

CÁNCER VESICAL SIN INVASIÓN MUSCULAR

(Actualización limitada del texto, marzo de 2010)

M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen,
A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt

Eur Urol 2002 Feb;41(2):105-12

Eur Urol 2004 Aug;46(2):147-54

Eur Urol 2005 Sep;48(3):363-71

Eur Urol 2008 Aug;54(2):303-14

Introducción

El Grupo de trabajo sobre cáncer vesical sin invasión muscular de la EAU (EAU Working Party on Non-muscle Invasive Bladder Cancer) ha publicado versiones breves y largas de las directrices sobre cáncer vesical sin invasión muscular que contienen su descripción, clasificación, factores de riesgo, diagnóstico, factores pronósticos y tratamiento.

Las recomendaciones actuales para el cáncer vesical sin invasión muscular son sumamente breves y se basan en la bibliografía actual (hasta finales de 2007), con un interés especial en los resultados (basados en la evidencia) de ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis. Estas directrices pueden utilizarse como una referencia rápida para el manejo de pacientes con tumores vesicales sin invasión muscular.

Se utilizan tres niveles de recomendaciones:

Las recomendaciones principales han recibido una de tres notas (A-C), dependiendo de la fuente de evidencia sobre la que se basan. Se puede consultar la página 3 de esta publicación como referencia.

Las recomendaciones de este grupo de trabajo se aplican a los pacientes con tumores papilares en estadio Ta y T1 así como con carcinoma in situ (Tis), una neoplasia plana. La clasificación de los tumores sin invasión muscular (Ta, T1 y Tis) proviene de la Clasificación TNM de tumores malignos (TNM Classification of Malignant Tumours), 7.^a edición, 2009 (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación TNM 2009

Vejiga urinaria

T – Tumor Primario

- Ta Carcinoma papilar no invasivo
- Tis Carcinoma *in situ*: “tumor plano”
- T1 Tumor que invade el tejido conjuntivo subepitelial
- T2 Tumor que invade el músculo
 - T2a Capa muscular superficial (la mitad interna)
 - T2b Capa muscular profunda (la mitad externa)
- T3 Tumor que invade el tejido perivesical (más allá del músculo)
 - T3a Microscópicamente
 - T3b Macroscópicamente (masa extravesical)
- T4 Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica o abdominal

- T4a Próstata, útero o vagina
- T4b Pared pélvica o abdominal

N - Ganglios linfáticos

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 Sin metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis en un único ganglio linfático en la pelvis menor (hipogástrica, obturatriz, ilíaca externa o presacra)
- N2 Metástasis en múltiples ganglios linfáticos en la pelvis menor (hipogástrica, obturatriz, ilíaca externa o presacra)
- N3 Metástasis en un ganglio linfático de la ilíaca primitiva

M - Metástasis a distancia

- M0 No se demuestran metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

Características de los estadios Ta, T1 y Tis

Los tumores en estadio Ta están confinados al urotelio, tienen una configuración papilar en la parte exofítica y no penetran desde el urotelio a la lámina propia ni al músculo detrusor.

Los tumores en estadio T1 se generan a partir del urotelio pero penetran la membrana basal que separa el urotelio de las capas más profundas. Los tumores T1 invaden la lámina propia, pero no con la profundidad suficiente para llegar al músculo detrusor.

El carcinoma *in situ* (Tis) es un carcinoma de grado alto (anaplásico) confinado al urotelio, pero con una configuración plana no papilar.

A diferencia del tumor papilar, el Tis se presenta como una mucosa enrojecida y aterciopelada, ligeramente elevada, pero a veces no es visible. Puede ser local o difuso. Podemos distinguir entre el Tis primario (sin tumores papilares previos o simultáneos), el Tis secundario (con antecedentes de tumores papilares) y el Tis simultáneo (en presencia de tumores papilares).

