



Revista Mexicana de
UROLOGIA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia en el tratamiento de cáncer vesical



A.R. de la Rosa-Cisneros*, C. Viveros-Contreras, J. Torres-Aguilar,
O. Hernández-León, R. Arellano-Cuadros y G. Martínez-Carrillo

Servicio de Urología, Hospital Juárez de México, México D.F., México

Recibido el 11 de diciembre de 2014; aceptado el 6 de enero de 2015
Disponible en Internet el 28 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer vesical;
Progresión,
Recurrencia, Bacilo
de Calmette-Guérin

Resumen

Antecedentes: En México, el cáncer vesical se encuentra en el cuarto lugar de malignidad, con el 14.4% de los tumores diagnosticados.

Objetivo: Describir la experiencia en el tratamiento del cáncer vesical y determinar los factores pronósticos de progresión y recurrencia al año posterior al mismo.

Material y método: Se realizó un análisis retrospectivo de 50 pacientes con corroboración histológica de cáncer vesical después de realizada la resección transuretral. Se utilizó la regresión logística para el análisis multivariable de los factores.

Resultados: El tiempo de seguimiento fue de 3.9 años. Treinta y seis pacientes (72%) fueron varones y 14 (28%) mujeres. La edad media fue de 59.4 años; alto grado histológico (62%), de bajo grado (28%) y de bajo potencial maligno (10%). El tratamiento dependió de la etapa clínica, recibieron BCG en dosis completa (9 pacientes) y 9 dosis de inducción. De los pacientes T2, 4 fueron sometidos a cistectomía radical con linfadenectomía y derivación ileal, el resto recibieron triple terapia. Hubo tendencia a la progresión con el estadio T2 vs. T1 (OR: 15.62; IC 95%, 2.22-109.84; $p=0.006$) y por presencia de ectasia renal (OR: 6; IC 95%, 1.36-26.45; $p=0.01$). El número de tumores ≥ 8 (OR: 26; IC 95%, 2.81-240.53; $p=0.004$) y el estadio T1 vs. T2 (OR: 6; IC 95%, 1.21-29.72; $p=0.02$), fueron asociados con aumento del riesgo de recurrencia. **Conclusiones:** El tratamiento con inmunoterapia representa el estándar de oro para evitar la recurrencia y la progresión y para disminuir la mortalidad por cáncer vesical de alto grado. Requieren especial atención los factores pronósticos para ofrecer el mejor tratamiento, esperando una mayor tasa de supervivencia.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Calle 461, Colonia La Raza, Delegación Gustavo A. Madero, C.P. 07790, México D.F., México, Teléfono: +5514904923.

Correo electrónico: ana.cisneros83@hotmail.com (A.R. de la Rosa-Cisneros).

KEYWORDS

Bladder cancer;
Progression;
Recurrence;
Calmette-Guérin
bacillus

Experience in the treatment of bladder cancer**Abstract**

Background: In Mexico, bladder cancer is the fourth of malignancy, with 14.4% of tumors diagnosed.

Objective: Describe the experience in the treatment of bladder cancer and determine the prognostic factors for recurrence and progression one year later.

Material and methods: A retrospective analysis of 50 patients with histological corroboration of bladder cancer was performed after transurethral resection performed. Logistic regression for multivariate analysis of factors was used.

Results: The follow-up time was 3.9 years. Thirty-six patients (72%) were male and 14 (28%) women. The mean age was 59.4 years; high histological grade (62%), low grade (28%) and low malignant potential (10%). Treatment depended on the clinical stage, received full dose BCG 9 patients and 9 induction dose. Of the T2, four patients underwent radical cystectomy with lymphadenectomy and ileal conduit, the rest received triple therapy. There was a tendency to progression to stage T2 vs T1 (OR: 15.62; 95% CI, 2.22-109.84; $P=.006$) and the presence of renal ectasia (OR 6; 95% CI, 1.36-26.45; $P=.01$). The number of tumors ≥ 8 (OR: 26; 95% CI, 2.81-240.53; $P=.004$) and stage T1 vs T2 (OR 6; 95% CI, 1.21-29.72; $P=.02$) were associated with increased risk of recurrence.

