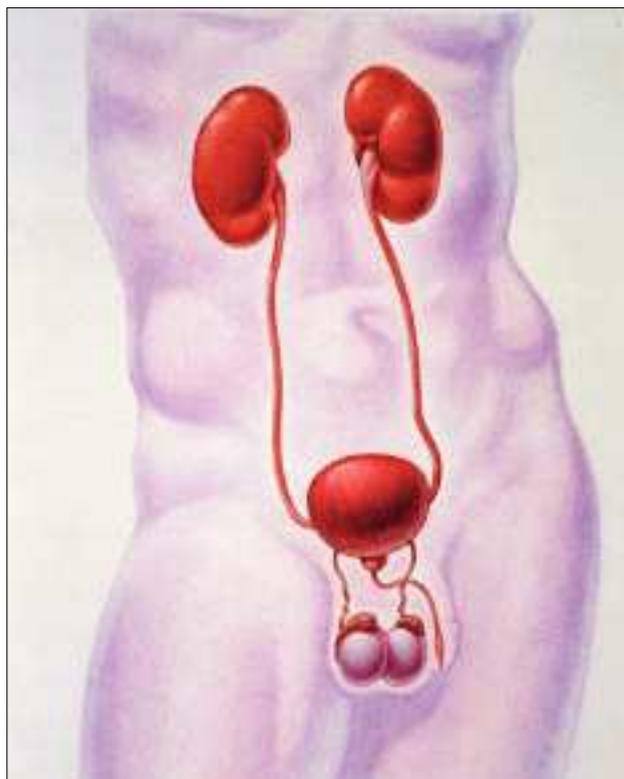


Diagnóstico analítico del cáncer de vejiga

ROBERTO LÓPEZ LÓPEZ

Doctor en Farmacia. Analista clínico.



El de vejiga es uno de los cánceres más frecuentes: ocupa el sexto lugar de incidencia en el mundo y en algunos países baja al quinto (caso de España). Se ha estimado que la exposición ocupacional en industrias de alto riesgo producen el 15-40% de todos los cánceres vesicales en los varones. La exposición reiterada durante largos períodos de tiempo a los agentes promotores hace que aparezca cáncer vesical clínicamente reconocible. El tabaco también ejerce una notable influencia en el desarrollo de este tumor. El autor estudia la epidemiología, los factores de riesgo y la determinación analítica del cáncer de vejiga mediante marcadores biológicos.

Los tumores de vejiga son frecuentes en España y la incidencia oscila entre 15 y 20 casos por cada 100.000 varones, siendo una de las más elevadas de los países europeos. En las mujeres es un tumor de rara frecuencia (la relación varón/hembra es de 12 a 1). La influencia del sexo en la inci-

dencia del tumor es un hecho evidente, llevando a pensar que pueden estar por medio aspectos ocupacionales, diferencias anatómicas, factores hormonales, etc. En los varones este tumor ocupa el quinto lugar después del cáncer de pulmón, de estómago, de intestino y de próstata.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera que, en todo el mundo, este cáncer ocupa el duodécimo lugar en frecuencia, con una incidencia de unos 170.000 casos nuevos por año. La incidencia global en la población mayor de 50 años, es de 20 casos por 100.000 habi-