Características de grado

Clasificación de 1973 de la OMS

Además de su arquitectura, las células individuales muestran distintos grados de anaplasia:

Grado 1: tumor bien diferenciado

Grado 2: tumor moderadamente diferenciado

Grado 3: tumor poco diferenciado

Clasificación de 2004 de la OMS

Inicialmente la OMS/ISUP propuso un nuevo sistema de clasificación en 1998, que la OMS actualizó en 2004. Para las neoplasias uroteliales no invasivas, el sistema utiliza las siguientes categorías:

Tabla 2: Clasificación 2004 de la OMS de neoplasias uroteliales no invasivas

- Hiperplasia (lesión plana no papilar y sin atipía)
- Atipía reactiva (lesión plana con atipía)
- Atipía de significancia desconocida
- Displasia urotelial
- Carcinoma urotelial in situ
- Papiloma urotelial
- Papiloma urotelial, tipo invertido
- Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad (PUNLMP)
- Carcinoma urotelial papilar de bajo grado
- Carcinoma urotelial papilar de alto grado

El sistema de calificación 2004 de la OMS define el Tis como una lesión no papilar; es decir, una lesión plana en la que el epitelio superficial contiene células que son citológicamente malignas. Los tumores papilares se clasifican como neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial de malignidad (PUNLMP) o como carcinomas uroteliales, y este último se subdivide solamente en dos grados: grado bajo o grado alto (Tabla 2).

Se ha eliminado el grupo intermedio: este grupo y el de PUNLMP fueron objeto de controversia en la clasificación de 1973 de la OMS. Se apoya el uso de la clasificación de 2004 de la OMS, ya que esto debería tener como resultado un diagnóstico uniforme de los tumores, que se estratifica mejor de acuerdo con el potencial de riesgo. No obstante, hasta que la clasificación de 2004 de la OMS esté validada por más ensayos

clínicos, los tumores deberían graduarse utilizando tanto la clasificación de 1973 como la de 2004 de la OMS.

La mayoría de los ensayos clínicos publicados hasta ahora sobre tumores vesicales TaT1 se realizaron utilizando la clasificación de 1973 de la OMS, y por lo tanto las siguientes directrices se basan en dicha clasificación.

Diagnóstico y pasos iniciales para el tratamiento

El diagnóstico depende principalmente del examen cistoscópico de la vejiga, la biopsia y la citología de la orina. Hasta la fecha, los marcadores moleculares urinarios no han mejorado la combinación de cistoscopia y citología.

La terapia inicial estándar para los tumores vesicales papilares Ta y T1 es la erradicación macroscópica completa por resección transuretral (RTU), incluida una parte del músculo subyacente. Debe considerarse una segunda RTU si se sospecha que la resección inicial fue incompleta; p. ej., cuando existan tumores múltiples o grandes, o cuando el anatomopatólogo no informe tejido muscular en la pieza o cuando se detecte un tumor de alto grado o un tumor T1. La técnica de resección transuretral se describe en las directrices de la EAU sobre cáncer vesical sin invasión muscular (Eur Urol 2008;54(2):303-14).

El diagnóstico de Tis se basa en la histología de las biopsias de la pared vesical. Las biopsias se toman de las áreas sospechosas. En los pacientes con citología urinaria positiva y sin tumor papilar, se recomiendan biopsias múltiples de la mucosa de aspecto normal, incluida la uretra prostática (biopsias alea-

torias). En estos casos se recomienda la cistoscopia por fluorescencia, ya que mejora la tasa de detección de Tis. Debido a su alta sensibilidad y especificidad (más del 90%), la citología urinaria es una herramienta importante para el diagnóstico y seguimiento del Tis. El Tis no puede erradicarse por resección transuretral y es obligatorio realizar tratamiento adicional.

Factores pronósticos y tratamiento adyuvante

Tumores papilares TaT1

Dado que existe un riesgo considerable de recurrencia y/o progresión de los tumores después de la resección transuretral, se recomienda una terapia intravesical adyuvante para todos los estadios (Ta, T1 y Tis). Todos los pacientes deben recibir una instilación de quimioterapia postoperatoria inmediata dentro de las 6 horas posteriores a la RTU. Una instilación inmediata se considera estándar; la elección del fármaco (mitomicina C, epirubicina o doxorubicina) es optativa.

La elección de realizar terapia intravesical adyuvante adicional depende del riesgo de recurrencia y/o progresión del paciente, el cual puede evaluarse usando el sistema de puntuación EORTC (Tabla 3) y las tablas de riesgo (Tabla 4). Los pacientes con tumores múltiples, tumores grandes (≥ 3 cm) y tumores altamente recurrentes (> 1 recurrencia/año) tienen el riesgo más alto de recurrencia, mientras que los pacientes con tumores en estadio T1, tumores de alto grado y CIS tienen el riesgo más alto de progresión.

