

Serie

Carcinoma de Vejiga sin Invasión de la Capa Muscular

**Revisan los Tratamientos Disponibles para el Carcinoma
de Vejiga sin Invasión Muscular**

Expert Opinion on Biological Therapy
13(10):1371-1385, Oct 2013

Comentario crítico
Dr. Víctor Chernobilsky



Revisan los Tratamientos Disponibles para el Carcinoma de Vejiga sin Invasión Muscular

La resección transuretral del tumor vesical sigue siendo el factor pronóstico de mayor importancia en el tratamiento del carcinoma de vejiga y en algunos casos puede ser suficiente. La recurrencia tras el procedimiento puede deberse a siembra de células neoplásicas, resección incompleta o surgimiento de lesiones nuevas.

Introducción

El carcinoma de vejiga ocupa el séptimo lugar en cuanto a la incidencia mundial de neoplasias. Afecta a personas con una edad promedio de 73 años al momento del diagnóstico y la incidencia varía según sexo y etnia. El riesgo de presentar un carcinoma de vejiga es del 3.81% para los hombres y del 1.18% para las mujeres. Es la cuarta enfermedad maligna más frecuente en el hombre y la novena en la mujer. La industrialización que se observa en los países en vías de desarrollo, con la consiguiente exposición a carcinógenos, llevó a un rápido aumento de su tasa de incidencia en la región, donde además la supervivencia es menor, probablemente debido a su diagnóstico tardío y al acceso limitado al tratamiento.

A pesar de que la resección transuretral del tumor vesical (RTUTV) es fundamental para el diagnóstico y puede ser terapéutica, en un 45% de los pacientes se observa recurrencia a los 12 meses, que alcanza el 85% a los 5 años, y se debería a resección incompleta, siembra o surgimiento *de novo*. Otra posible evolución del tumor es la invasión de la capa muscular y la metástasis dentro de los 5 años de la resección.

La presente revisión analiza las últimas recomendaciones de la terapia intravesical para el carcinoma de vejiga sin invasión de la capa muscular (CVSIM) y actualiza la información respecto de nuevas técnicas terapéuticas.

Estadificación y valoración de riesgo

Resección transuretral del tumor de vejiga

La RTUTV sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico y el tratamiento inicial del carcinoma de vejiga; además, brinda información histopatológica que permite estadificar el tumor. La resección debe ser lo suficientemente profunda como para obtener muestras de la capa muscular propia, sin causar perforación. Un ensayo controlado aleatorizado demostró que la correcta realización del procedimiento es fundamental para lograr un buen pronóstico. Los porcentajes de recaídas observadas en la primera citoscopia de seguimiento varían según las instituciones entre el 3.4% y el 45.8%. La cantidad inicial de tumores y el uso de tratamiento intravesical adyuvante influye en el riesgo de recurrencia temprana. Un estudio que analizó la gran variabilidad en las tasas de recurrencia entre los distintos centros, concluyó que éstas se deben principalmente a las diferencias en la calidad del procedimiento de RTUTV. Por lo tanto, la clave para lograr óptimos resultados está en el entrenamiento de la técnica, que debe incluir músculo detrusor en la muestra, lo que representa el factor pronóstico más importante.

Diagnóstico fotodinámico e imágenes de banda estrecha

Para lograr una buena resección del tumor, la lesión debe ser visible. Esta condición puede optimizarse mediante técnicas de inmunofluorescencia. El ácido 5-aminolevulínico permite detec-

tar una mayor cantidad de tumores y disminuir la tasa de lesiones residuales en un 20% y también las recurrencias a largo plazo.

El diagnóstico fotodinámico con ácido hexil 5-aminolevulínico tiene una tasa de detección un 25% mayor que la endoscopia con luz blanca. La citoscopia fluorescente con ácido hexil 5-aminolevulínico mejora el tiempo de recurrencia a corto y largo plazo en pacientes con CVSIM, con una tendencia a mejorar la preservación de la vejiga. Una revisión sistemática demostró que el diagnóstico fotodinámico permitió detectar un 20% más de pacientes con CVSIM y un 39% más de casos de carcinoma *in situ* (CIS) y mejoró las tasas de supervivencia libre de recurrencia. No obstante, la técnica presenta ciertas limitaciones, como por ejemplo, la alta tasa de falsos positivos inducida por la presencia de inflamación. En 2012, la *European Association of Urology* (EAU) determinó que el diagnóstico fotodinámico debe utilizarse sólo en casos en los que se sospecha un tumor de alto grado y como herramienta de vigilancia en casos de CIS.

