



PATOLOGIA NEOPLÁSICA DEL UROTELIO

F. RODRÍGUEZ-RUBIO VIDAL, S. GARRIDO INSUA,
F.I. RODRÍGUEZ-RUBIO CORTADELLAS, J.L. NOGUEIRA MARCH*

*Servicio de Urología. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz.
Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Xeral-Cíes. Vigo. Pontevedra.

PALABRAS CLAVE:
Neoplasia urotelial. Revisiones sistemáticas. Meta-análisis.

KEY WORDS:
Urothelial neoplasia. Systematic review. Meta-analysis.

Actas Urol Esp. 26 (10): 763-770, 2002

RESUMEN

Los tumores vesicales ocupan una parte importante de nuestra actividad. En esta revisión, reconociendo la imposibilidad de ser completa, vamos a repasar algunos de los puntos más controvertidos y de más actualidad y aquella información que surge de las revisiones sistemáticas y de meta-análisis.

ABSTRACT

Bladder cancer is one of the most common diseases treated by urologists. In this article, we will try to review some of the controversies and all the available data which come from the systematic review and meta-analysis.

La incidencia creciente y la naturaleza recidivante son dos de las características de las neoplasias uroteliales (95% localizadas en vejiga), que representan como grupo, uno de los tumores con mayor prevalencia en la actualidad. En Estados Unidos es el cuarto tumor en frecuencia en el varón y el octavo en la mujer. En España, sólo en la provincia de Cádiz el número de fallecimientos por este tumor durante el periodo entre 1978-1992 fue de 1.034^{1,2}.

En esta revisión se dirigirá tanto a los conocimientos establecidos que dictan nuestra realidad clínica diaria, como a aquellos puntos controvertidos con especial atención a los datos de revisiones sistemáticas y meta-análisis. También se repasarán los aspectos moleculares y genéticos que nos están ayudando a comprender el comportamiento biológico de estos tumores.

PATOGENESIS

El cáncer vesical fue uno de los primeros tumores que se consiguió asociar con factores de riesgo ambientales. Las aminas aromáticas, el tabaco, los hidrocarburos de la contaminación, los tratamientos con ciclofosfamida o fenacetina y las infecciones crónicas, entre otros, han sido implicadas como factores de riesgo en el desarrollo de cáncer vesical^{3,4}. Sin embargo, estos carcinógenos clásicamente implicados en el desarrollo de cáncer no han estado suficientemente documentados, y por ello artículos de revisión sobre la influencia del tabaco (causante más perseguido) encuentran que no existen pruebas definitivas en la literatura, como para informar a los pacientes de que dejando de fumar pueden cambiar favorablemente el curso de la enfermedad⁵. Recientemente, se ha publicado un meta-análisis sobre la incidencia

de tumor de vejiga entre los trabajadores de industrias químicas encontraron un ligero a moderado incremento de esta incidencia⁶.

Probablemente estos carcinógenos, a través de la orina, contactan con el urotelio, entran en las células uroteliales y producen mutación en el ADN.

Las mutaciones en el cromosoma 9 se han asociado con diátesis proliferativa. Aquellos tumores que sólo presentan este cambio cromosómico tienen poca tendencia al comportamiento agresivo⁷. En contraste, defectos en el cromosoma 3, 11 y 17 se asocian con una fuerte tendencia a la progresión. Se han identificado defectos en el cromosoma 17 asociados a un aumento de expresión del p53 y anomalías en la expresión del gen del retinoblastoma (Rb), que se cree que representa la pérdida de los mecanismos normales de supresión de varios puntos control del ciclo celular en células cancerígenas, que han asumido una capacidad de comportamiento más agresivo y potencialmente metastásico⁸⁻¹⁰.

El posible papel de los factores enzimáticos del huésped en detoxificar o producir actividad carcinogénica está siendo estudiado asociado al significado de las exposiciones ambientales en el desarrollo del cáncer de vejiga. Por ejemplo, la acetilación de los agentes carcinogénicos puede inactivarlos, por lo que se ha sugerido que los individuos que son acetiladores lentos tendrían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de vejiga que aquellos que son acetiladores rápidos. De la misma forma, el sistema del citocromo p450 y las anomalías en la enzima glutation-S transferasa, se han implicado en la modulación de agentes carcinogénicos y la carcinogénesis urotelial^{11,12}.