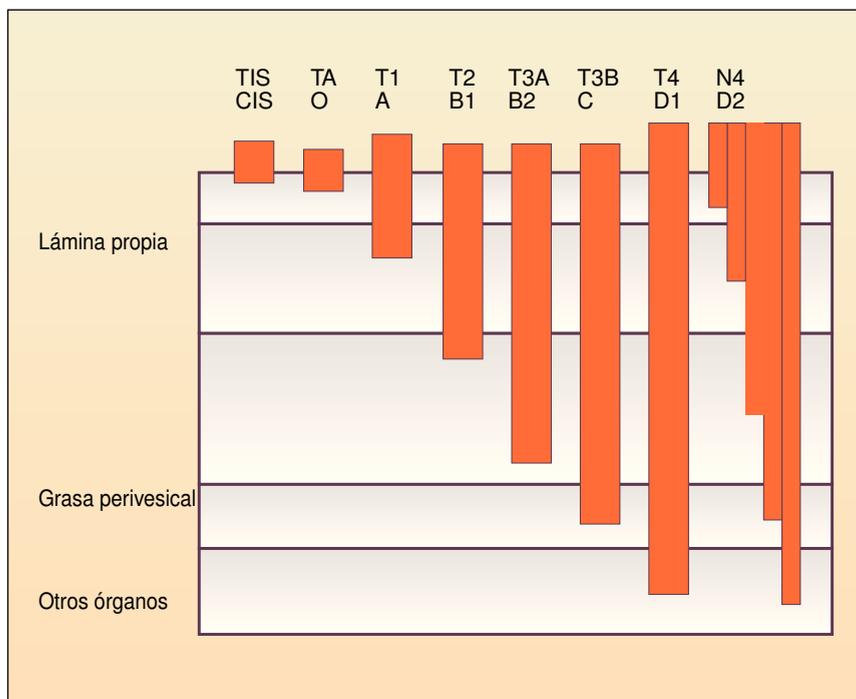


Fig. 1. Clasificación del carcinoma vesical.

tantes, con una tendencia a la mortalidad de 9,8% para varones y 2,0% para mujeres.

Por lo que respecta a la incidencia, hay diferencias entre los sexos, las razas, los ambientes, los regímenes alimentarios, etc. Parece ser que estas influencias determinan una mayor aparición de tumores superficiales, mientras que las tasas de tumores infiltrantes, es decir, en los que la influencia del huésped y las características del tumor desempeñan un papel importante, se mantienen con una incidencia similar.

Afecta preferentemente a personas de edad avanzada, mayores de 50 años. Cuando aparece en edades más tempranas, su comportamiento es menos agresivo. En España, la tasa de incidencia más alta se sitúa en la séptima década, con una edad media de 65 años.

Evolución

Aproximadamente el 65-70% de los tumores de vejiga son superficiales (Ta, Tis, T1) en el momento del primer diagnóstico, y del 7 al 20% se hacen infiltrantes durante su evolución. Del 25 al 30% de los tumores de vejiga son infiltrantes (T2, T3a, T3b y T4a) en el

momento del diagnóstico; de éstos el 74% tienen alto grado de diferenciación (fig. 1). El 40% se asocian al carcinoma *in situ* de la vejiga; el 17,6%, en uretra prostática; el 11,7%, en ductos parauretrales, y el 17,6, en uréteres distales.

Los tumores de la vejiga marcan una frontera de incertidumbre y controversia en su estadiaje y en las distintas alternativas de tratamiento. En principio, su principal tratamiento se inclinaba exclusivamente hacia las combinaciones de cirugía y/o radiación, no empleándose la quimioterapia por considerarse estos tumores insensibles a ésta. Varios factores han alterado esta percepción, principalmente la creciente eficacia de la quimioterapia de combinación.

En ningún momento podemos predecir cuál va a ser la evolución, agresividad, etc. que va depender de los factores del huésped. Se ha descrito una mayor incidencia en los descendientes de enfermos con esta patología, aspecto que hace pensar en la dependencia de un factor autosómico dominante, pero todavía no se ha podido confirmar.

Se ha observado un aumento espectacular de la supervivencia a cinco años. Esta mejoría en la supervivencia se ha atribuido a varios factores:

- Una actuación terapéutica más precoz.
- Seguimientos cuidadosos cada 3 meses.
- Mayor eficacia tanto de la cirugía como de la radioterapia.
- Las técnicas de irradiación han mejorado sensiblemente con el uso de los aparatos de megavoltaje y una mejor dosimetría, que permiten dosis muy altas de irradiación, mejor localización tumoral y menos daño en los tejidos sanos.
- Cambio en la biología del tumor, que ha pasado a ser menos agresivo.

La quimioterapia ensayada ha demostrado su eficacia en el tumor de vejiga de estirpe transicional, llegando incluso a erradicar el tumor en el 100% cuando son de pequeño volumen (T2), con remisiones completas hasta un 24% en los T3, y remisiones parciales en un 46%, que, sumados ambos, dan una respuesta del 68%.

Las técnicas
de irradiación
han mejorado
sensiblemente con
el uso de los aparatos
de megavoltaje
y una mejor
dosimetría

En la enfermedad avanzada (T4) ha dado un enorme beneficio, no sólo haciendo reseccable el tumor, sino también sobre la clínica, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Oncogenes

Los oncogenes son versiones alteradas de genes fisiológicos, cuya expresión resulta esencial para el control del crecimiento y diferenciación de las células de los diver-

Los genes fisiológicos, cuya alteración da lugar a los oncogenes, se denominan protooncogenes. Una de las alteraciones que experimentan los protooncogenes para dar lugar a los oncogenes, son las mutaciones. La oncoproteína codificada por un oncogén que ha experimentado una mutación muestra una alteración de la secuencia de sus aminoácidos que provoca cambios en sus propiedades bioquímicas. El oncogén ras se encuentra presente habitualmente en multitud de tumores sólidos, incluido el cáncer de vejiga.

