente expuestos a tratamiento quimioterápico (18). En contraste, dos estudios con el mismo compuesto en pacientes previamente tratados han conducido a tasas de remisión del 7 y del 10% (19,20). Hasta el momento se han publicado tres estudios evaluando la actividad de docetaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único. En los dos estudios en pacientes no previamente tratados, las tasas de remisión observadas fueron del 31% (9 de 29 pacientes) y del 45% (5 de 11 pacientes) (21,22). Como tratamiento de rescate, únicamente 4 de 30 pacientes (13%) respondieron (23). Gemcitabina ha sido asimismo evaluada en tres estudios a dosis de 1.200 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 cada 4 semanas (24-26). Las tasas de respuesta en los 117 pacientes incluidos fueron comparables entre los no tratados (28 y 24%) y aquellos ya previamente expuestos a quimioterapia (22%).

#### COMBINACIONES ESTÁNDAR

Las combinaciones de citotóxicos inducen tasas de remisión (12-78%) y de remisión completa (0-35%)

más altas, en pacientes con enfermedad avanzada, que los mismos fármacos en monoterapia (3,17). De hecho, estudios aleatorizados han comprobado la superioridad en tasas de respuestas y supervivencia de regímenes que incluyen cisplatino en comparación con cisplatino como agente único, aunque también se asocian una mayor toxicidad (Tabla II) (5). Verdaderamente, las combinaciones de quimioterapia con cisplatino han demostrado también su superioridad sobre aquellas sin el compuesto platinado (27).

TABLA II  
ESTUDIOS ALEATORIZADOS MÁS RELEVANTES EN  
CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO

Autor	Régimen	N	RO (%)	S. global (meses)
Loehrer y cols. (5)	Cisplatino	126	12	8,2*
	MVAC	120	39	12,5
Logothetis y cols. (31)	MVAC	55	65	12*
	CISCA	55	46	9
Mead y cols. (27)	CMV	108	46	7
	MV	106	19	4,5
von der Maase y cols. (42)	MVAC	202	46	14,8
	Gemcitabina/cisplatino	203	49	13,8
Sternberg y cols. (55)	HD MVAC	134	62	15,5
	MVAC	129	50	14,1
Bamias y cols. (45)	MVAC	109	54	14,2*
	Docetaxel/cisplatino	111	37	9,3
Dreicer y cols. (43)	MVAC	41	40	15,4
	Paclitaxel/carboplatino	39	28,2	13,8
Bellmunt y cols. (35)	MVAC	24	52	16
	M-CAVI	23	39	9
Petrioli y cols. (36)	MVECis	29	71	13+
	MVECcarbo	28	41	9,5+
Carteni y cols. (37)	Gemcitabina/cisplatino	56	66	12,8
	Gemcitabina/carboplatino	57	59	9,8

N: número de pacientes; RO: respuestas objetivas; S. Global: supervivencia global; \* Estadísticamente significativo.

Hasta recientemente, los dos esquemas de quimioterapia basados en cisplatino más frecuentemente utilizados para el tratamiento de los carcinomas de células transicionales de vejiga fueron MVAC (metotrexate, vinblastina, cisplatino y doxorubina) y CMV (cisplatino, methotrexate y vinblastina) (Tabla III). En 1985, Sternberg y cols. comunicaron los resultados preliminares de un estudio de fase II con el régimen MVAC, con una tasa global de respuesta del 71% en un grupo seleccionado de pacientes (28). Un segundo estudio posterior confirmó la actividad del régimen en una serie de 121 pacientes: tasa de respuesta del 72%, incluyendo remisiones completas en 36% de los pacientes (29). La toxicidad asociada fue significativa, particularmente las tasas de muerte tóxica (3%), sepsis neutropénica (25%) y mucositis (49%). El esquema CMV es una combinación mejor tolerada que parece ofrecer tasas de eficacia posiblemente comparables a aquellas reportadas con

TABLA III

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA FRECUENTEMENTE UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA

<i>MVAC (ciclo de 28 días)</i>		
Metotrexate	30 mg/m <sup>2</sup>	Días 1, 15 y 22
Vinblastina	3 mg/m <sup>2</sup>	Días 1, 15 y 22
Cisplatino	70 mg/m <sup>2</sup>	Día 2
Doxorubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	Día 2
<i>CMV (ciclo de 21 días)</i>		
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	Día 2
Metotrexate	30 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 y 8
Vinblastina	3 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 y 8
<i>Gem/cis (ciclo de 28 días)</i>		
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	70 mg/m <sup>2</sup>	Día 2
<i>Gem/cis (ciclo de 21 días)</i>		
Gemcitabina	1.200 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 y 8
Cisplatino	70 mg/m <sup>2</sup>	Día 2
<i>CGT (ciclo de 21 días)</i>		
Cisplatino	70 mg/m <sup>2</sup>	Día 1
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 y 8
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 y 8
<i>CbG (ciclo de 21 días)</i>		
Carboplatino	AUC 4,5-5	Día 1
Gemcitabina	1.000 mg/m <sup>2</sup>	Días 1 y 8
<i>CbP (ciclo de 21 días)</i>		
Carboplatino	AUC 6	Día 1
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	Día 1