Todos estos datos demuestran la importancia potencial de los marcadores moleculares. Aunque, gracias a ellos, se han realizado avances sustanciales en la comprensión de la biología molecular, se precisa más investigación antes de que estos marcadores se usen en la clínica diaria y nos ayuden a predecir el curso de la enfermedad. En un meta-análisis de 43 ensayos (3.764 pacientes) se evaluó la asociación de la anomalía en el p53 y el pronóstico en el tumor de vejiga. La conclusión fue la necesidad de estandarización ya que encontraron diferencias en la técnica, elección del anticuerpo, puntos de corte, diseño y selección de

pacientes. Recuerdan la pérdida de tiempo y dinero que supondrían nuevos estudios de tipo retrospectivos en relación con el p53¹³.

Sigue siendo un reto descubrir la asociación entre los distintos defectos genéticos, la exposición a agentes carcinogénicos específicos de urotelio y la identificación de predisposiciones genéticas particulares para el desarrollo de una enfermedad neoplásica concreta. El conocimiento de tal asociación será al fin lo que permitirá aconsejar a pacientes que pueden tener un riesgo particular en el desarrollo de cáncer agresivo si se exponen a determinadas sustancias y tiene lugar la transformación neoplásica.

FORMAS DE CÁNCER VESICAL

Las diferentes formas del cáncer de urotelio pueden reflejar distintas hipotéticas vías de desarrollo tumoral. La hiperplasia en ausencia de displasia puede conducir a tumores papilares superficiales de bajo grado confinados a la mucosa y sin potencial maligno. La multifocalidad tumoral y su rápida recurrencia pueden implicar el desarrollo de hiperplasia atípica en zonas extensas, pero no implica mayor actividad de malignidad.

La asociación simultánea de hiperplasia y displasia puede producir lesiones papilares de alto grado con una gran tendencia a invadir la lámina propia (invasión papilar) y posiblemente a penetrar las estructuras linfáticas y vasculares. Son lesiones con alto potencial maligno, conllevando diferentes anomalías cromosómicas

La displasia aislada como única vía histopatológica de transformación neoplásica puede aparecer clínicamente como tumor plano de alto grado, como carcinoma in situ. Tales lesiones pueden tener la capacidad bioquímica de invadir la lámina propia en forma de invasión tumoral sólida o nodular y después el músculo, linfáticos y estructuras vasculares. Estos tipos de carcinomas suelen ser clínicamente silentes, por lo que es frecuente que se manifiesten ya en estadio infiltrante.

El papel de la neoangiogénesis, de los factores de crecimiento y de diversos inhibidores biológicos en la generación de estos tumores está todavía por definir. Sin embargo podría determinarse el curso último de estos cánceres por los acontecimientos iniciales de la transformación neoplásica y si están o no determinadas las características

bioquímicas que permitirán la invasión y metástasis desde el inicio. Los distintos mecanismos de desarrollo de estos tumores así como la naturaleza temporal de su curso constituyen preguntas muy importantes pero todavía sin resolver.

ESTADIAJE

El estadiaje, como en otros tumores, intenta reflejar distintos pronósticos y lo habitual es que la clasificación TNM (afectación de la pared vesical, situación de ganglios/metástasis) se combine con el grado histológico.

En la última edición del sistema de clasificación de la WHO/AJCC se ha modificado la codificación de los tumores infiltrantes de vejiga. El estadio T2 comprende aquellos tumores vesicales que invaden la muscular propia en su zona más externa (T2a) o en la mitad más profunda (T2b), mientras que los cánceres T3 son tumores que han penetrado a través de la muscular propia hasta el tejido perivesical invadiéndolo microscópicamente (T3a) ó extensamente (T3b)¹⁴.

Sin embargo, esta clasificación sigue siendo limitada para identificar aquellos tumores, dentro de los de mal pronóstico, que tengan mejores expectativas de supervivencia y viceversa, aquellos que se beneficiarían de una actitud más agresiva porque tienen un elevado potencial de malignidad. Sabemos que a veces tenemos actitudes conservadoras y los pacientes progresan cuando ya es tarde y otras veces puede que sobretratemos con gran afectación de la calidad de vida.

Un ejemplo de controversia en el estadiaje es la posibilidad de que dentro de los T1 tengamos pacientes con distintos pronóstico dependiendo de la afectación de la muscularis mucosa¹⁵⁻¹⁸. Estas distinciones no han sido formalmente añadidas al sistema de clasificación.