Conclusions: Treatment with immunotherapy is the gold standard to prevent recurrence, progression and reduce mortality from high-grade bladder cancer. Require special attention prognostic factors to provide the best treatment, expecting a higher rate of survival.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

El cáncer vesical es la segunda malignidad más común del tracto urinario y la novena a nivel mundial, con 357,000 nuevos casos y 145,000 muertes a nivel mundial por año¹. En Latinoamérica presenta una incidencia de 5.6 por cada 100,000 habitantes por año². En México, se encuentra en el cuarto lugar de presentación, con el 14.4% de los tumores diagnosticados detrás del cáncer de próstata, testículo y riñón, y con una relación hombre: mujer de 3.8:1³. Aproximadamente el 75% de los casos nuevos diagnosticados son no músculo invasivos y tienen una alta tasa de recurrencia y progresión a pesar de la terapia local. El restante 25% se presenta con invasión muscular y necesitan, ya sea cirugía radical, ya radioterapia, pero regularmente tienen pobre pronóstico a pesar de la terapia sistémica⁴. Los factores de riesgo mejor diferenciados están dentro de la predisposición genética hereditaria y la exposición externa a carcinógenos como el humo del cigarrillo⁵.

El pilar del tratamiento del cáncer vesical no músculo invasivo es la resección transuretral. La primera intervención es esencial para el diagnóstico y el pronóstico. La remoción completa micro- y macroscópica es la meta en este procedimiento⁶.

Las variables más importantes para predecir recurrencia son: multiplicidad, tasa de recurrencia primaria y el tamaño del tumor⁷. La inmunoterapia con BCG es la primera línea de tratamiento para el cáncer vesical no músculo invasivo usado principalmente para alto grado (grado 3, CIS, T1) seguido de la resección transuretral⁶. Para el cáncer invasivo, la cistectomía radical es la terapia de elección, asociada a derivación urinaria⁸. Este estudio contribuirá a explorar las opciones del tratamiento del cáncer vesical aplicadas en

nuestro medio, su comportamiento posterior al manejo inicial y seguimiento, y aportará información relevante para el planteamiento de estrategias futuras en beneficio del paciente. Por ello, se tiene como objetivo describir la experiencia en el tratamiento del cáncer vesical y determinar los factores pronósticos de progresión y recurrencia al año posterior al mismo.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, analítico, realizado entre enero de 2010 y diciembre de 2013. Consideramos como criterios de inclusión: pacientes que fueron sometidos a resección transuretral de tumores vesicales (RTUV) que contaran con reporte histopatológico en expediente; que hubieran recibido o no tratamiento con inmunoterapia (BGC) posterior a resección transuretral y/o tratamiento con cistectomía radical o tripe terapia; y aquellos con seguimiento al menos de un año posterior a la resección transuretral. En total se identificaron 50 pacientes diagnosticados patológicamente con estadios Ta, T1, T2, T3 o T4, basados en el sistema de clasificación TNM del 2010, en el Hospital Juárez de México.

Se revisaron los datos clinicopatológicos: sexo, edad, estadio patológico T, grado histológico según el sistema de gradación de la OMS, Consenso 2004. Se evaluaron: porcentaje de progresión y recurrencia, presencia de ectasia del sistema colector uni- y bilateral, presencia de tabaquismo, citología urinaria positiva o negativa, presencia de carcinoma in situ concurrente, aplicación de BCG en dosis de inducción completa, dosis de inducción y mantenimiento completa, aquellos sin aplicación, número de tumores (enfermedad multifocal) y diámetro del tumor. Los

pacientes tuvieron seguimiento con citologías y cistoscopias cada 3 meses los primeros 2 años después de la RTUV, cada 6 meses durante los siguientes 3 años y luego anualmente. La progresión fue definida como la presencia de enfermedad músculo invasiva, recurrencia metastásica o cambio de estadio a T3, dentro del período de tiempo de un año posterior a la RTUV. La recidiva fue definida como aparición de nuevo tumor vesical posterior a completar tratamiento.

Las variables asociadas con la progresión y recidiva fueron analizadas usando el programa Stata/SE 8.1 para Windows realizando regresión logística a cada variable. Las variables continuas fueron expresadas como valores medios y grupos de rango. Entre los resultados, el valor de $p < 0.05$ con un índice de confianza del 95% (IC 95%) fue considerado como indicativo de significación estadística.

