

Este manejo conservador conlleva un alto riesgo en pacientes no respondedores a la terapia con BCG que progresan a tumor infiltrante, ya que en estos casos sólo un 70% serán rescatables mediante cirugía radical y los índices de supervivencia que alcanza la cistectomía de rescate no sobrepasa el 50%. Por tanto, la progresión a tumor infiltrante va a suponer un impacto negativo sobre la supervivencia en estos pacientes incluso si se realiza cistectomía (*¿indicación tardía?*), disminuyendo las posibilidades de tratamiento curativo<sup>3,9</sup>.

Así pues, tenemos que dentro del espectro evolutivo del tumor vesical superficial de alto riesgo, la cistectomía como tratamiento inicial es una terapia efectiva pero innecesaria en muchos casos, mientras que la cistectomía en fase infiltrante es un tratamiento necesario pero que resulta inefectivo en un gran número de pacientes. El problema estriba en identificar en qué pacientes y en qué momento debemos indicar cistectomía precoz con objeto de reducir al mínimo el riesgo del manejo conservador. Para ello, necesitamos establecer una serie de factores pronósticos, predictivos de alto riesgo de progresión, que nos permitan seleccionar un subgrupo de pacientes de mal pronóstico tributarios de cistectomía precoz en fase preinvasiva<sup>10,11</sup>.

Estos factores pronósticos a tener en cuenta a la hora de plantear cirugía radical precoz en el tumor vesical superficial de alto riesgo son los siguientes:

#### **1. Respuesta a la terapia intravesical**

Se considera el factor predictivo de progresión más importante. La tasa de progresión es significativamente más alta en no respondedores (50-70%) que en respondedores (10-20%)<sup>12,13</sup>, por tanto, el fracaso al tratamiento con BCG identifica a un grupo de pacientes con elevado índice de progresión y peor pronóstico tributarios de cistectomía precoz.

Los resultados de la cistectomía precoz tras fracaso de la terapia intravesical en fase preinvasiva se han mostrado similares a la cistectomía inmediata, con tasas de supervivencia superponibles<sup>2-14</sup>.

Muchos autores consideran que una sola tanda de 6 semanas de BCG puede ser un tratamiento subóptimo para algunos pacientes y que un segundo ciclo adicional de

y plantear cistectomía sin que suponga un riesgo para el paciente<sup>4,20,24</sup>.

Otros autores como Solsona y cols. indican que la respuesta clínica a los 3 meses del tratamiento intravesical constituye un excelente factor predictivo de progresión (73% en no respondedores) por lo que consideran la indicación de cistectomía precoz si en la evaluación a los 3 meses se constata un fracaso de la terapia con BCG<sup>25</sup>. Esta opción debe contemplarse fundamentalmente en presencia de otros factores pronósticos negativos (multifocalidad, Cis difuso o afectación de uretra prostática).

## **2. Afectación de uretra prostática**

La afectación de la uretra prostática se presenta con una elevada incidencia en el grupo de tumores vesicales superficiales de alto riesgo.

De entrada, sólo debe proponerse tratamiento conservador con BCG a pacientes con tumor limitado a la mucosa. Ante afectación ductal y, sobre todo, invasión estromal, debe indicarse cistoprostatectomía radical más uretrectomía<sup>26</sup>.

La persistencia tumoral o recidiva precoz en el epitelio prostático tras un ciclo de BCG constituye un factor de mal pronóstico ya que se asocia a un elevado índice de progresión y metástasis (70%), lo que supone un impacto negativo sobre la supervivencia. En estos casos debe contemplarse la indicación de cistectomía precoz<sup>27,28</sup>.

## **3. Multifocalidad**

Tumores de alto grado GIII T1 multifocales o extensos, Cis difuso o la asociación de ambos conllevan un pronóstico especialmente negativo dado su elevadísimo riesgo de progresión<sup>29,30</sup>. De hecho, encontramos una tasa de micro-invasión en piezas de cistectomía del 20-30%<sup>31</sup>.