La afectación de la próstata es considerada globalmente T4a y sabemos que no es lo mismo la afectación de la uretra/ductus prostáticos en el contexto de un tumor superficial que la afectación del estroma prostático como extensión de un tumor músculo-infiltrante¹⁹.

La Clínica Mayo revisó una cohorte de 64 pT2 que tenían seguimiento muy largo tras la cistectomía. En el estudio multivariado observaron que la subclasiación T2a/T2b no tenía valor pronóstico pero sí lo tenía el tamaño (más fácil de

medir), siendo predictor de desarrollo de metástasis y de supervivencia cáncer específica²⁰. El tamaño del tumor no se considera en el sistema de estadiaje.

Otro punto de controversia es que a pesar de estar bien definidos los criterios anatomo-patológicos, existe una variabilidad interobservador importante al determinar el grado y estadio tumoral. Se ha comunicado la reclasificación a menor o mayor grado o estadio en un 30-40% de las muestras estudiadas²¹. Esto lleva a plantearse si no fuese deseable que los especímenes fuesen revisados por al menos dos patólogos independientes antes de decidir tratamientos agresivos²².

Por último, una de las posibles mejoras en el estadiaje podría ser la incorporación a este de marcadores moleculares que demuestren su influencia pronóstico con independencia del resto de variables. Por ejemplo, el uso del p53 como marcador es un hecho corriente en el diseño de protocolos y tales protocolos marcador-guía al final pueden validar determinados marcadores para su incorporación al esquema de estadiaje.

TRATAMIENTO DE TUMORES VESICALES SUPERFICIALES (Ta-T1-CIS)

Hay un triple objetivo en este tipo de tumores: reducir el número de recurrencias con la morbilidad asociada; prevenir la progresión y la necesidad de cistectomía y por último reducir el riesgo de muerte por cáncer.

Algunas afirmaciones consiguen un alto grado de acuerdo:

El tratamiento estándar del cáncer de vejiga estadio Ta y T1 es la resección transuretral (RTU), que en algunos pacientes supone la curación.

La supervivencia global a 3 y 5 años es del 80% y 70% respectivamente en el caso de los T1 y algo mejor en los Ta²³.

La tasa de recurrencia es alta, 60-70% a los 5 años.

Sin embargo existen muchos aspectos en constante controversia.

¿Qué pacientes precisan tratamiento complementario a la RTU?

Los candidatos a tratamiento adyuvante (terapia intravesical) obviamente deberían ser aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de recidiva y de progresión. Los factores que pueden predecir el

potencial más agresivo en los tumores no invasivos de urotelio son grado, estadio y presencia de CIS como los más aceptados y habitualmente usados en protocolos y en la clínica diaria. Otros más cuestionados son el tamaño, la multifocalidad, la frecuencia de recurrencia, la invasión linfática, la ploidía²⁴, los marcadores cromosómicos, la expresión del antígeno Lewis^{x25}, expresión de EGFR²⁶, expresión de p53²⁷ y pérdida de expresión de la proteína Rb²⁸.

Aunque no es frecuente, la terapia intravesical también puede ser útil en el tratamiento de tumores que no se puedan resecar completamente por ser muy numerosos o por ser demasiado grandes y en tumores inaccesibles a la resección.

¿Cuál es la mejor adyuvancia?

Se han empleado muchos agentes para tratar y prevenir la recurrencia y progresión de los carcinomas transicionales: tiotepa, mitomicina C, epirubicina, doxorubicina, etoglucido, tetrahidropiranil-doxorubicina, interferón alfa valruvicina...²⁹⁻³⁴. Los resultados de la mayor parte de los estudios muestran un beneficio de la quimioterapia adyuvante, reduciendo la recurrencia tumoral en los dos o tres primeros años, pero no parece disminuir la recidiva a largo plazo ni la progresión o mortalidad de la enfermedad³⁵⁻³⁷. En un metaanálisis de 8 ensayos clínicos (1.609 pacientes) encuentran una disminución de las recurrencias, cuando se le suma a la RTU la quimioterapia intravesical y la recurrencia a 3 años se reduce en un 70%³⁸. Los ensayos con thiotepla, VM-26, doxorubicina, epirubicina, mitomicina de la EORTC y MRC (6 ensayos y 3.441 pacientes) fueron evaluados y encontraron que a pesar de prolongar la supervivencia libre de recidiva, esta terapia adyuvante no parece influir en la evolución del estadio Ta/T1³⁹.