MVAC (30). Desafortunadamente, en ningún momento se realizó un ensayo comparando ambos regímenes. La eficacia del régimen MVAC fue definitivamente ratificada en un estudio prospectivo aleatorizado del grupo ECOG. Este estudio con 255 pacientes mostró tasas de respuesta (39 versus 12%), de supervivencia libre de progresión (10 versus 4,3 meses) y de supervivencia global (12,5 versus 8,2 meses) significativamente superiores para los pacientes tratados con MVAC en comparación con aquellos que recibieron cisplatino en monoterapia (5). Al tiempo, un estudio del *British Medical Research Council* aleatorizó 214 pacientes a tratamiento con CMV o metotrexate-vinblastina (el mismo tratamiento sin cisplatino). Tanto la mediana de supervivencia (7 versus 4,5 meses), como las tasas de supervivencia en 1 año (29 versus 16%) fueron significativamente superiores en el brazo de CMV ( $p = 0,0065$ ) (27). El régimen CMV se asoció asimismo con mayor toxicidad, incluyendo cinco muertes tóxicas en comparación con ninguna en el brazo de MV. Un tercer estudio aleatorizado comparó los regímenes de poliquimioterapia MVAC y CISCA (cisplatino, ciclofosfámi- da, adriamicina) (31). Una vez más el régimen MVAC demostró mayor tasa de remisiones y mayor supervivencia (medianas de 11 versus 8 meses). Los estudios

mencionados establecieron que los regímenes MVAC y CMV fueran considerados, al menos por un periodo, como los tratamientos estándar de primera línea. El seguimiento a largo plazo de estas cohortes llevó a la alentadora observación que una proporción de pacientes, pequeña pero significativa ( $< 5\%$ ), permanecía libre de enfermedad (32). En este sentido cabe destacar la potencial importancia de la resección de las masas residuales post-quimioterapia en un subgrupo de pacientes inicialmente considerados portadores de tumores irresecables (33).

Diferentes grupos durante la pasada época han tratado de reducir la no despreciable toxicidad del régimen MVAC sustituyendo cisplatino por carboplatino, adriamicina por epirubicina o mitoxantrona y/o añadiendo GCSF profiláctico. Ninguno de estos regímenes alternativos ha mostrado un índice terapéutico superior al del esquema de referencia (34). Atención especial merecen los ensayos que compararon regímenes basados en carboplatino con aquellos basados en cisplatino. Tales estudios, aunque de reducido tamaño, parecen concluir en una menor tasa de respuesta y de supervivencia si el régimen incluye carboplatino (35-37). El régimen FAP (cisplatino, 5-fluorouracilo e interferón alfa-2b), desarrollado en el *MD Anderson*, tampoco ha demostrado ofrecer ventajas en relación a MVAC, y pudiera ser menos activo (38).

La disponibilidad durante la última década de tres nuevos compuestos eficaces en el cáncer transicional de vejiga, gemcitabina, paclitaxel y docetaxel, condujo a diversos investigadores a testar combinaciones de estos agentes con cisplatino, carboplatino y/o entre ellos. De estas, la combinación de cisplatino y gemcitabina ha sido la que ha consolidado más su papel en el tratamiento de primera línea del carcinoma transicional de vejiga. Así, esta combinación sinérgica ha demostrado seguridad y efectividad incluyendo tasas de remisión del 42-71% y de medianas de supervivencia de 12,5-14-5 meses, en estudios de fase II (39-41). Von der Maase y cols. compararon en un estudio aleatorizado de fase III la combinación de cisplatino-gemcitabina con el régimen MVAC en 405 pacientes con tumores T4b y/o ganglios positivos y/o metástasis a distancia (42). Con una mediana de seguimiento de 19 meses ambos regímenes mostraron similares tasas de supervivencia (mediana de 13,8 vs. 14,8 meses), tiempo a la progresión, tiempo al fallo del tratamiento y de respuestas. Tampoco observaron diferencias en calidad de vida entre ambos brazos de tratamiento, aunque el régimen de cisplatino-gemcitabina fue mejor tolerado y se asoció a menores tasas de sepsis neutropénica (1 vs. 12%,  $p < 0,001$ ), de mucositis grado III-IV (1 vs. 22%) y astenia. Aunque el estudio fue diseñado para establecer una superioridad en eficacia del régimen cisplatino-gemcitabina, y por tanto infradimensionado para establecer su no inferioridad de acuerdo a la metodología estadística estándar, la mayor parte de la comunidad científica ha interpretado estos datos como portadores de suficiente evidencia de equivalencia entre ambos regímenes, y ha adoptado el esquema gemcitabina-cisplatino como (segundo) estándar (3,17).