La quimioterapia intravesical reduce el riesgo de recurrencias pero no de progresión, y está asociada con efectos secundarios menores. La inmunoterapia intravesical con BCG (inducción y mantenimiento) es superior a la quimioterapia intravesical

para reducir las recurrencias y prevenir o retrasar la progresión a cáncer vesical con invasión muscular. No obstante, la BCG intravesical es más tóxica.

Recomendaciones para tumores de bajo riesgo

Los pacientes con un único tumor Ta de bajo grado y pequeño, sin CIS, tienen bajo riesgo de recurrencia y de progresión. Deben recibir:

1. RTU completa (Grado de recomendación: A)
2. Una única instilación inmediata postoperatoria de un anti-neoplásico (fármaco optativo) (Grado de recomendación: A)
3. No se recomienda un tratamiento adicional antes de la recurrencia.

Recomendaciones para tumores de alto riesgo

Los pacientes con tumores TaT1 de alto grado con o sin carcinoma *in situ*, y aquéllos con carcinoma *in situ* únicamente, tienen alto riesgo de progresión. El tratamiento debe consistir e:

1. RTU completa de los tumores papilares seguida de una única instilación inmediata postoperatoria de un anti-neoplásico (fármaco optativo) (Grado de recomendación: A)
2. Una segunda RTU después de 4-6 semanas (Grado de recomendación: B)
3. Inmunoterapia intravesical adyuvante con BCG (dosis completa o dosis reducida en caso de efectos secundarios). Es necesaria la terapia de mantenimiento durante al menos 1 año, aunque todavía no se ha determinado el esquema de mantenimiento óptimo (Grado de recomendación: A)
4. Puede ofrecerse una cistectomía inmediata a los pacientes

que tengan el riesgo más alto de progresión tumoral. En los pacientes en quienes fracasó la BCG, se recomienda la cistectomía (Grado de recomendación: C)

Recomendaciones para tumores de riesgo intermedio

En los pacientes restantes con riesgo intermedio, es necesaria la terapia intravesical adyuvante pero no existe un consenso acerca del fármaco y el esquema óptimos.

El problema principal en los tumores de riesgo intermedio es prevenir la recurrencia y la progresión, de las cuales la recurrencia es lo más frecuente clínicamente. El tratamiento debería incluir:

1. RTU completa seguida de una instilación inmediata postoperatoria de un antineoplásico (fármaco optativo) (Grado de recomendación: A)
2. Una segunda RTU después de 4-6 semanas cuando la resección inicial fue incompleta (Grado de recomendación: B)
- 3A Quimioterapia intravesical adyuvante (fármaco optativo), cronograma opcional aunque la duración de tratamiento no debe exceder 1 año.

O

- 3B Inmunoterapia intravesical adyuvante con BCG (dosis completa o dosis reducida en caso de efectos secundarios). Es necesaria la terapia de mantenimiento durante al menos 1 año, aunque todavía no se ha determinado el cronograma de mantenimiento óptimo (Grado de recomendación: A).

Tabla 3: Puntuaciones para el cálculo de la recurrencia y de la progresión

Factor	Recurrencia	Progresión
Número de tumores		
Único	0	0
2 to 7	3	3
≥ 8	6	3
Diámetro del tumor		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Tasa de recurrencia previa		
Primario	0	0
≤ 1 recurrencia/año	2	2
> 1 recurrencia/año	4	2
Categoría		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS concomitante		
No	0	0
Sí	1	6
Grado (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Puntuación total	0 - 17	0 - 23

Tabla 4: Probabilidad de recurrencia y progresión según la puntuación total

Puntuación para la recurrencia	Probabilidad de recurrencia 1 año	Probabilidad de recurrencia 5 años	Grupo de riesgo de recurrencia
0	15%	31%	Bajo riesgo
1-4	24%	46%	Riesgo intermedio
5-9	38%	62%	
10-17	61%	78%	Alto riesgo
Repuntuación para la progresión	Probabilidad de progresión 1 año	Probabilidad de progresión 5 años	Grupo de riesgo de progresión
0	0.2%	0.8%	Bajo riesgo
2-6	1%	6%	Riesgo intermedio
7-13	5%	17%	Alto riesgo
14-23	17%	45%	

Nota: Las calculadoras electrónicas para las tablas 3 y 4 están disponibles en <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>

Eur Urol 2006;49(3):466-77.