La BCG continúa siendo el agente más efectivo contra el carcinoma vesical superficial^{40,41}. La literatura indica una respuesta completa (RC) del 38% con Tiotepa, 33% con Adriamicina, 48% con Mitomicina C y 71% con BCG. La BCG parece ser especialmente efectiva contra el CIS (82% de RC frente al 58% de RC en tumores papilares). La BCG además consigue RC en más del 50% de los pacientes con fallo previo con Tiotepa o Mitomicina C⁴². En los trabajos con largo seguimiento se ha demostrado que la inmunoterapia

consigue protección prolongada contra la recidiva, además de posible reducción de la progresión y mortalidad⁴³⁻⁴⁵. No se ha demostrado que haya diferencias de efectividad entre las diversas cepas. La revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, demostró que en los pacientes de riesgo moderado y alto la inmunoterapia con BCG aporta claro beneficio en el retraso de la recidiva⁴⁶.

Sin embargo el grupo de Nimega encuentra que el perfil de efectos secundarios es desfavorable a la BCG y ante estudios de igual efectividad entre los tumores de bajo riesgo (quimioterapia vs BCG), no la recomiendan en pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio como primera opción adyuvante^{47,48}. Por otro lado, Solsóna encontró que la mitomicina C inmediatamente tras la resección puede ser de utilidad en tumores de bajo riesgo con probada reducción de la recurrencia temprana⁴⁹.

¿Cuándo debemos realizar la cistectomía en el tumor vesical superficial?

Es una de las decisiones más difíciles en el contexto de los tumores sin invasión de la muscular propia por 2 razones: por pasar de un tratamiento conservador de poca alteración de calidad de vida a otro más agresivo y por la escasez de evidencia para saber con exactitud a qué pacientes y cuando. En la actualidad esta decisión debe ser individualizada y se debe valorar las posibilidades de progresión local o a distancia. Los tumores muy recidivantes a pesar de tratamiento adecuado y los de alto grado y CIS resistentes a BCG deben ser considerados para cistectomía^{50,51}.

¿Cómo tratar los tumores superficiales de alto riesgo?

El tratamiento de los tumores de alto riesgo sigue siendo todavía controvertido. Las opciones oscilan entre la preservación vesical^{52,53} hasta la cistectomía (cistectomía oportuna) debido a que la progresión a tumor invasivo se eleva en este caso hasta el 50%^{54,55} y el riesgo de muerte por cáncer de vejiga está en torno al 33%⁵⁶.

Pansadoro en 81 pacientes T1G3 tratados con BCG en esquema de mantenimiento, con media de seguimiento de 76 meses, sólo realiza cistectomía en el 8% y la muerte por enfermedad ocurrió sólo en el 6%. Por lo tanto para ellos la cistectomía no debe ser el tratamiento de elección inicial. Davis presentó una serie de 98 tumores vesicales de alto riesgo tratados con BCG (no-régimen

de mantenimiento) y con seguimiento mínimo de 10 años con 27% de progresión, 26% de cistectomía diferidas, y sólo 13% de muertes por tumor. La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue de 85%, por lo que apuestan por esta estrategia de preservación vesical⁵⁷.

De algunos estudios extensos de seguimiento largo realizados sobre carcinomas T1 GIII, parece poderse deducir que la quimio e inmunoterapia intravesical no previenen la progresión tumoral y aportan escaso beneficio sobre la recurrencia, y cuando existe el primer fallo del tratamiento endovesical se debe proceder a la cistectomía sin demora^{39,58}.

TRATAMIENTO DE INVASIÓN MUSCULAR

Sólo el 10-15% de los tumores superficiales de urotelio progresarán a carcinoma músculo invasivo. En contraste, el 80% de los carcinomas infiltrantes se diagnostican ya de inicio en este estadio, sin que exista historia previa de Ta, T1 ni CIS. La cistectomía radical y linfadenectomía pélvica se considera el tratamiento de elección para el cáncer de vejiga invasivo, siendo superior a la radioterapia o la cirugía conservadora para el control local del tumor y tasa de remisión⁵⁹. Recientemente se ha comparado por la Colaboración Cochrane la cistectomía frente a la radioterapia en base a la supervivencia global observándose una ventaja para la cirugía a 3 y 5 años⁶⁰. También se han revisado aquellos ensayos que valoran la utilidad de la radioterapia preoperatoria (5 ensayos y 796 pacientes) y no existen datos para apoyar la radioterapia preoperatoria ya que este brazo de tratamiento obtiene la misma supervivencia a 3 y 5 años que la cistectomía sola⁶¹.