Los dos taxanos comercialmente disponibles también han sido evaluados en combinación con compuestos platinados. Docetaxel y paclitaxel han dado lugar a tasas de respuestas en el rango 50-72% en combinación con cisplatino (43,44). La mediana de supervivencia en estos estudios se situó en 8-13 meses. Un ensayo aleatorizado recientemente publicado con 220 pacientes mostró la superioridad de MVAC sobre docetaxel-cisplatino en términos de tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia (mediana: 14,2 versus 9,3 meses;  $p = 0,026$ ) (45). Paclitaxel ha sido estudiado combinación con carboplatino con tasas de remisión discordantes entre el 20 y 72%, y medianas de supervivencia en el rango de 9 meses. Un ensayo de fase III comparando esta combinación con MVAC fue interrumpido prematuramente debido a un bajo ritmo de reclutamiento (46,47). Un análisis preliminar de los 80 pacientes incluidos reflejó tasas de supervivencia superiores con MVAC (15,4 versus 13,8 meses), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (48). El análisis global de los resultados de los estudios de fase II y III con el régimen paclitaxel-carboplatino, incluyendo la disección de los pacientes incluidos y favorable perfil de toxicidad, nos lleva a no recomendar este esquema en pacientes candidatos a cisplatino y a reconocer, sin embargo su valor en pacientes con deterioro del estado general, insuficiencia renal o comorbilidad asociada.

#### FACTORES PRONÓSTICOS

La disponibilidad de factores pronósticos fiables pretratamiento permite una mejor definición de los objetivos terapéuticos para los diferentes grupos de riesgo y facilita la comparación de resultados entre estudios clínicos. El análisis de diferentes cohortes de la era MVAC ha identificado consistentemente las siguientes variables predictoras de supervivencia: ausencia de metástasis pulmonares, hepáticas y óseas, estado funcional adecuado (escala de Karnofsky: 80-100), niveles normales de hemoglobina e histología de carcinoma de células transicionales (32,49). Bajorin y cols. llevaron a cabo un análisis de factores pronósticos basado en determinantes clínicas de 203 pacientes tratados con MVAC en el MSKCC (49). Con una mediana de seguimiento de 40 meses, la mediana de supervivencia de la cohorte fue de 14,8 meses y la tasa de supervivencia a los 5 años de 17% (19 pacientes permanecían vivos). Los pacientes fueron divididos en tres grupos de riesgo basados en el estado funcional (80-100,  $< 80$ ) y la presencia o ausencia de enfermedad visceral (hepática o pulmonar). La tasa de supervivencia a los 5 años fue de 9, 11 y 33% de pacientes con dos, uno o ningún factor pronóstico adverso, respectivamente (Tabla IV). El análisis de factores pronósticos de los pacientes tratados con el esquema original del grupo SOGUG (paclitaxel, cisplatino y gemcitabina) confirmó la validez del *performance status* y de la presencia de metástasis viscerales como factores pronósticos para sobrevida, independientemente de otros como edad, sexo, histología, valores de hemoglobina y LDH sérica, y número de

TABLA IV

FACTORES PRONÓSTICOS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DEL MSKCC, DERIVADA DEL ANÁLISIS DE 203 PACIENTES CON ENFERMEDAD AVANZADA TRATADOS CON MVAC (51)

Factor	Nº pacientes	%	Nº vivos	Supervivencia (meses)		p
				Mediana	95% IC	
PS $\geq$ 80%, no metástasis viscerales	65	32	14	33,0	18,4-42,2	0,0001
PS $\geq$ 80%, con metástasis viscerales	53	27	3	13,4	11,7-17,8	
PS < 80%, no metástasis viscerales	36	18	2	13,6	9,4-25,9	
PS < 80%, con metástasis viscerales	45	23	0	9,3	8,0-10,7	
<i>Nº factores de riesgo</i>						
0	65	32	14	33,0	18,4-42,2	0,0001
1	89	45	5	13,4	11,9-17,6	
2	45	23	0	9,3	8,0-10,7	

metástasis (50). Los pacientes sin ningún factor de riesgo tuvieron una mediana de supervivencia de 32,8 meses, aquellos con un factor de riesgo de 18 meses, y los restantes, con dos factores de riesgo, de 10,6 meses.

Una vez establecida una clasificación pronóstica y validada y teniendo en cuenta el papel central del cisplatino en los esquemas terapéuticos de primera línea, diversos grupos propusieron estrategias investigacionales divergentes para los pacientes de bajo riesgo y adecuada función renal y aquellos con factores de riesgo y/o insuficiencia renal marcada (p. ej.  $\text{crcl} < 50 \text{ ml/min}$ ). En los primeros el objetivo es la prolongación de la supervivencia y ha de contemplarse el uso de programas de tratamiento más agresivos (p. ej. tripletes, esquemas de dosis densas, secuenciales, etc.). En los pacientes no candidatos a cisplatino el objetivo primario incluye el optimizar el perfil de eficacia-toxicidad de la quimioterapia, y debe considerarse la sustitución del compuesto platinado por análogos y/o fármacos con mecanismos de acción alternativos.