Las imágenes de banda estrecha permiten mejorar la detección del carcinoma de vejiga, pero aún no figuran en los protocolos de la EAU debido a la ausencia de estudios comparativos que permitan convalidar la técnica.

Segunda RTUTV

De acuerdo con los protocolos de la EAU, en caso de resección incompleta, de tumores de alto grado o detección de T1 (invasión de la lámina propia), podría ser necesario realizar una segunda RTUTV dentro de las 2 a 6 semanas de la intervención inicial. Sin embargo, la *American Urology Association* recomienda restringir su uso a los casos en los que se observa invasión de la lámina propia con muestreo insuficiente de la muscular. Los autores del artículo coinciden con esta última postura, ya que no se observaron beneficios en términos de recurrencia y progresión en los casos en los que la muestra fue suficiente desde el punto de vista macroscópico.

Estadificación y gradación

Para lograr una descripción uniforme de los CVSIM se utiliza el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer*, el TNM. Entre los CVSIM se encuentran los tumores confinados a la mucosa (Ta), los que invaden la lámina propia (T1) y el CIS (Tis). Cerca del 70% de los tumores recién diagnosticados no invaden la capa muscular; de ellos, el 70% se presenta como Ta, el 20% como T1 y el 10% como Tis. Histológicamente, el CIS sería una afección aparte, con mayor riesgo de progresión que los otros dos.

En 2004 se publicó una nueva clasificación para los CVSIM que no sólo permite diferenciar entre neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad y carcinoma urotelial de alto y bajo potencial, sino que además incluye una descripción detallada de los distintos subtipos histocitológicos y arquitecturales. Sin

embargo, algunos informes sostienen que la clasificación de la OMS en grados (1, 2 y 3) es más útil para predecir recurrencias.

Pronóstico basado en la histopatología

En los pacientes con CVSIM de alto riesgo las decisiones terapéuticas son difíciles de tomar. Un abordaje más conservador puede llevar a la progresión e incluso a la muerte. Por otro lado, la cistectomía radical puede significar un tratamiento excesivo en caso de enfermedad no progresiva. La dificultad radica en que no existen suficientes indicadores de pronóstico confiables. El riesgo de recurrencia a corto y largo plazo varía entre los tumores Ta y T1 y sólo puede ser calculado mediante un sistema de puntuaciones (EORTC) y tablas de riesgo. El sistema de puntuación valora 6 factores: cantidad de tumores, tamaño, recurrencias previas, categoría T, presencia de CIS concurrente y gradación. La suma total clasifica a los pacientes como de bajo riesgo, de riesgo intermedio o de alto riesgo de recurrencia y progresión.

Recientemente, el Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) presentó un nuevo modelo de puntuación para pacientes tratados con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) que permite predecir el riesgo de recurrencia y progresión a corto y largo plazo. El riesgo calculado de recurrencia y progresión de las tablas CUETO es menor que las de EORTC, probablemente debido a una instilación más eficaz en los estudios individuales en los que se basó el sistema.

La EAU, en 2013, simplificó el sistema de clasificación de riesgo en 3 categorías: tumores de bajo riesgo (primarios, solitarios, Ta, G1 o de bajo grado, < 3 cm y sin CIS), de alto riesgo (múltiples, recurrentes, T1 o G3 o alto grado, > 3 cm y CIS) y de riesgo intermedio (los que no son de alto ni de bajo riesgo).

Un estudio reciente señaló la importancia del sexo como factor pronóstico; el sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de progresión y recurrencia. Otros estudios informaron que esto sólo es cierto en el caso de los CVSIM de alto riesgo, mientras que en los de bajo riesgo no habría diferencias significativas entre los sexos.

Tratamiento adyuvante en general

La terapia adyuvante intravesical permitió mejorar el abordaje del CVSIM, particularmente en el caso del CIS. Tanto la quimioterapia intravesical como la inmunoterapia son muy utilizadas en el CIS como adyuvantes tras una RTUTV completa o tras la biopsia. El objetivo de este tratamiento es prevenir la siembra de células neoplásicas, erradicar la enfermedad residual, prevenir la recurrencia y retrasar o reducir la progresión del tumor.

Grupos de riesgo

Debe valorarse el riesgo de cada paciente antes de tomar decisiones terapéuticas.