La caracterización de los oncogenes ha permitido disponer de nuevos métodos para el diagnóstico y pronóstico del cáncer. Las mutaciones de los protooncogenes pueden ser detectadas por enzimas de restricción.

No todas las mutaciones de un oncogén pueden ser detectadas por enzimas de restricción. Para detectar otras mutaciones se han utilizado una serie de sondas de oligonucleótidos. Para la detección de mutaciones puntuales se han utilizado también sondas de ARN marcado y ribonucleasa A.

Cuando la cantidad de material es muy pequeña, el análisis resulta posible gracias a la amplificación por una técnica que permite incrementar una determinada secuencia de ADN cientos de miles de veces en pocas horas.

Tanto para la investigación de la patogenia como para el ensayo de diferentes fármacos resulta esencial la utilización de modelos experimentales en los que la producción del cáncer sea de corta duración. La utilización de animales transgénicos (animales que son portadores en su genoma de secuencias de ADN introducidas por técnicas de laboratorio) aportó un gran avance en el estudio de la enfermedad. Si el gen inyectado es un oncogén, el animal constituye un modelo experimental para la investigación del cáncer, lo que permite predecir con exactitud el inicio y progresión de la neoplasia. La utilización de animales transgénicos abre perspectivas insospechadas en la investigación de la patogenia y tratamiento de la enfermedad.

Tabla 1. Principales ocupaciones laborales relacionadas con cáncer de vejiga

- Estampación e imprenta
- Industria del petróleo
- Taxistas y conductores de maquinaria
- Industria textil
- Pintores
- Mecánicos
- Tintes
- Industria química diversa
- Cementeros

Factores de riesgo

Tabaco

El número de cigarrillos, el tiempo desde el comienzo del hábito y el grado de inhalación, han sido correlacionados con el cáncer vesical. Los individuos que fuman entre uno y dos paquetes de cigarrillos al día doblan su riesgo de desarrollar cáncer vesical.

La caracterización de los oncogenes ha permitido disponer de nuevos métodos para el diagnóstico y pronóstico del cáncer

Agentes químicos ocupacionales

Se ha encontrado un incremento del riesgo entre los conductores de vehículos pesados, ya que los humos de los motores diesel contienen hidrocarburos aromáticos

Tabla 2. Productos químicos inductores del cáncer de vejiga.

- 4-aminobifenil
- Benzidina
- Clornafacina
- 2-cloroanilina
- 4-clorotoluidina
- Metilendianilina
- 2-naftilamina

policíclicos, con capacidad carcinogénica. Los conductores de camiones, excavadoras, ferrocarril, etc. son grupos de riesgo.

Se ha estimado que la exposición ocupacional en industrias de alto riesgo producen el 15-40% de todos los cánceres vesicales en los varones. Trabajadores de la industria del tinte, del curtido de pieles, de la elaboración de neumáticos, del refinado de petróleo, así como de la industria química y textil, minería, cementera y pintura, sin olvidar los conductores de camión, a causa de la exposición crónica a la inhalación del escape de motores de explosión, están expuestos a agentes cancerígenos potenciales (tabla 1). Los intermedios de la anilina, 2-naftilamina y bencidina también son responsables del cáncer vesical (tabla 2).

La presencia de carcinógenos puede derivar no sólo de fuentes exógenas puras, sino de la producción endógena de aminas, tras el metabolismo por la flora bacteriana intestinal o su activación por el urotelio.

Se ha descrito una excreción de metabolitos del triptófano, inusualmente elevada en los pacientes con cáncer vesical. El mecanismo por el cual una anomalía del metabolismo del triptófano se asocia con el cáncer vesical, es desconocido.

Edulcorantes artificiales

Aunque en el hombre no se ha encontrado relación entre cáncer vesical e ingesta tanto de ciclamato sódico como de sacarina, ambas sustancias han demostrado actividad carcinógena como iniciadores (ciclamato) o promotores (sacarina) de la enfermedad en roedores.

Patologías

La irritación crónica e infección son factores de fuerte asociación con el cáncer vesical, tanto del transicional como del escamoso. La metaplasia escamosa también aparece de forma frecuente en las personas cateterizadas durante largos períodos de tiempo.

Radiación

En mujeres que reciben radioterapia por hemorragia uterina o tumores de cuello se encontró que

presentan 2-3 veces más probabilidades de desarrollar cáncer vesical.