Carcinoma in situ

El Tis tiene un alto riesgo de progresión a enfermedad músculo-invasiva que supera el 50% en algunos estudios. La inmunoterapia intravesical con BCG (inducción y mantenimiento) es superior a la quimioterapia intravesical para aumentar la tasa de remisión completa y el porcentaje general de pacientes que

permanecen libres del tumor. Además, la BCG reduce el riesgo de progresión en comparación con la quimioterapia intravesical o una inmunoterapia diferente. La cistectomía radical temprana en el momento del diagnóstico brinda una supervivencia libre de enfermedad que es excelente, pero puede ser un tratamiento excesivo en un 50% de los pacientes.

Recomendaciones para el tratamiento del Tis

1. En el Tis concomitante, la estrategia inicial (RTUV, instilación intravesical temprana, segunda RTU) se basa en las características del tumor papilar.
2. Inmunoterapia intravesical con BCG que incluye al menos 1 año de mantenimiento (Grado de recomendación: A).
3. Después del ciclo de inducción de 6 semanas, se puede considerar realizar un segundo ciclo de 6 instilaciones semanales de BCG o ciclos de mantenimiento que consisten en 3 instilaciones semanales en los pacientes que no responden, dado que aproximadamente 40-60% de estos pacientes responderán al tratamiento adicional con BCG.
4. En los pacientes que no responden a la inmunoterapia con BCG a los 6 meses, se recomienda una cistectomía radical (Grado de recomendación: C)

Seguimiento de los tumores vesicales sin invasión muscular

Debido al riesgo de recurrencia y progresión, se debe hacer un seguimiento de los pacientes con tumores vesicales sin invasión muscular; no obstante, la frecuencia y duración de las cistoscopias debe reflejar el grado de riesgo individual del paciente. Mediante el uso de tablas de riesgo (ver las tablas 3 y 4), se puede predecir el riesgo de recurrencia y progresión


a corto y largo plazo en cada paciente y se puede adaptar el esquema de seguimiento de manera acorde:

- a. La pronta detección de recurrencias con invasión muscular y de alto grado sin invasión muscular es de suma importancia, dado que un retraso en el diagnóstico y el tratamiento pone en riesgo la vida del paciente.
- b. La recurrencia del tumor en el grupo de bajo riesgo es casi siempre de bajo grado y bajo estadio. Las recurrencias papilares pequeñas, no invasivas (Ta), de bajo grado no representan un peligro inmediato para el paciente y su detección temprana no es esencial para que el tratamiento sea exitoso.
- c. El resultado de la primera cistoscopia después de la RTU a los 3 meses es un factor de pronóstico muy importante para recurrencia y para progresión. Por lo tanto, la primera cistoscopia siempre se debe realizar 3 meses después de la RTU en todos los pacientes con tumor vesical sin invasión muscular.

Las siguientes recomendaciones se basan solamente en la experiencia retrospectiva.

Recomendaciones para las cistoscopias de seguimiento

- Los pacientes con tumores con bajo riesgo de recurrencia y progresión deben someterse a una cistoscopia a los 3 meses.
Si es negativa, se aconseja realizar la siguiente cistoscopia a los 9 meses y, posteriormente, una vez por año durante 5 años. (Grado de recomendación: C)
- Los pacientes con tumores con alto riesgo de progresión deben someterse a una cistoscopia y citología urinaria a los 3 meses.
Si es negativa, las siguientes cistoscopias y citologías se deben repetir cada 3 meses durante un período de 2 años, cada 4 meses en el tercer año, cada 6 meses posteriormente hasta los 5 años y, después, una vez por año. Se recomienda una exploración anual del tracto superior. (Grado de recomendación: C)
- Los pacientes con riesgo intermedio de progresión (alrededor de un tercio de todos los pacientes) deben ser sometidos a un esquema de seguimiento intermedio, utilizando cistoscopia y citología, adaptado según los factores personales y subjetivos. (Grado de recomendación: C)
- Los pacientes con Tis deben ser sometidos a un seguimiento de por vida debido al alto riesgo de recurrencia y progresión, tanto intravesical como extravesical. Es esencial realizar una citología urinaria junto con una cistoscopia (y biopsias de vejiga en los casos con citología positiva) para controlar la eficacia del tratamiento. El esquema de seguimiento es el mismo que para los pacientes con tumores de alto riesgo..



El breve texto de este folleto se basa en las directrices más completas de la EAU (ISBN 978-90-70244-91-0), que se encuentran disponibles para todos los miembros de la Asociación Europea de Urología (European Association of Urology) en su sitio web, <http://www.uroweb.org>.