CVSIM de bajo riesgo

Se recomienda que los pacientes con enfermedad de bajo riesgo reciban una instilación única posoperatoria de quimioterapia como tratamiento estándar. Algunos estudios señalaron que esta práctica reduce la recurrencia en un 39%. Sin embargo, ensayos recientes y nuevos protocolos de la *American Urology Association* (AUA) coincidieron en que dicha práctica sólo sería viable en casos de enfermedad de muy bajo riesgo (tumor pequeño único, de bajo grado). Los fármacos que demostraron ser eficaces fueron la mitomicina C, la epirrubicina y la doxorubicina. La recomendación general es que se realice la instilación el mismo día de la RTUTV, salvo que ocurra perforación o hematuria.

CVSIM de alto riesgo

El mantenimiento con BCG intravesical reduce de manera significativa el riesgo de fracaso terapéutico a corto o largo plazo en

el CVSIM de alto riesgo. Por lo tanto, sería el agente intravesical de elección en estos casos.

Los protocolos de la EAU recomiendan instilación única posoperatoria con quimioterapia y segunda RTUTV en el CVSIM de alto riesgo, seguida de al menos 1 año de mantenimiento con BCG. En los pacientes con mayor riesgo de progresión (T1G3 asociado con CIS; tumor múltiple, grande o recurrente; con CIS en la uretra prostática o ante variante micropapilar) se recomienda realizar cistectomía inmediata.

CVSIM de riesgo intermedio

A pesar de que en este grupo se recomienda la terapia intravesical adyuvante de mantenimiento, no hay consenso respecto del fármaco de elección y del esquema más apropiado. La EAU recomienda instilación única posoperatoria y segunda RTUTV, seguida de 1 año de mantenimiento con quimioterapia o BCG. La AUA sugiere además un ciclo de inducción con BCG o mitomicina C intravesical. Los autores de la revisión señalan que la superioridad de la BCG por sobre la quimioterapia no se limita a la enfermedad de alto riesgo; los pacientes con riesgo intermedio también se benefician con BCG.

BCG: cepas, efectos adversos, dosis, esquemas y duración del tratamiento

BCG

El BCG es el agente inmunoterapéutico más eficaz contra el carcinoma de vejiga pTa y pT1 de alto grado, recurrente. Es una vacuna atenuada que desencadena una cascada de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, inducen una respuesta inmunológica sostenida. Estudios comparativos y ensayos clínicos previos informaron que el máximo beneficio del tratamiento con BCG se obtiene cuando se lo utiliza como terapia de mantenimiento, ya que reduciría el riesgo de recurrencia en un 32% y que es más eficaz que la mitomicina C, independientemente de si se realizó quimioterapia previa. Las diferencias entre ambos respecto del tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia, la progresión, la supervivencia global y la supervivencia específica no fueron estadísticamente significativas. Esto último se debería a que la mayoría de los estudios incluyeron un tiempo de seguimiento demasiado breve y a que los esquemas terapéuticos no fueron los mismos, según señalan los autores de la presente revisión.

Cepas

Las cepas de BCG que demostraron mayor eficacia como inhibidoras de la proliferación celular e inductoras de la producción de citoquinas, fueron la Russian y la Connaught, mientras que la Glaxo fue la menos eficaz. Los estudios que comparan la eficacia de las distintas cepas son escasos y éste debería ser el objetivo de investigaciones futuras.

Efectos adversos

El IBCG, un grupo internacional dedicado al estudio del cáncer de vejiga, realizó una revisión de los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con el bacilo y con quimioterapia intravesical; éstos fueron la cistitis y la hematuria. Otros síntomas fueron la obstrucción ureteral y la espasticidad vesical. Los efectos adversos específicos del BCG son prostatitis granulomatosa, epidídimo-orquitis, reacciones sistémicas y alérgicas, mientras que los específicos de la quimioterapia son dermatitis, calcificaciones intravesicales y mielosupresión. Las estrategias preventivas deben incluir entrenamiento del personal respecto de la correcta colocación del catéter y evitar realizar la instilación antes de que hayan transcurrido 2 semanas desde la RTUTV. Si el cateterismo resulta traumático o el paciente presenta infección urinaria debe posponerse el tratamiento por al menos una semana con el fin de prevenir la absorción sistémica de la droga.

Debe evitarse el uso de BCG en pacientes inmunosuprimidos. La administración de 200 mg de ofloxacina profiláctica aumenta la tolerabilidad del BCG y preserva su eficacia. La gran mayoría de los efectos adversos aparecen en el período de inducción y durante los 6 meses de mantenimiento.

