

**ESTUDIO DEL ADN NUCLEAR MEDIANTE  
CITOMETRÍA DE IMAGEN EN LOS  
TUMORES VESICALES SUPERFICIALES.  
SU VALOR PREDICTIVO CON RESPECTO A  
LA RECIDIVA TUMORAL**

**Gloria Nohales Taurines**

## INDICE

<b><u>1. INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>1</b>
<u>1.1. FUNDAMENTOS</u> .....	4
<u>1.1.1. El cáncer vesical</u> .....	4
<u>1.1.1.1. Epidemiología</u> .....	4
<u>1.1.1.2. Etiología</u> .....	5
<u>1.1.1.3. Diagnóstico</u> .....	14
<u>1.1.1.4. Estudio histológico: grado y estadiaje</u> .....	17
<u>1.1.1.5. Tratamiento del cáncer vesical superficial</u> .....	23
<u>1.1.1.6. Pronóstico de los tumores vesicales superficiales</u> .....	28
<u>1.1.1.7. Teorías de la recidiva del tumor vesical superficial</u> .....	32
<u>1.2. EL CICLO CELULAR Y SU ESTUDIO A TRAVÉS DE LA CITOMETRÍA</u> .....	34
<u>1.2.1. El ciclo celular</u> .....	34
<u>1.2.2. La ploídia según técnicas citogenéticas y citométricas</u> .....	36
<u>1.2.3. El ADN citométrico</u> .....	37
<u>1.3. TÉCNICAS CITOMÉTRICAS: CITOMETRÍA DE FLUJO Y CITOMETRÍA DE IMAGEN</u> .....	42
<u>1.3.1. Ventajas y desventajas de la citometría de flujo</u> .....	45
<u>1.3.2. Ventajas y desventajas de la citometría de imagen por absorción</u> .....	45
<u>1.4. FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA CITOMETRÍA DE IMAGEN. LEY DE LAMBERT-BEER</u> .....	48
<u>1.5. DESCRIPCIÓN Y FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA EMPLEADO EN LA CITOMETRÍA DE IMAGEN POR ABSORCIÓN</u> .....	51
<u>1.5.1. Adquisición de la imagen</u> .....	52
<u>1.5.2. Procesado y análisis de la imagen</u> .....	56
<u>1.5.3. Interfase de usuario o unidad de representación</u> .....	57
<u>1.6. PARÁMETROS NUCLEARES CUANTIFICADOS</u> .....	58
<u>1.6.1. Parámetros morfométricos</u> .....	59
<u>1.6.2. Parámetros densitométricos</u> .....	60
<u>1.7. RELACIÓN DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS DENSITOMÉTRICOS CON LAS CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS TUMORALES</u> .....	62
<u>1.8. FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR LA CUANTIFICACIÓN CITOMÉTRICA</u> .....	66
<u>1.9. FUNDAMENTOS QUÍMICOS DE LA TINCIÓN NUCLEAR MEDIANTE LA REACCION DE FEULGEN</u> .....	70
<u>1.10. UTILIDAD DE LA CITOMETRÍA DE IMAGEN</u> .....	72
<b><u>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u></b> .....	<b>75</b>
<u>2.1. HIPÓTESIS</u> .....	76
<u>2.2. OBJETIVOS</u> .....	78
<b><u>3. MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	<b>79</b>

3.1. PACIENTES.....	80
<u>3.1.1. Edad y sexo</u> .....	82
<u>3.1.2. Tabaquismo</u> .....	82
<u>3.1.3. Síntomas que originaron el diagnóstico</u> .....	82
<u>3.1.4. Estudio anatomopatológico y tratamiento</u> .....	82
<u>3.1.5. Recidiva tumoral</u> .....	83
<u>3.1.6. Localización de la recidiva tumoral</u> .....	83
<u>3.1.7. Tratamiento adyuvante post-cirugía</u> .....	83
3.2. METODOLOGÍA. ESTUDIO DEL CONTENIDO DE ADN.....	84
<u>3.2.1. Descripción de la técnica para conseguir la suspensión nuclear</u> .....	84
<u>3.2.2. Tinción de Feulgen</u> .....	86
<u>3.2.3. Descripción del Equipo y metodología del análisis citométrico del ADN</u> .....	87
<u>3.2.4. Obtención e interpretación de los parámetros del análisis citométrico</u> .....	90
<u>3.2.5. Análisis estadístico</u> .....	99
<u>3.2.6. Estadística descriptiva</u> .....	99
<u>3.2.6.1. Estadística descriptiva</u> .....	99
<u>3.2.6.2. Análisis univariante</u> .....	100
<u>3.2.6.2.1. Test de significación estadística para variables cualitativas</u> .....	100
<u>3.2.6.2.2. Test de significación estadística para variables continuas</u> .....	100
<u>3.2.6.3. Análisis multivariante. Regresión logística</u> .....	101
<u>3.2.6.3.1. Desarrollo de la regresión logística</u> .....	102
<u>3.2.6.3.2. Estrategia de análisis</u> .....	103
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>105</b>
<u>4.1. ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS TUMORALES CON LA PRESENCIA DE RECIDIVA TUMORAL INDEPENDIEMENTE DEL TIEMPO</u> .....	106
<u>4.1.1. Variables clínicas</u> .....	106
<u>4.1.1.1. Edad</u> .....	106
<u>4.1.1.2. Tabaquismo</u> .....	106
<u>4.1.1.3. Anilinas</u> .....	106
<u>4.1.2. Variables citométricas. Análisis descriptivo</u> .....	108
<u>4.1.2.1. Clasificación de los histogramas de ADN</u> .....	108
<u>4.1.2.2. Grado de hiperploídía (DH)</u> .....	115
<u>4.1.2.3. Índice de proliferación de ADN (IP)</u> .....	116
<u>4.1.2.4. Grado de malignidad de ADN (GM-ADN)</u> .....	116
<u>4.1.2.5. Área media nuclear (AMN)</u> .....	117
<u>4.2. RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS CITOMÉTRICOS CON LA CAPACIDAD DE RECIDIVA DEL TUMOR VESICAL SUPERFICIAL G2PT1 Y POSIBLE PREDICCIÓN DE LA MISMA INDEPENDIEMENTE DEL TIEMPO. ESTUDIO MULTIVARIANTE</u> .....	120
<u>4.2.1. Propuesta de creación de grupos de riesgo de recidiva tumoral en base a los resultados del análisis</u> .....	

