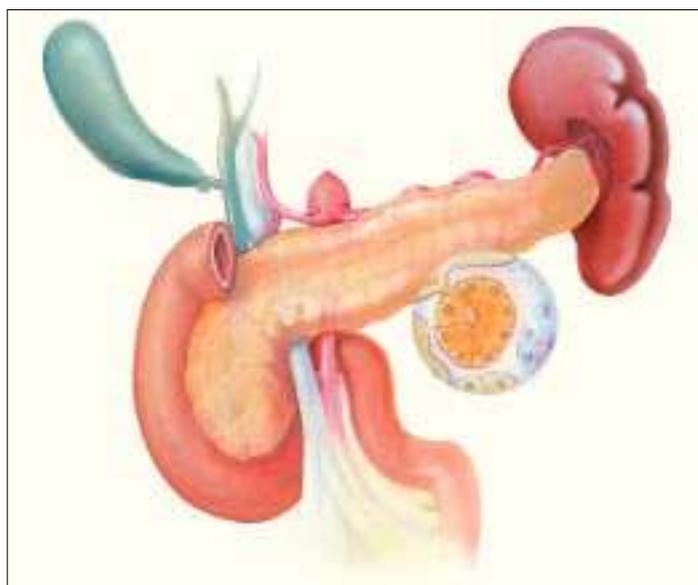


# Diagnóstico clínico y tratamiento de los tumores vesicales

ROBERTO LÓPEZ LÓPEZ

Doctor en Farmacia. Analista clínico.



Partiendo de un análisis de las distintas herramientas utilizadas para realizar el diagnóstico clínico de los tumores vesicales, el autor aborda su tratamiento con radioterapia y quimioterapia, además de comentar las características de fármacos nuevos como el carboplatino y la Ga N, así como las nuevas tendencias en este campo: material genético complementario, bloqueo de la angiogénesis y estimulación inmunológica.

Los tumores de la vejiga marcan una frontera de incertidumbre y controversia en las distintas alternativas de tratamiento. En principio, su tratamiento preferente se inclinaba exclusivamente hacia las combinaciones de cirugía y/o radiación, no empleándose la quimioterapia por considerarse estos tumores insensibles a dicha terapia (tabla 1). Varios factores han alterado esta percepción, principalmente la creciente eficacia de la quimioterapia de combinación.

## Diagnóstico clínico

En el diagnóstico clínico de los tumores vesicales se utilizan diver-

sas técnicas (tabla 2) que pasamos a comentar a continuación.

### Tomografía computarizada (TAC)

La TAC diagnostica con superioridad los tumores extravesicales con infiltración ósea y la resonancia magnética nuclear ofrece mejor información en los tumores de cúpula y los que infiltran recto y/o vagina. Se utiliza para intentar determinar la invasión tumoral y la extensión extravesical en tumores infiltrantes y aquellos no controlables endoscópicamente. La sensibilidad varía entre el 60 y el 90%. La especificidad varía del 75 al 100%.

Su especificidad es del 30-60% para la detección de infiltración muscular. La extensión extravesical

se diagnostica mediante TAC con sensibilidad y especificidad aproximadas del 70-80%. La fiabilidad de la TAC para predecir de forma exacta el estadio de los nódulos linfáticos pelvianos oscila entre el 70 y 90%.

La limitación de la tomografía en la detección de linfadenopatías se debe a sus límites de resolución, no pudiendo detectarse adenopatías de tamaño inferior a 1-1,5 cm. Cuando el tamaño es considerable, la especificidad llega a un 94%; en cambio, la sensibilidad no llega al 50%. Más de la mitad de los ganglios histológicamente positivos se identificaban como normales por TAC.

Algunos de los signos valorados en la TAC son:

- Aumentos de grosor de la pared vesical.
- Pérdida del plano graso perivesical.
- Borramiento de los ángulos vesicoprostáticos, etcétera.

Los factores que limitan la capacidad de la TAC para detectar la extensión extravesical son:

- La falta de separación radiológica con algunos órganos vecinos.
- La presencia de reacción.