Dosificación, esquemas y duración del tratamiento

Se recomienda tratamiento con dosis completa de BCG durante 3 años en pacientes de alto riesgo y durante 1 año en pacientes con riesgo intermedio. En cada caso particular debe analizarse la posibilidad de un mantenimiento por 2 años más. Ante la aparición de efectos adversos graves o riesgo de baja aceptación del tratamiento por parte del paciente, puede considerarse una reducción de la dosis.

Aún no hay consenso respecto de la frecuencia y cantidad óptima de instilaciones.

Fracaso del tratamiento con BCG

Existen 4 situaciones que pueden considerarse como un fracaso terapéutico: intolerancia del paciente debido a la presencia de efectos adversos, resistencia que incluya recurrencia o persistencia de enfermedad más leve que revierte con tratamiento, recurrencia tras la resolución inicial y presencia de enfermedad refractaria que no mejora y hasta empeora con el tratamiento.

La intolerancia es prácticamente inevitable y suele ocurrir durante la primera fase del tratamiento, en el 20% de los casos. Aproximadamente entre el 20% y el 40% de los pacientes con CVSIM presentará recurrencia y entre un 40% a un 60% de aquellos que no respondieron al tratamiento inicial lo hará durante el segundo ciclo.

Determinados parámetros clínicos e histológicos permiten identificar grupos de riesgo de recurrencia. La progresión del tumor y la invasión de la capa muscular, reducen el pronóstico y la supervivencia.

Tanto la EAU como la AUA recomiendan realizar cistectomía en aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento primario con BCG. Se está investigando la eficacia de la quimioterapia intravesical de rescate en estos casos y la gemcitabina es uno de los agentes más promisorios. También se encuentra en

estudio la inmunoterapia de segunda línea con interferón alfa. Numerosos trabajos publicados señalan la eficacia de la combinación entre mitomicina C e hipertermia, ya que el calor mejora la penetración de la droga en el urotelio y es, además, citotóxico. El desafío es identificar aquellas situaciones que se beneficiarían con un tratamiento radical o conservador.

Nuevos agentes y tratamientos

Apaziquone

La instilación adyuvante de apaziquone es, en general, bien tolerada cuando se usa por vía intravesical. Su absorción sistémica y su toxicidad son mínimas y los efectos adversos son similares a los de la mitomicina C y la epirrubina, pero menos graves.

Administración electromotriz de fármacos

La BCG intravesical seguida por la administración electromotriz de mitomicina C en pacientes con CVSIM de alto riesgo permite obtener intervalos libres de enfermedad más prolongados, disminuye las tasas de progresión y recurrencia y mejora la supervivencia. Lo que se logra mediante esta técnica es mejorar la permeabilidad de la mucosa vesical a la mitomicina C, inducida por inflamación mediada por BCG.

Mitomicina C combinada con hipertermia

En los casos de CVSIM esta técnica induce necrosis de células transicionales del tumor, lo que permite una mayor preservación de la vejiga.

Conclusión

Los autores concluyen que la RTUTV es esencial para mejorar el pronóstico de los pacientes con CVSIM y que una instilación única posoperatoria de quimioterapia sólo resulta beneficiosa en casos de enfermedad neoplásica de bajo riesgo. En caso de enfermedad de intermedio y alto riesgo, el tratamiento de elección es el BCG, tanto en fase de inducción como de mantenimiento, y ante el fracaso de éste se indica la cistectomía de rescate. Dentro de las nuevas técnicas en estudio, la quimioterapia combinada con la hipertermia resulta una de las más promisorias.

Título: Tratamientos Intravesicales Actuales para el Carcinoma de Vejiga sin Invasión de la Capa Muscular

Título original: Current Intravesical Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

Autores: van Lingen AV, Witjes JA

Fuente: Expert Opinion on Biological Therapy 13(10):1371-1385, Oct 2013

Comentario crítico

Importancia de la Histopatología para el Tratamiento del Carcinoma de Vejiga sin Invasión de la Capa Muscular



Dr. Víctor Chernobilsky

Centro de Urología CDU, Buenos Aires, Argentina

El cáncer de vejiga es una enfermedad frecuente y representa la cuarta y la novena enfermedad maligna en hombres y mujeres, respectivamente. Su prevalencia se ha incrementado en países en vías de desarrollo, posiblemente por el aumento de la exposición a carcinógenos sumada al hábito tabáquico. De los nuevos tumores diagnosticados, un 70% a 80% no invaden la capa muscular de la pared vesical y, a pesar de las terapias instituidas, un 50% a 70% tendrá recurrencia y un 10% a 20% progresará a infiltración de la capa muscular con riesgo de metástasis y muerte.