#### DESARROLLO DE TRIPLETES

Partiendo de las premisas que taxanos, gemcitabina, ifosfamida y platinos, presentan perfiles de toxicidad no totalmente superponibles y diferentes mecanismos de elección, diversos grupos de investigadores han desarrollado tripletes con estos fármacos. El grupo del MSKCC llevó a cabo un estudio con la triple combinación de ifosfamida ( $1,5 \text{ g/m}^2$  días 1 a 3), paclitaxel ( $250 \text{ mg/m}^2$  en 3 horas días 1) y cisplatino ( $70 \text{ mg/m}^2$  día 1), cada 28 días con soporte de GCSF (51). Un total de 44 pacientes fueron evaluados para respuesta y se observaron tasas de remisión global y completas del 68 y del 23%, respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 20 meses. La toxicidad fue significativa, particu-

larmente fiebre neutropénica (16% de los pacientes), insuficiencia renal (11%) y neuropatía severa (9%). El grupo SOGUG llevó a cabo un estudio fase I-II con la combinación gemcitabina, cisplatino y paclitaxel estableciendo las dosis recomendada en gemcitabina  $1.000 \text{ mg/m}^2$  en días 1 y 8, paclitaxel  $80 \text{ mg/m}^2$  en infusión de 1 hora días 1 y 8 y cisplatino  $70 \text{ mg/m}^2$  día 1, cada tres semanas (52). La evaluación de la respuesta reveló una tasa de remisión del 78% en 58 pacientes evaluables, incluyendo remisiones completas en el 28%. La mediana de supervivencia de los pacientes incluidos en la fase I del estudio fue de 24 meses, y una evaluación posterior con mayor seguimiento reveló una mediana de 15,8 meses para el total de pacientes incluidos (50). La toxicidad del régimen, particularmente hematológica, fue considerable: un paciente presentó muerte tóxica, 8 pacientes suspendieron tempranamente el tratamiento por toxicidad y un tercio de los pacientes precisaron de la administración de GCSF profiláctico. Otro estudio de fase II, llevado a cabo por Housain y cols., testó la combinación de gemcitabina ( $800 \text{ mg/m}^2$  días 1 y 8), paclitaxel ( $200 \text{ mg/m}^2$  en 3 horas día 1), y carboplatino ( $\text{AUC } 5$  día 1), cada 21 días (53). El régimen dio lugar a una tasa de remisión del 68% en 47 paciente evaluables, con una tasa de remisión completa del 32%. La mediana de supervivencia en este estudio fue de 14,7 meses. Las toxicidades más relevantes fueron neutropenia grado III-IV y trombocitopenia grado III-IV en el 73 y 43% de los pacientes, respectivamente. No se observaron muertes tóxicas. Los resultados alentadores de estos estudios han conducido a la puesta en marcha de un estudio aleatorizado de fase III comparando el triplete desarrollado por el grupo SOGUG con el doblete estándar cisplatino-gemcitabina. El reclutamiento de este estudio ha finalizado en junio 2004 ( $n = 610$  pacientes) y se espera la comunicación de los resultados para el año 2006. En este sentido un estudio reciente aleatorizado de fase II

no sugiere ventaja alguna del triplete sobre el doblete estándar (54).

#### DOSIS DENSAS Y REGÍMENES SECUENCIALES

Siguiendo las hipótesis de Simon y Norton, diversos grupos han investigado esquemas más intensivos de quimioterapia incluyendo mayor densidad de dosis y/o regímenes secuenciales. El esquema HD-MVAC, desarrollado por Sternberg y cols. utiliza los mismos fármacos que el esquema tradicional pero con dosis superiores de cisplatino y adriamicina, compuestos para los que existe cierta evidencia de relación dosis-respuesta, y se administra con una periodicidad quincenal con soporte de G-CSF. Un ensayo de fase III de la EORTC comparó ambos esquemas de tratamiento (55). Las tasas de respuesta global (72 *versus* 58%,  $p = 0,016$ ), de respuesta completa (25 *versus* 11%,  $p = 0,006$ ) y de supervivencia libre de progresión favorecieron al régimen con más altas dosis, pero las curvas de supervivencia no mostraron diferencias. Tampoco se observaron diferencias en las tasas de muertes tóxicas (3 y 4%) y toxicidad no hematológica. El brazo de MVAC estándar presentó un significativo incremento en la incidencia de neutropenia febril.

El grupo del MSKCC ha llevado a cabo una serie de estudios tempranos evaluando nuevos programas secuenciales con alta densidad de dosis. El primero de ellos incluyó la administración de 6 ciclos de adriamicina-gemcitabina cada dos semanas seguido de tres ciclos del régimen ITP. Las tasas de respuestas completas y globales tras el esquema inicial, 30 y 71%, incrementaron al 43 y 86% después de ITP (56). Estudios posteriores han evaluado programas similares en pacientes con función renal inadecuada sustituyendo el régimen TIP por carboplatino-paclitaxel (57). Los resultados preliminares de estas estrategias avalan investigaciones posteriores.