Resultados

Pacientes y características son descritos en la [tabla 1](#). Entre los 50 pacientes, 36 (72%) fueron varones y 14 (28%) mujeres. La edad media fue de 59.4 ± 15.1 años (rango: 22-86 años). Un 44% tenían tumores múltiples, un 48% con tumores ≥ 3 cm, un 52% Ta, un 28% T1, un 18% T2 y un 2% T4. En su mayoría fueron pacientes con alto grado histológico (62%), de bajo grado (28%) y de bajo potencial maligno (10%).

Con un seguimiento de 4 años, 10 pacientes presentaron recurrencia (10/50-20%), con más de una recurrencia al año en el 6%. La progresión global fue del 20% (10 pacientes).

En la [tabla 2](#) y en la [figura 1](#) se describen la recurrencia y progresión entre los pacientes que recibieron dosis de BCG.

La [tabla 3](#) muestra los resultados del análisis multivariable para evaluar los factores de riesgo de progresión y recidiva. Se reveló tendencia a la progresión solo cuando el paciente tenía estadio avanzado T2 vs. T1 (OR: 15.62; IC 95%, 2.22-109.84; $p = 0.006$) y con la presencia de ectasia renal (OR: 6; IC 95%, 1.36-26.45; $p = 0.01$); siendo estas 2 variables estadísticamente significativas. En el análisis multivariable para recidiva, solo el número de tumores ≥ 8 (OR: 26; IC 95%, 2.81-240.53; $p = 0.004$) y el estadio tumoral patológico T1 vs. T2 (OR: 6; IC 95%, 1.21-29.72; $p = 0.02$), fueron asociados con una mayor recurrencia. De los pacientes T2, 4 fueron sometidos a cistectomía radical con linfadenectomía y derivación ileal, el resto recibieron triple terapia.

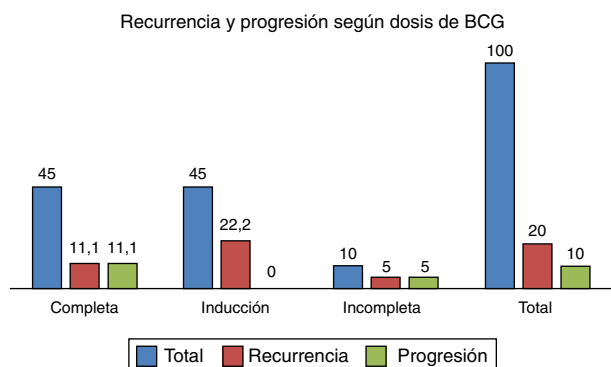


Figura 1 Recurrencia y progresión según dosis de BCG.

Tabla 1 Pacientes y características del tumor

Variable	Pacientes	%
Edad		
≥ 70	17	34
< 70	33	66
Género		
Masculino	36	72
Femenino	14	28
Tabaquismo		
Sí	40	80
No	10	20
Número de tumores		
Único	28	56
2-7	16	32
≥ 8	6	12
Diámetro del tumor		
< 3 cm	26	52
≥ 3 cm	24	48
Tasa de recurrencia primaria		
Sin recurrencia	40	80
< 1 recurrencia/año	7	14
≥ 1 recurrencia/año	3	6
Estadio		
Ta	26	52
T1	14	28
T2	9	18
T2a	2	4
T2b	7	14
T4	1	2
Cis concomitante		
Sí	0	0
No	50	100
Grado		
Bajo potencial maligno	5	10
Bajo	14	28
Alto	31	62
Instilación intravesical BCG		
Dosis inducción (6 dosis)	9	18
Dosis inducción y mantenimiento	9	18
Dosis de inducción incompleta	2	4
Ectasia renal y grado tumoral p		
Alto grado	12	24
Ta	4	33.3
T1	4	33.3
T2	4	33.3
Uni/bilateral	7/5	58.3/41.7
Bajo grado	2	4
Uni/bilateral	1/1	50/50
Citología		
Positiva	2	4
Negativa	48	96

Tabla 2 Recurrencia y progresión según dosis de BCG

Dosis de BCG	Total		Recurrencia		Progresión	
	N	%	N	%	N	%
Completa	9	45	1	11.1	1	11.1
Inducción	9	45	2	22.2	0	0
Incompleta	2	10	1	50	1	50
Total	20	100	4	20	2	10

Discusión

La incidencia del cáncer vesical varía globalmente, principalmente debido a las diferencias en los factores de riesgo⁹.