La supervivencia con cirugía para estadios pT1, pT2, pT3 y pT4 sin adenopatías es del 80%, 75%, 44% y 36% respectivamente. La supervivencia a 5 años cuando existe afectación ganglionar oscila entre el 5 y 33%⁶². La cistectomía conlleva algún tipo de derivación urinaria que ha sido recientemente expuestas en esta revista⁶³.

Opciones de conservación vesical

Se han contemplado tratamientos aislados o combinados de quimioterapia, radioterapia o resección transuretral.

La RTU agresiva se ha planteado como opción de conservación vesical por la eliminación de todo el tumor endoscópicamente visible y mediante nueva resección selecciona aquellos T2 de mejor pronóstico. Las tasas de supervivencia a 5 años en pacientes con tumor T2 seleccionados tratados únicamente mediante RTU varía entre 57-83% con un 65-73% de preservación de vejiga, y un 47-70 % de recidivas^{64,65}. La RTU sola puede ser por tanto una opción terapéutica en aquellas lesiones únicas, papilares, mínimamente invasivas que no sean de alto grado y resecables en su totalidad, siendo imprescindible un control estricto con cistoscopia, citología, biopsia de vejiga, palpación bimanual y RTU profunda de la zona tumoral a las 4-6 semanas.

El valor exacto de la radioterapia como monoterapia ha sido siempre difícil de evaluar tanto por la variación en técnicas como en la selección de pacientes. La supervivencia a 5 años es 27-59% en T2; 10-38% en T3 y 0-16% en T4. Entre la morbilidad destaca un 50-75% de síntomas intestinales y urinarios. El esquema estándar de tratamiento son 60-66Gy en un campo que cubre tumor y resto de vejiga. La radiación de cadena iliaca es controvertida. La técnica hiperfraccionada con incremento de la dosis puede que tenga ventajas sobre la estándar⁶⁶. La suma de quimioterapia ha mejorado la supervivencia de estos pacientes⁶⁷.

Por los pobres resultados de la radioterapia sola se han desarrollado tratamientos combinados para preservar mayor número de vejigas como la terapia trimodal (RTU agresiva + quimioterapia con cisplatino + radioterapia). Dentro de este tipo de protocolo hay una evaluación cistoscópica y si no se constata una respuesta completa se indica la cistectomía de rescate. Kim y Steinberg⁶⁸ han comunicado con este tratamiento una supervivencia global a 5 años entre 48-63% y una conservación de vejiga entre 36-43%. La supervivencia es comparable con las series de cistectomía inmediata⁶⁹ pero recuerdan que este tratamiento multimodal no está exento de morbilidad-mortalidad y que la cistectomía de rescate se realiza en 34-45%. El Memorial Solan-Kettering Cancer Center con esta modalidad de tratamiento consigue la preservación vesical entre 25-50% y no lo recomiendan en las lesiones más profundas T3b y

T4. Aunque no es el tratamiento estándar debe ser ofertado como la mejor opción de conservar la propia vejiga⁷⁰.

Cuando se ha revisado lo publicado sobre la preservación vesical se encuentran algunos puntos de gran consenso como: que el objetivo primario es la supervivencia, la preservación vesical en beneficio de la calidad de vida es un objetivo secundario; sólo una proporción pequeña y seleccionada de cáncer vesical infiltrante pueden ser curadas con RTU sola o con cistectomía parcial sola; la quimioterapia sistémica como monoterapia es inadecuada y no se debe recomendar; la suma de quimioterapia con cisplatino al tratamiento con radiación o cistectomía parcial parece que ayuda al control local; el retraso de la cistectomía en los programas de conservación parece que no repercute en la supervivencia⁷¹.

Quimioterápicos clásicos

Los agentes más usados en el tumor de vejiga han sido cisplatino, metotrexate, vinblastina, mitomicina y doxurubicina^{72,73}. La combinación más usada ha sido MVAC (metotrexate-vinblastina-adriamicina-cisplatino) desarrollado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center con 60-70% de respuestas completas⁷⁴. Esta combinación fue la primera que demostró un beneficio en la supervivencia frente a un único agente (8 meses para cisplatino vs. 12 meses para MVAC)⁷⁵, aunque la mayoría de los pacientes habían muerto a los 5 años en ambos casos.

Por ello, en los 80 el MVAC se convirtió en el tratamiento sistémico estándar con respuesta objetiva que oscila según las series entre 40-70% pero con supervivencias medias de aproximadamente un año.