La presencia de cicatrices por resecciones previas es una causa de falsos positivos. Los falsos negativos (TAC negativo, nódulo positivo) oscilan entre el 6 y el 40%.

La utilidad de la TAC para predecir el estadio patológico del cáncer de vejiga es controvertida. En un principio se pensó en su gran beneficio para separar el estadio en lesiones intramurales y extramurales, pero la diferenciación reside en la capacidad de visualización del especialista y, por tanto, los errores de interpretación son habituales, especialmente en pacientes sometidos a radiación que han sido sometidos a cirugía.

#### Resonancia magnética nuclear

Parece tener una sensibilidad y una especificidad superiores a la TAC. Presenta mayor sensibilidad (casi del 75%), a pesar de encontrar también dificultades para detectar las adenopatías de pequeño tamaño. La administración de contraste endovenoso y los cortes en diferentes planos pueden ayudar a diferenciar las adenopatías de las estructuras vasculares.

Las imágenes de intensidad T2 pueden mostrar mejor la disrupción de la pared muscular y la invasión de órganos vecinos, mientras que las imágenes T1 son muy útiles para contrastar el tumor con la grasa perivesical y la orina, valorando también el ángulo vesicoseminal y la invasión cervicoprostática. Entre las ventajas de la resonancia magnética nuclear destacan:

- Su menor agresividad, al no irradiar al paciente ni ser necesaria

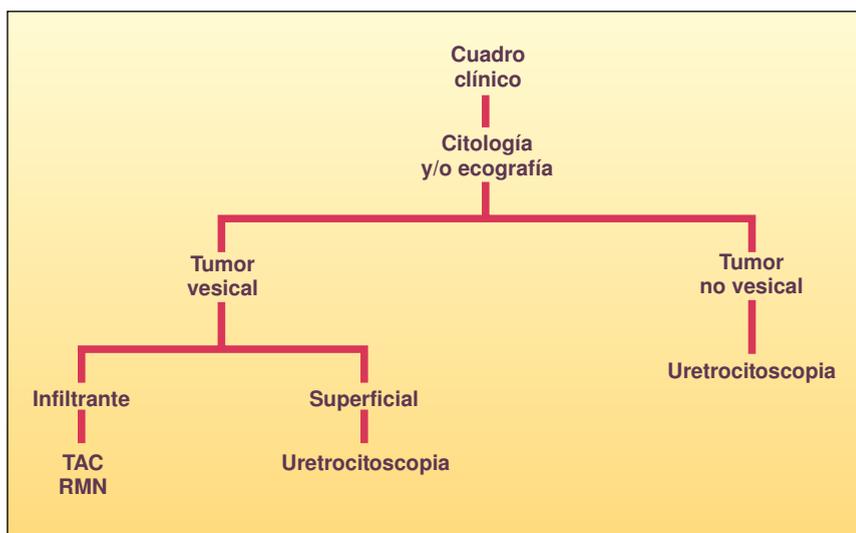


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico del cáncer de vejiga.

la administración de contraste yodado.

- La posibilidad de realizar cortes en cualquier plano tridimensional.

#### Ecografía

Su elevada sensibilidad, de hasta un 90%, en ecografías transrectales y la ecografía abdominal detecta con una seguridad del 80% tumores de más de 5 mm. Se trata de un método diagnóstico altamente sensible a la hora de diagnosticar tumores vesicales.

La ecografía transuretral endocavitaria, altamente rentable en términos de sensibilidad y especificidad, es una exploración invasiva y que requiere anestesia y un transductor especial no siempre disponible. La ecografía transrectal es útil para identificar la invasión prostática o de vesículas seminales en el varón y de la vagina en la mujer.

#### Pielografía endovenosa

La pielografía endovenosa es necesaria para descartar la existencia de tumor en vías superiores. También puede evidenciar una obstrucción uretral a nivel vesical, que se asocia a una elevada incidencia de invasión muscular en tumores transicionales. Aproximadamente el 75% de los tumores vesicales mayores de 1 cm puede apreciarse en pielografías endovenosas.