Fármacos

El tratamiento con fármacos como la ciclofosfamida y la fenacetina, así como el abuso de los analgésicos, supone un riesgo de desarrollar cáncer vesical.

Clasificación de los marcadores biológicos

Los marcadores tumorales, en función de su estructura y localización, se clasifican en:

– *Marcadores circulantes.* Son sustancias, muchas con actividad enzimática u hormonal, elaboradas por el propio tumor o tejidos bajo su influencia y que son detectadas y cuantificadas en sangre, orina u otros fluidos biológicos.

– *Marcadores cromosómicos.* Se deben a cambios de carácter numérico o estructural en los cromosomas, capaces de inducir la carcinogénesis o favorecer el desarrollo tumoral. Se detectan mediante técnicas citogenéticas.

Utilidad de los marcadores biológicos

Valor diagnóstico

Son sustancias de gran sensibilidad y especificidad que se alteran en presencia del tumor.

Estadaje tumoral

Algunos de los marcadores mantienen una correlación de su concentración con el estadio clínico de la enfermedad y con el grado histológico tumoral.

Evaluación del tratamiento

Un aspecto importante del uso de los marcadores es la verificación de un correcto tratamiento. Cuando el tratamiento es adecuado y el tumor está controlado, los niveles de marcador disminuyen o desaparecen.

Detección de recidivas

Otro aspecto interesante de los marcadores tumorales es que experimentan una reelevación como consecuencia de la aparición de recidivas o metástasis.

Tabla 3. Marcadores biológicos en el cáncer de vejiga

Marcadores circulantes

Séricos

- Ácido siálico
- Proteína inmunosupresiva ácida
- Proteína reactante de la fase aguda

Urinarios

- Aminoácidos
- Antígeno tumoral vesical (BTA)
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- Ferritina

Marcadores cromosómicos

- Oncogén p62
- Oncogén ras p21
- Oncogén C-erb-2

Marcadores de superficie

- CEA
- Antígeno piloepéptico tisular

Valor pronóstico

Muchos de los marcadores tienen un valor pronóstico, apareciendo una relación directa entre los niveles pre y postoperatorios y la supervivencia de los pacientes.

Otro aspecto interesante de los marcadores tumorales es que experimentan una reelevación como consecuencia de la aparición de recidivas o metástasis

Marcadores biológicos y cáncer de vejiga

Los marcadores biológicos del cáncer de vejiga son de tres clases: séricos, urinarios y celulares (tabla 3).

Séricos

– *Ácido siálico.* Puede actuar como marcador de inicio para el cáncer vesical, dado que se trata del residuo terminal de las cadenas de hidratos de carbono de numerosas glucoproteínas. Los tumores

provocan una liberalización y un aumento en la concentración sérica, siendo de ayuda para monitorizar la terapia y la detección de recidivas.

– *Proteínas reactantes de fase aguda.* Tienen un valor pronóstico pero no diagnóstico, ya que se elevan como respuesta a una lesión aguda o crónica. No son específicas de este tumor, ya que se incrementan en todos los procesos inflamatorios.

– *Proteína inmunosupresiva ácida.* Se trata de una proteína inmuno-rractiva que se detecta tanto en los procesos neoplásicos como inflamatorios.

Urinarios

– *Leucina, glicina y prolina.* Los sujetos con tumor vesical presentan un incremento en la excreción urinaria de determinados aminoácidos, que pueden ser detectados fácilmente por cromatografía.

– *Antígeno tumoral vesical (BTA).* Aparece en la orina de pacientes con tumores de vejiga y se detecta fácilmente y de forma rápida con un test de aglutinación con látex sobre orina. Puede ser de gran utilidad como marcador de *screening* y para el seguimiento de tumores.

– *Factor de crecimiento epidérmico (EGF).* Este factor es excretado en orina a altas concentraciones en los tumores transicionales de vejiga. Una excreción alterada supone una clara evidencia de tumor y sirve como marcador de riesgo o exposición.

– *Ferritina.* La valoración de ferritina sérica y urinaria puede ser un marcador interesante para el cáncer vesical. No es específica de este tipo de tumores y se eleva en otras muchas patologías.

Celulares

En este apartado destacan los oncogenes, que desempeñan un papel decisivo en la patogénesis tumoral. Algunos de estos marcadores más importantes son el oncogén p62, el oncogén ras p-21 y el oncogén C-erbB-2. Niveles elevados de expresión de determinados oncogenes pueden servir como marcadores precoces en la patogénesis del cáncer vesical.

Se detectan con anticuerpos monoclonales y citometría de flujo. □