#### REGÍMENES PARA PACIENTES NO CANDIDATOS A CISPLATINO

Como hemos comentado previamente, el régimen MVAC induce respuesta en un número significativo de pacientes pero se asocia a toxicidad no despreciable, incluyendo una tasa de mortalidad en torno al 4%. La toxicidad del régimen cisplatino-gemcitabina es inferior que la del régimen MVAC, pero sin embargo no existen diferencias estadísticas en la mortalidad asociada al tratamiento. La tolerabilidad a estos esquemas se compromete particularmente en los pacientes con peor estado de salud. Aunque no disponemos de datos muy precisos, una proporción significativa de pacientes con tumores avanzados de células transicionales de vejiga no son tributarios de recibir quimioterapia basada en cisplatino. Razones para ello incluyen grados variables de deterioro de la función renal, cardiopatía concomitante, bajo PS, reserva medular inadecuada y otras comorbilidades, que se asocian frecuentemente con la edad y hábitos

tóxicos como el tabaco. Para estos pacientes se han considerado diferentes alternativas que incluyen la coadministración de agentes protectores de la nefrotoxicidad como N-acetil-cisteína, o la utilización de regímenes menos intensivos de cisplatino. Hasta el momento la alternativa más comúnmente utilizada ha sido la sustitución de cisplatino por carboplatino en diversos regímenes de poliquimioterapia (35-37). Los datos existentes de cisplatino como agente único favorecen su comparación con carboplatino en términos de actividad. El régimen MVAC ha sido comparado con el régimen MCAVI (metotrexate, carboplatino, vinblastina) y el análisis de eficacia y supervivencia favorece al régimen basado en cisplatino (35). De hecho, MCAVI fue menos tóxico pero se asoció a una tasa de respuesta inferior (39 *vs.* 52%;  $p = 0,3$ ), y la mediana de supervivencia causa específica fue de 16 meses para el régimen MVAC y de 9 para el régimen MCAVI ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, la ausencia de una antraciclina en el régimen MCAVI ponen de manifiesto que esta no fue una simple comparación de un régimen sustituyendo cisplatino por carboplatino. En este sentido una comparación más válida fue la del estudio que enfrentaba al régimen MVEC con el régimen MVEC*a*. Las tasas de respuesta en este ensayo favorecieron nuevamente al esquema basado en cisplatino (71 *vs.* 41%,  $p = 0,24$ ) (36). Recientemente un estudio aleatorizado sugirió una mayor eficacia de la combinación de gemcitabina con cisplatino que con carboplatino. En este estudio de fase II con 66 pacientes evaluables, la tasa de respuesta fue del 66% en los tratados con cisplatino-gemcitabina y del 35% en los tratados con carboplatino-gemcitabina. Ninguno de estos tres estudios fue diseñado con el poder suficiente para concluir acerca de diferencias de supervivencia entre los programas de quimioterapia basados en cisplatino o carboplatino, pero todos ellos sugieren, al igual que en otras enfermedades neoplásicas, un menoscabo en la eficacia cuando se emplea carboplatino en candidatos a cisplatino (37).

Dos estudios españoles de pequeño demostraron la factibilidad del régimen carboplatino (AUC 4,5-5 día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, cada 3 semanas) en pacientes no subsidiarios de recibir cisplatino (58, 59). Las toxicidades fueron fundamentalmente hematológicas y manejables, y las tasas de respuestas de 44-56%. En base a estos datos, los grupos EORTC y SOGUG están llevando a cabo un estudio (EORTC 30986) en el que se compara la combinación de carboplatino-gemcitabina con el régimen MCAVI en pacientes no candidatos a tratamiento con cisplatino. Otra alternativa terapéutica en investigación para este subgrupo de pacientes pudiera ser el doblete gemcitabina-oxaliplatino. Font y cols. han comunicado los resultados preliminares de un ensayo de fase II de esta combinación con una tasa de respuestas del 50% y excelente tolerabilidad (60).

Otros esquemas basados en carboplatino que han demostrado utilidad en este contexto incluyen la mencionada combinación de carboplatino-paclitaxel con tasas de remisión en el rango del 50% (47,61). La adición de metotrexate a este doblete en un estudio de fase



I-II ha dado lugar a una tasa de remisiones del 56%, incluyendo respuestas completas el 28%.

#### QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

El tratamiento sistémico óptimo tras la primera línea de quimioterapia persiste sin definir. Diversos fármacos han demostrado grados variables de actividad como agentes únicos y en combinación, pero hasta el momento ningún estudio ha demostrado (ni evaluado) una mejoría en la supervivencia o un beneficio en la paliación en comparación con el mejor tratamiento de soporte.