#### Ultrasonidos

La ultrasonografía se puede aplicar como un método para detectar la

extensión del tumor en pacientes con cáncer de vejiga, pero el tamaño y la situación de las lesiones intravesicales suponen limitaciones importantes. Es barata, fácil de repetir y simple de aprender.

Provoca numerosos errores de estadiaje debidos a escaras, coágulos, etc. El sobreestadiaje puede ser debido a la calcificación que obstruye la propagación ultrasónica y, en los tumores mayores de 3 cm, por la pérdida de penetración.

#### Resección transuretral

A pesar de que no hay datos definitivos sobre la sensibilidad y especificidad de la técnica, es el método de estadiaje local más importante para saber si se trata de un tumor infiltrante. La palpación bimanual previa no tiene un valor claro dada su subjetividad, pero un tumor palpable es altamente sugestivo de ser infiltrante.

#### Radioterapia

En principio, el tratamiento más común del carcinoma vesical era la radioterapia seguido de la cistectomía radical, que también fue un tratamiento habitual de este tipo de tumor, pero el carácter mutilante de la intervención y el hecho de tratarse de una cirugía agresiva hacen que no sea aplicable en todos los enfermos.

Se basa en la administración mediante un acelerador lineal de altas dosis de radiación. Si el

**Tabla 1. Tratamiento del cáncer de vejiga**

- Cirugía
- Cistectomía simple: extirpación de la vejiga
- Cistectomía radical: extirpación de la vejiga, más la próstata o el útero
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Neoadyuvante: antes del tratamiento definitivo
- Adyuvante: después del tratamiento definitivo
- Terapia de combinación cirugía/quimioterapia/radioterapia

tumor de carácter local desaparece tras la terapia, la supervivencia suele ser prolongada; pero si la respuesta local es pequeña, con la supervivencia sucederá lo mismo. En la actualidad se cuenta con otros métodos no quirúrgicos capaces de controlar la enfermedad local o distante y mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

La radioterapia provoca una disminución de estadio, una disminución en la incidencia de metástasis pulmonares y no aumenta la mortalidad operatoria.

Conlleva varios problemas, entre los cuales cabe destacar: problemas miccionales, hematurias, trastornos intestinales, etcétera.

### Quimioterapia

La quimioterapia puede tener dos finalidades:

- Neoadyuvante. Antes de la cistectomía, con la finalidad de disminuir el estadio tumoral, así como controlar posibles metástasis. El principal inconveniente es la demora en la cistectomía.

- Adyuvante. Después de la cistectomía. Se administra cuando se

sospecha de un elevado riesgo de recidiva. Tiene como principal inconveniente la mala aceptación por parte del paciente que acaba de ser sometido a cirugía.

La quimioterapia presenta numerosas ventajas, a saber:

- El carcinoma vesical es un tumor quimiosensible.
- Permite el control a distancia de posibles micrometástasis.
- Reduce la masa tumoral a extirpar durante la cistectomía.
- Evita diseminaciones neoplásicas.
- Contribuye al tratamiento paliativo del paciente.

### Cisplatino (CDDP)

La aparición del CDDP como citostático más útil y eficaz en carcinoma de vejiga marcó un gran interés en la quimioterapia de este tumor. Con este fármaco comenzó a observarse un número significativo (alrededor del 10%), de remisiones completas y en algunos casos la remisión se prolongó durante largos períodos.

La dosis habitual es de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, obteniéndose más de un 30% de remisiones objetivas de 3 meses de duración.

Las respuestas son rápidas, generalmente con la primera y segunda tanda y la mayoría de pacientes rechazaron la continuación de la terapéutica por náuseas y vómitos.

El CDDP ha sido combinado con varias drogas, sobre todo con la adriamicina (ADM). La combinación de CDDP y ADM ha mostrado un aumento del número de remisiones completas, y algunos pacientes han tenido largas supervivencias, de 2 a 8 años en cáncer avanzado.