El tabaquismo se estima que se halla en el 50% de estos tumores uroteliales; en nuestro estudio encontramos que el 80% de los pacientes estudiados eran fumadores con índice de tabaquismo medio de 8.1 paquetes/año. Aunque este parámetro no fue significativo en nuestro estudio, en el análisis de Rink et al. se demostró la asociación entre el tabaquismo y su exposición acumulativa por años, con un peor pronóstico en los pacientes con enfermedad no

músculo invasiva, y que el cese de fumar > 10 años reduce este efecto perjudicial¹⁰.

Los tumores no músculo invasivos representaron el 80% en nuestro estudio, valor hallado dentro de la incidencia descrita en la literatura del 75-85%^{7,8}. En general presentan buen pronóstico y la tasas halladas en nuestros resultados correlacionándolas con la bibliografía se hallaron en porcentajes dentro del rango, siendo para progresión del 21.4% para T1 3 de 14 pacientes y un 3.8% para Ta, dando un total del 25.2% de progresión de los pacientes con enfermedad no músculo invasiva; y de recidiva del 54.4% para estos tumores.

Muchos tumores T1 de alto grado responden a la terapia con BCG completa, disminuyéndose así la recurrencia y progresión. La EUA recomienda un año de dosis completa de BCG en pacientes de Ta alto grado y T1 alto y bajo grado⁸, pero en nuestro medio no se han podido seguir estas recomendaciones debido a factores económicos. Con nuestros resultados se comprueba que la recurrencia disminuye de acuerdo al esquema de BCG recibido: dosis incompleta 1/2 (50%), dosis de inducción 2/9 (22.2%), dosis completa 1/9 (11.1%).

Estudios previos han tratado de evaluar los factores pronósticos para recidiva y progresión en pacientes tratados

Tabla 3 Análisis Multivariable para progresión y recidiva usando regresión logística

Variables	Progresión			Recidiva		
	Multivariable			Multivariable		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
Edad	0.41	0.08-2.23	0.31	0.41	0.08-2.23	0.31
≥70 vs <70						
Género	0.5	0.12-2.14	0.35	0.5	0.12-2.14	0.35
Masculino vs Femenino						
Tabaquismo	1	0.18-5.65	1	0.26	0.06-1.23	0.09
Si vs No						
Nº tumores						
Único	1					
2 - 7	1.5	0.35-6.79	0.57	4.33	0.70-27.01	0.12
≥8	0.92	0.09-9.69	0.94	26	2.81-240.53	0.004^a
Diámetro del tumor	3.15	0.71-14.02	0.131	1.1	0.28-4.42	0.9
≥ 3 vs <3 cm						
Estadio						
T1 vs Ta	0.18	0.03-1.10	0.06	6.75	0.66-68.78	0.11
T2 vs T1	15.62	2.22-109.84	0.006^a	1.22	0.09-11.02	1
T1 vs T2				6	1.21-29.72	0.02^a
Grado						
Alto vs Bajo	NA			0.9	0.22-3.71	0.88
Cis concurrente						
Si vs No	NA			NA		
Instilación BCG						
No vs Si(dosis completa)	3.63	0.40-33.12	0.25	0.66	0.13-3.30	0.62
Ectasia renal						
Si vs No	6	1.36-26.45	0.01^a	0.58	0.11-3.11	0.53
Citología						
Si vs No	2.11	0.17-25.93	0.56	2.11	0.17-25.92	0.56

^a Los valores en negrita son < 0.05 y estadísticamente significativos.