Recientemente ha aparecido en las revisiones Cochrane un meta-análisis de 4 ensayos (479 pacientes) en donde se concluye que no existe suficiente información sobre si la quimioterapia con cisplatino de forma neoadyuvante pudiese mejorar la supervivencia⁷⁶.

Nuevos agentes

Con la intención de aumentar la supervivencia y disminuir la toxicidad se están ensayando agentes como ifosfamida⁷⁷, paclitaxel⁷⁸, docetaxel⁷⁹ y gencitabina⁸⁰⁻⁸².

Se publican y comunican combinaciones muy variadas que han incorporado especialmente taxanos y gencitabina a los agentes más consolidados. Estudios fase I y II han mostrado eficacia antitumoral y distintos perfiles de toxicidad como gencitabina-paclitaxel-cisplatino; gencitabina-paclitaxel-carboplatino; ifosfamida-paclitaxel-cisplatino. Recientemente, la combinación gencitabina con cisplatino (GC) se ha comparado con MVAC en 405 pacientes con una respuesta similar en ambos grupos (49% vs. 46%) pero el perfil de seguridad y de efectos secundarios es mucho mejor a favor de la primera combinación. Por ello, los autores proponen la combinación GC como estándar en el tratamiento del tumor de vejiga localmente avanzado y metastásico⁸³.

REFERENCIAS

1. ESCOLAR A.: Atlas de Cáncer de la Provincia de Cádiz 1975-1979. Informe técnico nº 8. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla 1989.
2. CAYUELA A.: Atlas de Cáncer en Andalucía. Estudios de mortalidad. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla 1993.
3. MILLER AB.: The etiology of bladder cancer from epidemiological viewpoint. *Cancer Res* 1977; **37**: 2.939-2.942.
4. MORRISON AS.: Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984; **11**: 557-566.
5. AVEYARD P, ADAB P, CHENG KK et al.: Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 2002; **90**: 228-239.
6. GREENBERG RS, MANDEL JS, PASTIDES H et al.: A meta-analysis of cohort studies describing mortality and cancer incidence among chemical workers in the United States and western Europe. *Epidemiology* 2001; **12**: 602-603.
7. SANDBERG AA, BERGER CS.: Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 1994; **151**: 545-560.
8. ESRIG D, ELMAJIAN D, GROSHEN S et al.: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; **334**: 1.259-1.264.
9. SARKIS AS, DALBAGNI G, CORDON-CARDO C et al.: Nuclear overexpression of p53 protein in transicional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 53-59.
10. LOGOTHETIS CJ, XU HJ, RO JY et al.: Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; **84**: 1.256-1.261.
11. JOHNS LE, HOULSTON RS.: N-acetyl transferase-2 and bladder cancer risk: a meta analysis. *Environ Mol Mutagen* 2000; **36**: 221-227.
12. ENGEL P, AUTRUP H, BELL DA et al.: Pooled analysis and meta-analysis of glutathione s- transferasa M1 and bladder cancer: a huge review. *Am J Epidemiol* 2002; **156**: 492.
13. SCHMITZ-DRAGER BJ, GOEBELL PJ, ELBERT T et al.: p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists? *Eur Urol* 2000; **38**: 691-699.