### Metotrexato (MTX)

También es muy eficaz en el tratamiento del cáncer de vejiga. La dosis óptima es desconocida y el esquema usado más frecuentemente es 30 mg/m<sup>2</sup> semanales intravenosos y las respuestas se observan muy rápidamente.

Las combinaciones han mejorado de forma notable los resultados. Los tratamientos más eficaces en la actualidad son las combinaciones del MTX, en concreto el M-VAC (MTX, vinblastina, ADM y CDDP). Una dosis de metotrexato de 30 mg/m<sup>2</sup> se inyecta en el día primero; en el día segundo se administra vinblastina (3 mg/m<sup>2</sup>), ADM (30 mg/m<sup>2</sup>) y CDDP (70 mg/m<sup>2</sup>) previa hidratación, además de otras sustancias para disminuir los efectos tóxicos gastrointestinales del citostático. El esquema M-VAC es un régimen de quimioterapia potentemente efectivo en el carcinoma de vejiga y superior a otros tratamientos con monoterapia y poliquimioterapia. Se observó remisión objetiva en 71% de los pacientes con remisión completa clínica en el 50%.

### Adriamicina

Fue la droga más ensayada. La inducción de las remisiones con este fármaco es dosisdependiente, con mejores resultados con dosis de 60-75 mg/m<sup>2</sup>.

Al combinarla con CYCLO y con MTX con el nombre de MAC consiguió buenos resultados. De esta combinación hay que destacar la buena tolerancia del esquema MAC y los excelentes resultados similares a los del cisplatino.

La asociación de la ADM con el 5-fluorouracilo demostró mayor

**Tabla 2. Diagnóstico clínico del cáncer de vejiga**

Técnica	Utilidad
TAC	Diagnóstico de tumores extravesicales con infiltración ósea
RMN	Diagnóstico de tumores de la cúpula o aquellos que infiltran recto y/o vagina
Ecografía	Diagnóstico de tumores de más de 5 cm y aquellos que invaden la próstata
Pielografía	Detecta tumores de pequeño tamaño (< 1 cm), sobre todo en las vías superiores
Ultrasonidos	Muy útil para detectar la extensión de tumores
Algoritmo (fig. 1)	Diagnóstico del cáncer de vejiga

número de respuestas, que ambas drogas por separado y con buena tolerancia.

### Drogas nuevas

#### Carboplatino

La dosis habitual es de 400 mg/m<sup>2</sup>, aunque posee una actividad dosis dependiente, lo que sugiere el ensayo de otras dosis y esquemas terapéuticos. La mejor tolerancia gastrointestinal y neurológica, así como la menor toxicidad renal, lo convierten en un citostático de gran utilidad. Puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia renal.

#### Ga N

La dosis habitual es de 750-1.000 mg/m<sup>2</sup> administrado cada 2 o 3 semanas. Se tolera bien en infusión continua i.v. y se administra a dosis limitantes, dados a sus efectos gastrointestinales y renales.

---

La ultrasonografía se puede aplicar como un método para detectar la extensión del tumor en pacientes con cáncer de vejiga, pero el tamaño y la situación de las lesiones intravesicales suponen limitaciones importantes.

---

### Nuevas tendencias

#### Material genético complementario

Para contrarrestar los efectos producidos por la expresión exagerada de determinados oncogenes se está experimentando la utilización del ARN complementario (anti-sense). El principal inconveniente deriva de la penetración específica en las células tumorales.

#### Bloqueo de la angiogénesis

En la actualidad también se está evaluando el bloqueo de la angiogénesis, que resulta esencial para el desarrollo de los tumores.

#### Estimulación inmunológica

Se basa en la estimulación de los sistemas inmunológicos de defensa frente a las células tumorales. La interleucina-2 (IL-2) y el interferón beta (IFN-beta) estimulan la actividad de las células NK destructoras de células tumorales.

Se ha observado un potente efecto antitumoral de la interleucina-4 (IL-4). Cuando actúa de forma paracrina sobre células tumorales, produce la destrucción de las mismas por activación de los macrófagos y de los eosinófilos, mientras que los tejidos circundantes permanecen indemnes después del ataque. □