por cáncer urotelial de vejiga. En el análisis multivariable de Palou et al.¹¹ evaluaron estos factores en una serie de 146 pacientes en estadio T1G3 que recibieron BCG y encontraron que el género femenino y la presencia de Ca in situ en uretra incrementaban el riesgo de recurrencia y progresión. Pero en nuestro estudio el género no fue un factor de riesgo significativo. En el estudio de Millán-Rodríguez et al.¹² con una serie mayor de 1,529 pacientes con enfermedad no músculo invasiva determinaron que la multiplicidad, el tamaño > 3 cm y el Cis concomitante aumentan el riesgo de recurrencia y progresión. Subsecuentemente, Fernández-Gómez et al.¹³ encontraron como factores pronósticos la multiplicidad, recurrencia del tumor primario, género femenino y Cis. En contraste Sylvester et al. hallaron que los factores más importantes para recurrencia eran el número de tumores, su diámetro y la tasa primaria de recurrencia; y los de progresión: la categoría T, el grado y la presencia de Cis⁷. Comparando, en nuestros resultados de los 4 pacientes T1p que recibieron BCG, ninguno progresó y recidivaron 3 pacientes con un porcentaje del 75%, siendo esta tasa mayor que en la literatura debido probablemente al hecho de que a los pacientes que recibieron BCG de este estadio solo se les aplicó la dosis de inducción, en contraste con las observaciones de los estudios mencionados en que los pacientes recibieron la dosis completa (inducción y mantenimiento) en un 94%. El porcentaje de progresión y recurrencia global fue del 20% respectivamente, estando dentro de los límites descritos en el estudio de Sylvester et al. Los factores pronósticos para recurrencia hallados en nuestro estudio, que fueron estadísticamente significativos, son: la multiplicidad (≥ 8 tumores) y el estadio T1 vs. T2; y como factores de progresión el estadio T2 y la ectasia renal, lo que está acorde con el estudio de Divrik et al. realizado en Turquía en el que la hidronefrosis se halló como factor independiente pronóstico tanto para progresión como para la recurrencia; además de que los estadios más avanzados son los que en su mayoría progresan¹⁴.

La incidencia de carcinoma in situ concomitante no fue hallada histopatológicamente en ningún paciente, probablemente debido a que no se realizan con frecuencia biopsias aleatorias en la mucosa normal y por la falta de técnicas de fluorescencia en nuestro hospital, además de que los pacientes no radican en la ciudad de México, D.F., por lo cual la adherencia al tratamiento es pobre.

El estudio tiene varias limitaciones. Fue realizado de manera retrospectiva y con un número limitado de pacientes. No todos los pacientes recibieron la dosis de BCG correspondiente según el estadio, lo cual tuvo un efecto en la recurrencia tumoral subsecuente. Un alto nivel de recurrencia y peor tasa de supervivencia específica fue obtenida si se aplicaban < 12 instilaciones de BCG¹⁵.

Conclusiones

El seguimiento de los pacientes durante un año demostró que los factores que predicen recurrencia son el número de tumores ≥ 8 y el estadio tumoral patológico T1, y el que predice progresión es la ectasia renal y el estadio avanzado T2. Los pacientes con múltiples tumores posiblemente se hallen con mayor riesgo de mal pronóstico debido a que aumenta la probabilidad de resección incompleta con un

mayor número de tumores, y en este caso se ve la necesidad de hacer una segunda RTUV, procedimiento recomendado 4-6 semanas tras la primera siguiendo las guías de tratamiento normadas.

Se reconoce el tabaquismo como factor de riesgo más importante presente en la mayoría de los pacientes que desarrollaron cáncer vesical, sin embargo el índice tabáquico no fue un factor significativo en nuestros pacientes.

El tratamiento con inmunoterapia representa el estándar de oro para evitar la recurrencia y la progresión y para disminuir la mortalidad por cáncer vesical. Sin embargo es una opción poco económica para los pacientes por lo cual la adherencia al tratamiento ha sido difícil en nuestro medio.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009;27:289-93.
2. Consultado 27 Ene 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=962>
3. Jiménez Ríos MA. Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Centro de México. *Rev Mex Urol.* 2011;71 Supl 3:3-6.
4. Burger M, Catto J, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63:234-41. Rev.
5. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR<ET AL>. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306:737-45.
6. Van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: From epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol.* 2009;56:430-42.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinch W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466-77.

8. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014;65:778–92.
9. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;66:59–73.
10. Rink M, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63:724–32.
11. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2012;62:118–25.
12. Millán-Rodríguez F, Chéchile G, Salvador J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol*. 2000;164:680–4.
13. Fernández-Gómez J, Madero R, Solsona E, et al., Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: External validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*. 2011;60:423–30.
14. Divrik RT, Sahin A, Altok M, et al. The frequency of hydro-nephrosis at initial diagnosis and its effect on recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 2007;178:802–6.
15. Portillo JA, Madero R, Solsona E, et al. Influencia del número real de instilaciones de Bacilo de Calmette-Guérin aplicadas en el pronóstico de los tumores vesicales no músculo-infiltrantes. *Actas Urol Esp*. 2014;38:280–4.