Entre los citotóxicos con actividad superior al 10% en este contexto como agentes únicos cabe destacar gemcitabina, docetaxel, ifosfamida, premetrexed y vinflunina. Como previamente comentado la gemcitabina ha dado tasas de remisión del 22% en pacientes previamente expuestos a quimioterapia tipo MVAC (26). Las tasas de respuesta a los taxanos parecen inferiores. Así docetaxel se asoció a una tasa de respuesta del 13% en un estudio de fase II que incluyó 30 pacientes previamente tratados con cisplatino (22). La tasa de remisión de paclitaxel administrado en régimen semanal como 2ª línea de tratamiento ha sido del 10% (20). En un estudio de fase II de ifosfamida, la tasa de remisión en este contexto fue del 20%, aunque asociada a una toxicidad significativa (11). Más recientemente dos estudios de fase II evaluando nuevos agentes han demostrado resultados esperanzadores con premetrexed y vinflunina (62,63). En un ensayo con el antifolato en el que se incluyeron 31 pacientes se observaron remisiones objetivas en el 36%. La tasa de respuesta en pacientes previamente tratados con cisplatino tras la administración de vinflunina fue del 18%. A la vista de estos datos, un estudio de Fase III actualmente en curso compara la eficacia relativa del nuevo alcaloide de la vinca con el mejor tratamiento de soporte.

La utilización del mismo régimen de quimioterapia utilizado en la primera línea en el momento de la progresión ha sido una estrategia frecuente en el pasado en aquellos pacientes con un periodo libre de progresión satisfactorio (p. ej. > 6 meses). Algunos estudios retrospectivos en la era del régimen MVAC avalan esta práctica. Por extrapolación, en el presente se prescriben frecuentemente combinaciones de cisplatino o carboplatino con gemcitabina o paclitaxel en pacientes previamente tratados con combinaciones basadas en platino. Otras combinaciones con actividad en este contexto incluyen el esquema quincenal de gemcitabina-paclitaxel, que en dos estudios han dado lugar a tasas de respuesta del 47 y 61% (64). Las combinaciones de ifosfamida con taxanos no parecen reportar ventajas en eficacia respecto a la ifosfamida como agente único (65).

#### TUMORES NO TRANSICIONALES DE VEJIGA

El valor terapéutico de la quimioterapia en los tumores no transicionales depende ampliamente de la histo-

logía. Así, la quimioterapia (asociada o no a radioterapia) es la base del tratamiento en linfomas o tumores microcíticos de asiento vesical. La respuesta al tratamiento y evolución posterior no parece ser diferente a cuando las mismas neoplasias se originan en otras vísceras. Por el contrario, el papel de la quimioterapia en el tratamiento de los adenocarcinomas vesicales es francamente incierto, y hasta el momento el aval para su utilización se basa únicamente en algunos casos clínicos aislados (66). Una mención especial merece los carcinomas epidermoides, con frecuencia asociados a una infección por el esquistosoma *hematobium*. La quimioterapia en estos pacientes tiene una eficacia moderada, incluso en el contexto adyuvante (67).

#### NUEVOS FÁRMACOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dos nuevos citotóxicos han demostrado actividad en el cáncer de vejiga avanzado: pemetrexed y vinflunina. Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) ha sido evaluado en un ensayo de fase II que incluyó 33 pacientes no previamente tratados (68). Se observaron respuestas en el 32% de los pacientes, incluyendo remisiones en diferentes lesiones viscerales (pulmonar, hepática, ósea). La toxicidad en este ensayo fue marcada, predominantemente hematológica, posiblemente debido a que no se asoció tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. Estudios en curso evalúan combinaciones del antifolato con platinos, gemcitabina o ambos como primera línea de tratamiento (69). Del mismo modo, la vinflunina está siendo testada en este contexto (63).

Otro citotóxico activo en este contexto es el oxaliplatino, análogo platinado con menor potencial nefrotóxico que el cisplatino y menos mielotóxico que el carboplatino. Un estudio reciente con oxaliplatino ha demostrado una tasa de respuesta de sólo un 6%, aunque en una población muy previamente tratada (70). Al menos dos estudios sugieren la eficacia y aceptable tolerabilidad de este compuesto en asociación con gemcitabina como primera línea de tratamiento (60,71). Un estudio multicéntrico en el Reino Unido de diseño factorial 2 x 2 compara la administración de gemcitabina con oxaliplatino o cisplatino y erlotinib o placebo.

Hasta el momento la evaluación de nuevas terapias dirigidas a dianas moleculares concretas no ha sido exhaustiva ni particularmente exitosa en el cáncer de vejiga. La vía de señalización del EGFR resultaba particularmente atractiva como diana en esta enfermedad puesto que aproximadamente el 50% de los tumores vesicales sobreexpresan este receptor (72). La estimulación del EGFR en células tumorales en cultivo induce proliferación y descenso en la tasa de apoptosis. Un estudio de gefitinib como agente único ha dado lugar a una tasa de respuesta de 3% en pacientes previamente tratados. La mediana de tiempo a la progresión en este ensayo fue de 1,7 meses (72). Recientemente, lapatinib, un inhibidor reversible de EGFR y HER-2/neu, ha dado lugar a una tasa de no progresión a la 16 semana del 14%, incluyendo 2 RP, en 59 pacientes previamente tratados (73). Diversos grupos cooperativos están llevando

a cabo estudios con regímenes de quimioterapia en combinación con inhibidores del EGFR.