14. Urinary bladder, in AJCC Cancer Staging Manual. Fleming ID, Editors 1997, Lippincott-Raven: Philadelphia, p241-243.
15. HASUI Y, OSADA Y, KITADA S et al.: Significance of the invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology* 1994; **43**: 782-786.
16. BERNARDINI S, BILLEREY C, MARTÍN M et al.: The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma. *J Urol* 2001; **165**: 42-46.
17. CHENG L, WEAVER AL, NEUMANN RM et al.: Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. *Cancer* 1999; **86**: 1.035-1.043.
18. ANGULO JC, LÓPEZ JI, GRIGNON DJ et al.: The muscularis mucosae distinguishes two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology* 1995; **45**: 47-53.
19. ESRIG D.: Transicional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996; **156**: 1.071-1.076.
20. CHENG L, NEUMANN RM, SCHERER BG et al.: Tumor size predicts the survival of patients with pathological stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. *Cancer* 1999; **85**: 2.638-2.647.
21. TOSINI I, WAGNER U, SAUTER C et al.: Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; **85**: 48-53.
22. VAN DER MEIJDEN A, SYLVESTER R, COLLETTE L et al.: The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol* 2000; **164**: 1.533-1.537.
23. WILLIAMS JL, HAMMONDS JC, SAUNDERS N.: T1 bladder tumours. *Br J Urol* 1977; **49**: 663-668.
24. WIJKSTROM H, TRIBUKAIT B.: Deoxyribonucleic acid flow cytometry in predicting response to radical radiotherapy of bladder cancer. *J Urol* 1990; **144**: 646-647.
25. GOLIJANIN D, SHERMAN Y, SHAPIRO A et al.: detection of bladder tumors by immunostaining of the Lewis^x antigen in cells from voided urine. *Urology* 1995; **46**: 173-177.
26. MELLON K, WRIGHT C, KELLY P et al.: Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol* 1995; **153**: 919-921.
27. THOMAS DJ, ROBINSON MC, CHARLTON R et al.: p53 expression ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1994; **73**: 533-536.
28. CORDÓN-CARDO C, WARTINGER D, PETRYLAK D et al.: Altered expression of the retinoblastoma gene product: Prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; **84**: 1.251-1.255.
29. HENRY NM, KOONTZ WW, BARTON B et al.: Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patients with Ta, T1 and TIS transitional cell carcinoma of the bladder: a phase III prospective randomised study. *J Urol* 1988; **140**: 1.390-1.393.
30. CLIFF A, HEATHERWICK B, SCOBLE J et al.: Dilution of intravesical mitomycin without pre-treatment fasting with fasting and with desmopressin. *J Urol* 1999; **161** (2): 170 abstract 656.
31. OKAMURA K, ONO Y, KINUKAWA T et al.: Randomized study of single early instillation of tetrahydropyranyl-adriamycin for single superficial bladder cancer. *J Urol* 1999; **161** (2): 171 abstract 657.
32. BELLDEGRUN AS, FRANKLIN JR, O'DONNELL MA et al.: Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol* 1998; **159**: 1.793-1.801.
33. VAN DER MEIJDEN AP, BRAUSI M, ZAMBON V et al.: Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001; **166**: 476-481.
34. BAHNSEN R, BROSMAN S, DALKIN B et al.: Effectiveness of valrubicin in patients with BCG refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1999; **161** (2): 171 abstract 660.
35. HERR HW.: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-years out-come. *Br J Urol* 1997; **80**: 762-765.
36. KREGE S, GIANI G, MEYER R et al.: A randomised multi-center trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996; **156**: 962-966.
37. LAMM DL, RIGGS DR, TRAYNELIS CL et al.: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial TCC of the bladder. *J Urol* 1995; **153**: 1.444-1.450.
38. HUNCHAREK M, MCGARRY R, KUPELNICK B.: Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; **21**: 765-769.
39. PAWISKI A, SYLVESTER R, KURTH KH et al.: A combined analysis of European organization for research and treatment of cancer, and medical research council randomised clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; **156**: 1.934-1.941.
40. KUTH KH, BOUFFIOUX C, SYLVESTER R et al.: Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. The EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 2000; **37 Suppl 3**: 1-9. Review.
41. JAKSE G, HALL R, BONO A et al.: Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol* 2001; **40** (2): 144-150.
42. LAMM DL, TORTI FM.: Bladder cancer, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; **46** (2): 93-112.
43. LAMM DL.: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; **19**: 573-580.
44. LAMM DL, BLUMENSTEIN BA, CRISSMAN JD et al.: Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder a randomised South West Oncology Group study. *J Urol* 2000; **163**: 1.124-1.129.
45. PATARD J, RODRÍGUEZ A, LERAY E et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours. *Eur Urol* 2002; **41**: 635-642.
46. SHELLEY MD, COURT JB, KYNASTON H, WILT TJ, FISH RG, MASON M.: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
47. WITJES WP, WITJES JA, OSTERHOF GO et al.: Update on the Dutch Cooperative Trial: mitomycin versus bacillus Calmette Guerin-Tice versus bacillus Calmette Guerin RIVM in the treatment of patients with pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Sem Urol Oncol* 1996; **14**: 10-16.
48. MURGAN WA, WITJES JA.: Bacille Calmette-Guerin in superficial transicional cell carcinoma. *Brit J Urol* 1998; **82**: 213-228.