Algunos autores recomiendan cistectomía inmediata en este tipo de tumores. En todo caso, la ausencia de respuesta completa a la terapia intravesical inicial en estos pacientes obliga a indicar cistectomía precoz.

## **4. Marcadores moleculares**

No hay acuerdo sobre su utilidad en la indicación terapéutica del tumor vesical superficial de alto riesgo por lo que serán necesarios más estudios que aclaren su verdadero valor como factores pronósticos. Entre los marcadores más estudiados se encuentran el

*La infiltración de la muscularis mucosa ha sido informada como factor predictivo de progresión con influencia pronóstica, lo que ha llevado a algunos autores a proponer la diferenciación del estadio T1 en dos subgrupos T1a y T1b en función del nivel de invasión en profundidad de la lámina propia<sup>35-37</sup>. Holmang y cols. aportan un índice de progresión significativamente mayor en GIII pT1b que en GIII pT1a (58% vs 36%)<sup>38</sup>.*

*Esta subclasificación presenta el problema de que la muscularis mucosa es una delgada banda de fibra muscular lisa discontinua que resulta difícilmente identificable por los patólogos en un gran número de casos.*

*Actualmente no hay consenso sobre la indicación de tratamientos más agresivos en tumores pT1b, aunque se considera que al menos requieren un seguimiento más estricto y la realización de re-RTU precoz, ya que el mayor índice de infraestadiaje en estos tumores puede explicar su mayor tasa de mortalidad.*

*En base a todo lo expuesto anteriormente resultaría el algoritmo terapéutico que se aprecia en la Fig. 1.*

*A modo de resumen concluimos que:*

*– La cistectomía radical se considera una opción terapéutica en el tumor vesical superficial de alto riesgo de progresión.*

*– Aunque la cistectomía radical de entrada es un tratamiento altamente eficaz en este tipo de tumores, el abordaje conservador mediante tratamiento intravesical permite evitar al menos un 50% de cistectomías innecesarias.*

*– La indicación principal de cistectomía en el tumor vesical superficial la constituyen aquellos casos de alto riesgo de progresión que no responden a terapia intravesical con BCG.*

*– Las pocas posibilidades de un tratamiento quirúrgico curativo en los pacientes que progresan, nos hace concluir la necesidad de identificar precozmente estos casos de alta agresividad (factores pronósticos) con el fin de no demorar un tratamiento radical eficaz en fases preinvasivas.*

*Otras indicaciones menos frecuentes de cistectomía en el tumor vesical superficial son el tratamiento de tumores extensos, recidivantes o de alto grado en vejigas no funcionales, dada la mayor dificultad para la terapia intravesical en estos casos y, en casos excepcionales, como tratamiento de los efectos adversos graves provocados por las instilaciones,*

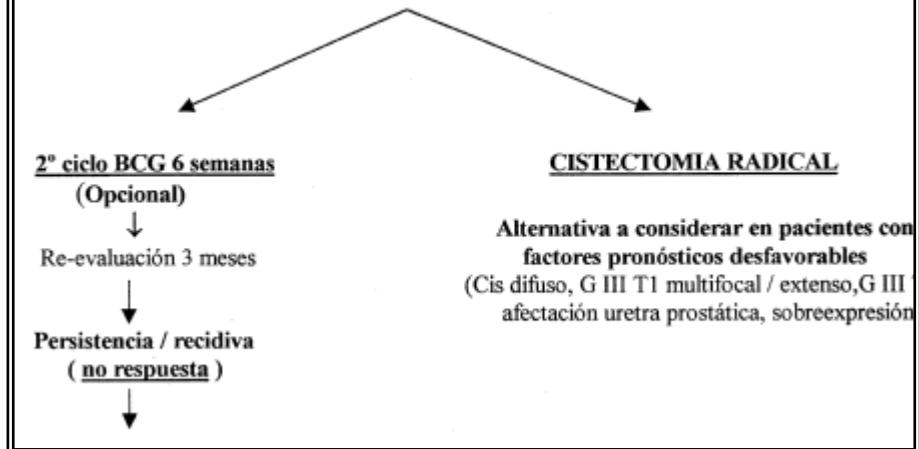


FIGURA 1

como cistitis hemorrágicas incontrolables o retracciones vesicales intensas.