La importancia de la señalización de la vía del receptor HER-2/Neu en esta enfermedad es controvertida. Aunque estudios previos sugerían tasas de expresión variables en carcinoma de vejiga, las más recientes muestran tasas de expresión marcada (+++) en un rango inferior al 20%. Este nivel de expresión pudiera aumentar en los ganglios linfáticos y metástasis en relación con los tumores primarios (74). El grupo CALGB ha intentado realizar sin éxito un estudio evaluando trastuzumab como segunda línea de tratamiento en pacientes con expresión marcada HER2. Sin embargo, la tasa de expresión fue menor del 10% imposibilitando la finalización del estudio. Recientemente Hussain y cols. han comunicado una tasa de respuesta del 70% con la combinación de carboplatino, paclitaxel, gemcitabina y trastuzumab en pacientes con sobreexpresión, amplificación génica o niveles séricos elevados de HER-2/Neu (75).

Otro foco mayor de atención en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas se basa en la identificación y modulación de los mecanismos de neo-angiogénesis. Diversas moléculas han dado lugar a resultados prometedores en modelos animales de cáncer de vejiga, incluyendo endostatina, TNP-470 y bevacizumab (76).

#### CORRESPONDENCIA:

Luis Paz-Ares  
Servicio de Oncología  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Ctra. de Andalucía, km 5,4  
28041 Madrid

#### BIBLIOGRAFÍA

- Ahmedin J, Murria T, Ward E, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Waehre H, Ous S, Klevmark B, et al. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 1993; 72: 3044-51.
- Loruso V, Silvestris N. Systemic chemotherapy for patients with advanced and metastatic bladder cancer: current status and future directions. *Ann Oncol* 2005; 16: 85-9.
- Bales GT, Kim H, Steinberg GD. Surgical therapy for locally advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 1996; 5: 603-13.
- Loehrer Sr PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-73.
- Troner M, Birch R, Omura GA, Williams S. Phase III comparison of cisplatin alone versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of bladder (urothelial) cancer: a Southeastern Cancer Study Group trial. *J Urol* 1987; 137: 660-2.
- Khandekar JD, Elson PJ, DeWys WD, Slayton RE, Harris DT. Comparative activity and toxicity of cis-diamminedichloroplatinum (DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide, and DDP in disseminated transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Clin Oncol* 1985; 3: 539-45.
- Raabe NK, Fossa SD, Paro G. Phase II study of carboplatin in locally advanced and metastatic transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1989; 64: 604-7.
- Oliver RT, England HR, Risdon RA, Blandy JP. Methotrexate in the treatment of metastatic and recurrent primary transitional cell carcinoma. *J Urol* 1984; 13: 483-5.
- Hall RR, Bloom HJ, Freeman JE, et al. Methotrexate treatment for advanced bladder cancer. *Br J Urol* 1974; 46: 431-8.
- White RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 589-93.
- Gagliano R, Levin H, El Bolkainy MN, et al. Adriamycin versus adriamycin plus cis-diamminedichloroplatinum (DDP) in advanced transitional cell bladder carcinoma. A Southwest Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 215-8.
- Fossa SD, Gudmundsen TE. Single-drug chemotherapy with 5-FU and adriamycin in metastatic bladder cancer. *Br J Urol* 1981; 53: 320-3.
- Seligman PA, Crawford ED. Treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder with continuous-infusion gallium nitrate. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1582-4.
- Steinick G, Cordon-Cardo C, Scher HI. Bladder cancer. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of the kidney*. 6th ed. Boston: Little Brown, 1993. p. 803-21.
- Blumenreich MS, Yagoda A, Natale RB, Watson RC. Phase II trial of vinblastine sulphate for metastatic urothelial tract tumors. *Cancer* 1982; 50: 435-8.
- Chester JD, Hall GD, Forster M, Protheroe AS. Systemic chemotherapy for patients with bladder cancer – current controversies and future directions. *Cancer Treatments Reviews* 2004; 30: 343-58.
- Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2264-70.
- Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997; 75: 606-7.
- Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 937-40.
- de Wit R, Kruit WH, Stoter G, et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a Phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998; 78: 1342-5.
- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1853-7.
- Dimopoulos MA, Deliveliotis C, Moulouopoulos LA, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function with single-agent docetaxel. *Urology* 1998; 52: 56-60.
- Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3441-5.
- Stadler WM, Kuzel T, Roth B, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3394-8.
- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Cooperative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1208-12.