49. SOLSONA E, IBORRA I, RICÓS JV et al.: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. *J Urol* 1999; **161**: 1.120-1.123.
50. ESRIG D, FREEMAN JA, STEIN JP et al.: Early cystectomy for clinical stage T1 transicional cell carcinoma of the bladder. *Sem Urol Oncol* 1997; **15**: 154-160.
51. COOKSON MS, HERR HW, ZHANG ZF et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; **158**: 62-67.
52. ZUNGRI E, MARTÍNEZ L, DA SILVA EA et al.: T1 GIII bladder cancer. Management with transurethral resection only. *Eur Urol* 1999; **36**: 380-384.
53. PANSADORO V, EMILIOZZI P, DE PAULA F et al.: Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology* 2002; **59**: 227-231.
54. THRASHER JB, CRAWFORD ED.: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; **149**: 957-972.
55. HENEY NM, AHMED S, FLANAGAN MJ et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; **130**: 1.083-1.086.
56. COOKSON S, HERR HW, ZHANG ZF et al.: The treated natural history of high-risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; **158**: 62-67.
57. DAVIS JW, SHETH SI, DOVIAK MJ et al.: Superficial bladder carcinoma treated with bacille Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with a minimum 10 year followup. *J Urol* 2002; **167**: 494-500.
58. KREGE S, GIANI G, MEYER R et al.: Participating clinics: a randomised multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996; **156**: 962-966.
59. MONTIE JE: Against bladder sparing surgery. *J Urol* 1999; **162**: 452-457.
60. SHELLEY MD, BARBER J, WILT T et al.: Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **(1)**: CD 002079. Review.
61. HUNCHAREK M, MUSCAT J, GESCHWIND JT et al.: Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of meta-analysis. *Anticancer Research* 1998; **18**: 1.931-1.934.
62. EVANS CP AND SWANSON DA.: What to do if the lymph nodes are positive. *Sem Urol Oncol* 1996; **14**: 96-102.
63. GARCÍA DE JALÓN A, SANCHO C, TRIVEZ MA et al.: Derivaciones urinarias y ampliaciones vesicales. *Actas Urol Esp* 2002; **26**: 467-480.
64. SOLSONA E, IBORRA I, RICÓS JV et al.: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long term follow-up of a prospective study. *J Urol* 1998; **159**: 95-99.
65. HERR HW.: Transurethral resection of mucle-invasive bladder cancer: 10 years outcome. *J Clin Oncol* 2001; **19** (1): 69.
66. STUSCHKE M, THAMES HD.: Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomised clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 1; **40** (1): 257-259.
67. SEUGELOV L, VO DER MAASE H.: Radiotherapy in bladder cancer. *Radiother Oncol* 1999; **52**: 1-14.
68. KIM HL, STEINBERG GD.: The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2000; **164**: 627-632.
69. STEIN JP, LIESKOUSKY G, COTE R et al.: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1.054 patients. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 666-675.
70. MCCAFFREY JA, BAJORIN DF, SCHER HI.: Combined-modality therapy for bladder cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997 sep; **11 (9 Suppl 9)**: 18-26.
71. KOISO K, SHIPLEY W, KEUPPENS et al.: The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol* 1995; **2 (3)**: 214-218.
72. RAGHAVAN D, SHIPLEY WU, GARNICK MB et al.: Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1.129-1.138.
73. CARTER SK, WASSERMAN TH.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer* 1975; **36**: 729-747.
74. STERNBERG 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**: 2.448-2.458.
75. LEVINE EG, RAGHAVAN D.: MVAC for bladder cancer: time to move forward again [editorial comment]. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 387-389.
76. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
77. WITTE 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**: 589-593.
78. ROTH BJ.: The role of paclitaxel in the therapy of bladder cancer. *Sem Oncol* 1995; **22**: 33-40.
79. MCCAFFREY JA, HITON S, MAZUNUDAR M et al.: Phase II trial of docetaxel in patientes with advanced or metastatic transisional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1.853-1.857.
80. POLLERA CF, CERIBALLI A, CRECCO M et al.: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from phase I study. *Ann Oncol* 1994; **5**: 1.853-1.857.
81. STADLER WM.: Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. *Sem Oncol* 2002; **29**: 15-19.
82. 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**: 3.441-3.445.
83. VON DER AMASE H, HANSEN SW, ROBERTS JT et al.: Gemcitabina and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicine, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3.068-3.077.

Dr. F. Rodríguez-Rubio Vidal
Servicio de Urología
Hospital Univ. de Puerto Real
Ctra. Nacional IV, km. 665
11510 Puerto Real (Cádiz)

(Trabajo recibido el 15 octubre de 2002)