#### REFERENCIAS

1. MILLÁN RODRÍGUEZ F, CHÉCHILE TONILOO G, SALVADOR BAYARRI J, PALOU J, ALGABA F, VICENTE RODRÍGUEZ J: Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000; **164**: 680-684.
2. MALKOWICZ SB, NICHOLS P, LIESKOVSKY G, BOYD SD, HUFFMAN J, SKINNER DG: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, P1s and P2). *J Urol* 1990; **144**: 641-645.
3. STOCKLE M, ALKEN P, ENGELMANN U, JACOBI GH, RIEDMILLER H, HOHENFELLNER R: Radical cystectomy. Often too late?. *Eur Urol* 1987; **13**: 361-367.
4. AMLING CL, THRASHER JB, FRAZIER HA, DODGE RK, ROBERTSON JE, PAULSON DF: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; **151**: 31-35.
5. BRACKEN RB, MC DONALD J, JOHNSON DE: Cystectomy for superficial bladder cancer. *Urology* 1981; **18**: 459.
6. HERR HW, LAUDONE VP, BADALAMENTRA et al.: *Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the*

15. SAKRODIT MI, LAMM DL: Long term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1989; **142**: 719-722.
16. KAVOUSSI LR, TORRENCE RJ, GUILLEN DP et al.: Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations on the treatment of superficial bladder tumours. *J Urol* 1988; **139**: 935-940.
17. MERZ VW, MARTH D, KRAFT R, ACKERMANN DK, ZINGG EJ, STUDER UE: Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacillus Calmette-Guérin for carcinoma *in situ* of the bladder. *Br J Urol* 1995; **75**: 180-184.
18. LAMM DL, BLUMENSTEIN BA, CRISSMAN JD et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000; **163**: 1.124-1.129.
19. RATLIFF TL, HAAF EO, CATALONA WJ: Interleukin 2 production during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; **40**: 375.
20. DE BOER EC, DE JONG WH, STEERENBERG PA et al.: Induction of urinary IL1, IL2, IL6 and TNF during intravesical immunotherapy with BCG in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1991; **33**: 306.
21. ZLOTTA AR, VAN VOOREN JP, HUYGEN K et al.: GAT is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary?. *Eur Urol* 2000; **37**: 470-477.
22. CATALONA WJ, HUDSON MA, GUILLEN DP et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; **137**: 220-224.
23. HERR HW: Progression of stage T1 bladder tumours after intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 1991; **145**: 40.
24. DALBAGNI G, RECHTSCHAFFEN T, HERR HW: Is transurethral biopsy of the bladder necessary after 3 months to evaluate response to bacillus Calmette-Guérin therapy?. *J Urol* 1999; **162**: 708-709.
25. SOLSONA E, IBORRA I, DUMONT R, RUBIO BRIONES J, CASANOVA J, ALMENAR S: The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; **164**: 685-689.
26. HARDEMAN SW, PERRY A, SOLOWAY MS: Transitional cell carcinoma of the prostate following intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1988; **140**: 289-292.
27. SOLSONA E, IBORRA I, RICÓS JV, MONROS JL, CASANOVA JL, ALMENAR S: The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumours. *J Urol* 1995; **154**: 1.710-1.713.
28. BRETTON PR, HERR HW, WITHMORE WF: Intravesical bacillus Calmette-Guérin for *in situ* transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J Urol* 1989; **141**: 853-856.
29. VICENTE J, LAGUNA P, DUARTE D, ALGABA F, CHÉCHILE G: Carcinoma *in situ* as a prognostic factor for G3 pT1 bladder tumours. *Br J Urol* 1991; **68**: 380-382.