27. Mead GM, Russell M, Clark P, et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998; 78: 1067-75.
28. Stenberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-7.
29. Stenberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64: 2448-58.
30. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1463-70.
31. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-5.
32. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2564-9.
33. Sweeney P, Millikan R, Donat M, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 2003; 169: 2113.
34. Loehrer SrPJ, Elson P, Dreicer R, et al. Escalated dosages of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 483-8.
35. Bellmunt J, Ribas A, Eres N, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1966-72.
36. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, et al. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients. A randomized phase II study. *Cancer* 1996; 77: 344-51.
37. Carteni GD, Crucitta L, Martoni E, et al. Phase II randomized trial of gemcitabine plus cisplatin (GP) and gemcitabine plus carboplatin (GC) in patients (pts) with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 384 (abstr 1543).
38. Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM, et al. Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1361-7.
39. Moore Mj, Winquist EW, Murray N, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2876-81.
40. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1921-7.
41. Cohen MH, Rothmann M. Gemcitabine and cisplatin for advanced, metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1229-31.
42. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-77.
43. García del Muro X, Marcuello E, Guma, et al. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 326-30.
44. Burch PA, Richardson RL, Cha SS, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol* 2000; 164: 1538-42.
45. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 220-8.
46. Small EJ, Lew D, Redman, et al. Southwest Oncology Group Study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional-cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol* 2002; 18: 2537-44.
47. Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, et al. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2002; 95: 1022-7.
48. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100: 1639-45.
49. 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.
50. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, et al. Pre-treatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2002; 95: 751-7.
51. Bajorin DF, McCaffrey JA, Dodd PM, et al. Ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: Final report of a phase II trial evaluating two dosing schedules. *Cancer* 2000; 88: 1671-78.
52. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 1999; 18: 3247-55.
53. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2527-33.
54. Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, et al. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep* 2005; 13: 283-7.
55. Stenberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol N° 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2638-46.
56. Maluf FC, Bajorin DF. Chemotherapy agents in transitional cell carcinoma: the old and the new. *Semin Urol Oncol* 2001; 19: 2-8.
57. Galsky MD, Mironov S, Scattergood J, et al. Phase I/II study of dose-dense sequential chemotherapy in renal impaired patients (pts) with transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abstr 4529).
58. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2212-5.
59. Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A, et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003; 97: 2180-6.
60. Font A, Esteban E, Carles J, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination: A multicenter phase II trial in unfit patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 391 (abstr 4544).
61. Johannsen M, Sachs M, Roigas J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with advanced transitional cell cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 246-51.
62. Sweeney C, Roth BJ, Kaufman DS, et al. Phase II study of pemetrexed (PEM) for second-line treatment of transitional cell cancer (TCC) of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 411 (abstr 1653).
63. Bui B, Theodore C, Culine S, et al. Preliminary results of a phase II study testing intravenous (iv) vinflunine (VFL) as second line therapy in patients with advanced transitional cell cancer (TCC) of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 391 (abstr 1571).

64. Srinivas S, Guardino AE. A nonplatinum combination in metastatic transitional cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 114-8.
65. Krege S, Rembrink V, Borgermann C, et al. Docetaxel and ifosfamide as second-line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* 2001; 165: 67-71.
66. Kawakami S, Kageyama Y, Yonese J, et al. Successful treatment of metastatic adenocarcinoma of the urachus: report of 2 cases with more than 10-year survival. *Urology* 2001; 58: 462.
67. Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. *Eur Urol* 2000; 37: 85-9.
68. Paz-Ares L, Bezares S, Taberero JM, Castellanos D, Cortes-Funes H. Review of a promising new agent-pemetrexed disodium. *Cancer* 2003; 97: 2056.
69. von der Maase J, Lehmann G, Gravis H, et al. A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine as first-line treatment for locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abstr 4592).
70. Moore MJ, Winquist E, Vokes EE, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with inoperable, locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (TCC) who have received prior chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 408 (abstr 916).
71. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990; 65: 1619.
72. Shah JB, Mckiernan. Novel therapeutics in the treatment of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 287-93.
73. Machiels JP, Wulfing C, Richel DJ, et al. A single arm, multi-center, open label phase II study of orally administered GW572016 as single-agent, second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 411 (abstr 4613).
74. Jiménez RE, Hussain M, Bianco F, et al. Her-2/neu overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic significance and comparative analysis in primary and metastatic tumors. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2440-7.
75. Hussain M, Petrylak D, Dunn D, et al. Trastuzumab (T), Paclitaxel (P), Carboplati (C), and Gemcitabine (G) in advanced HER2-positive urothelial carcinoma: Results of a multi-Center Phase II NCI Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24 (abstr 4507).
76. Inoue K, Chikazawa M, Fukata S, et al. Frequent administration of angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM 1470) at an optimal biological dose inhibits tumor growth and metastasis of human transition cell carcinoma in the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2003; 8: 2389-98.