Recientemente se publicó un artículo sobre el tratamiento actual para los tumores vesicales que no invaden la capa muscular (Van Lingen AV, Witjes AJ. *Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer*. Expert Opin Biol Ther 13(10):1371-1385, 2013). Los autores plantean principalmente dos temas: el primero, la clasificación de los pacientes con cáncer de vejiga sin invasión de la capa muscular en grupos de riesgo según las características del tumor; en segundo lugar, la elección de la terapéutica adecuada sobre la base de esta clasificación.

En dicha publicación se resalta la importancia de una buena resección transuretral (RTU) como principal herramienta diagnóstica, y se coincide que se trata de la mejor terapia inicial en todos los casos. La RTU debe ser profunda, incluyendo la capa muscular propia, completa, sin resto macroscópico visible y segura, es decir, sin perforación vesical. El estadio (Ta y T1), el grado (alto, bajo y neoplasia epitelial papilar de bajo potencial) y la presencia o no de carcinoma *in situ* (CIS) deberán ser incluidos en el informe del patólogo.

Los autores destacan el elevado porcentaje de subestadificación en la RTU inicial en varias series. Plantean las situaciones para una segunda RTU dentro de las 2 a 6 semanas, recomendándola especialmente en casos de tumores con compromiso del corion, con ausencia de muscular propia en la muestra histopatológica. Se han sugerido distintas clasificaciones de riesgo según las características del tumor. La *European Association of Urology* (EAU) ha propuesto este año una simplificación con tres escenarios posibles: a) grupo de bajo riesgo: tumor Ta de bajo grado, único, primario, < 3 cm y ausencia de CIS; b) grupo de alto riesgo: tumor T1, alto grado o presencia de CIS, pudiéndose incluir en esta categoría la recurrencia múltiple y los papilomas > 3 cm; c) grupo de riesgo intermedio: todas las demás las situaciones no incluidas en a y b.

El tratamiento posterior a la RTU deberá ser definido según esta clasificación de riesgo. Para pacientes de bajo riesgo, se recomienda la aplicación de una dosis única de quimioterapia en el posoperatorio inmediato, basada principalmente en mitomicina. Sin embargo, este beneficio sólo aplicaría para tumores únicos muy pequeños. Esto no podrá realizarse en casos de perforación vesical o hematuria importante. Asimismo, en nuestro país, la ausencia de un diagnóstico histológico previo dificultará la provisión de la medicación por parte de los distintos entes de salud. En casos de alto riesgo, la adyuvancia con BCG intravesical es la principal herramienta terapéutica. La BCG también está indicada en caso de riesgo intermedio, si bien en estos casos, las opiniones son dispares. Su mecanismo de acción es estimular la respuesta inmune del paciente. Los resultados superiores de la BCG frente a los esquemas de quimioterapia fueron demostrados en estudios con alto nivel de evidencia. Los autores resaltan su utilización y recomiendan realizar la inducción y el mantenimiento posterior, mediante diferentes esquemas, en particular el de 36 meses de Lamm (SWOG). Un 20% a un 40% de los pacientes tratados con BCG, según las características del tumor y el tiempo de seguimiento, presentaron fracaso al tratamiento. Se mencionan distintos tipos de fallas terapéuticas: refractariedad, resistencia y recurrencia, de acuerdo con la evolución del tumor y el tiempo en que se presente el fracaso. También se verifica intolerancia a la BCG en un 20% de los casos. Asimismo, los autores mencionan los posibles eventos adversos. Éstos deben ser conocidos por el urólogo y, en caso de presentarse, deben ser tratados con celeridad.

Un segundo ciclo de BCG es una opción ante un fracaso, con respuestas de hasta el 50%. La cistectomía radical tiene su indicación precisa ante un segundo fallo. También se mencionan otros tratamientos inmunológicos intravesicales, como el INF-alfa, el KLH o los quimioterápicos, como la mitomicina con hipertermia o el apaziquone.

En conclusión, este estudio destaca la importancia de una correcta RTU, profunda, completa y segura, así como la clasificación de riesgo para la toma de decisiones. En casos de bajo riesgo, la mitomicina será una opción, mientras que la BCG, tanto en fase de inducción como de mantenimiento, representa la base del tratamiento adyuvante en los casos de alto riesgo. La cistectomía está indicada ante el fracaso de un segundo ciclo de BCG. En estos casos, podrán indicarse los nuevos agentes que se encuentran actualmente en estudio.