<i>multivariante</i> .....	125
<b><u>5. DISCUSIÓN</u></b> .....	127
<b><u>6. CONCLUSIONES</u></b> .....	146
<b><u>7. BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	149

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<i>Figura 1.- Representación esquemática de los principales acontecimientos reguladores del ciclo celular.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 2.- Esquema que muestra el punto de acción en el ciclo celular de los distintos componentes de las familias ciclinas y ciclinas-dependientes de quinasas, así como de sus inhibidores.....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 3.- Niveles de infiltración tumoral según el sistema de clasificación TNM. ....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 4.- Carcinoma de células transicionales grado 1 (Tinción H-E x 200).....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 5.- Carcinoma de células transicionales grado 2 (Tinción H-E x 200).....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 6.- Carcinoma de células transicionales grado 3 (Tinción H-E x 200).....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 7.- Estadíos patológicos de los tumores vesicales y alteraciones moleculares asociadas a la progresión tumoral.....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 8.- Duración del ciclo celular.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 9.- Ciclo celular en función del contenido en ADN nuclear.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 10.- Expresión de proteínas según la fase del ciclo celular. ....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 11.- Citómetro de flujo.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 12.- Absorción de radiación.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 13.- Ley de Lambert-Beer.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 14.- Elementos básicos del equipo de citometría de imagen digital.....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 15.- Elementos básicos de un sistema de adquisición de imagen.....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 16.- Elementos sensores de imagen (CCD).....</i>	<i>55</i>
<i>Figura 17.- Histograma tipo I.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 18.- Histogramas tipo II a.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 19.- Histogramas tipo II b.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 20.- Histograma tipo III.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 21.- Histograma tipo IV.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 22.- Algoritmo para la adquisición de la muestra.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 23.- Tratamiento de las muestras para conseguir la suspensión nuclear.....</i>	<i>85</i>
<i>Figura 24.- Histograma de ADN tipo diploide (tejido normal).....</i>	<i>92</i>
<i>Figura 25.- Histograma de ADN tipo tetraploide.....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 26.- Histograma de ADN tipo hiperdiploide.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 27.- Histograma de ADN tipo hipertetraploide.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 28.- Cálculo del índice de proliferación.....</i>	<i>96</i>
<i>Figura 29.- Tumor diploide: histograma, biopsia y suspensión nuclear.....</i>	<i>109</i>
<i>Figura 30.- Tumor tetraploide: histograma, biopsia y suspensión nuclear.....</i>	<i>110</i>
<i>Figura 31.- Tumor hiperdiploide: histograma, biopsia y suspensión nuclear.....</i>	<i>111</i>
<i>Figura 32.- Tumor hipertetraploide: histograma, biopsia y suspensión nuclear.....</i>	<i>112</i>
<i>Figura 33.- Distribución de los valores de hiperploidía.....</i>	<i>115</i>
<i>Figura 34.- Distribución de los valores del índice de proliferación de nuestra serie.....</i>	<i>116</i>

*Figura 35.- Distribución de los valores del grado de malignidad de nuestra serie.....117*  
*Figura 36.- Distribución de los valores del área media nuclear de nuestra serie. ....118*

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.- Factores clínico-patológicos clásicos asociados a recidiva tumoral.</i>	29
<i>Tabla 2.- Ventajas y desventajas de la Citometría de Flujo.</i>	45
<i>Tabla 3.- Ventajas y desventajas de la Citometría de Imagen.</i>	45
<i>Tabla 4.- Soluciones fijadoras y sus componentes químicos.</i>	68
<i>Tabla 5.- Descripción de las características clínicas, histológicas y evolutivas de la muestra.</i>	81
<i>Tabla 6.- Distribución de los pacientes según grado histológico y nivel de infiltración.</i>	83
<i>Tabla 7.- Estudio de la asociación entre las características demográficas, clínicas e histológicas y el desarrollo de recidiva tumoral.</i>	107
<i>Tabla 8.- Tipos de ploidía presentes en la muestra.</i>	108
<i>Tabla 9.- Tipos de histogramas de ADN.</i>	113
<i>Tabla 10.- Relación entre el área media nuclear y la presencia de recidiva tumoral.</i>	117
<i>Tabla 11.- Relación entre el área media nuclear y la recidiva tumoral.</i>	118
<i>Tabla 12.- Valores del área media nuclear en función del grado tumoral.</i>	119
<i>Tabla 13.- Valores del área media nuclear en función de la ploidía del ADN.</i>	119
<i>Tabla 14.- Resultados del análisis de la regresión logística utilizando como variables explicativas los factores pronósticos clásicos.</i>	122
<i>Tabla 15.- Asignación de pacientes al grupo no recidiva tumoral versus recidiva tumoral según el modelo matemático introduciendo los factores clínico-patológicos clásicos.</i>	122
<i>Tabla 16.- Resultados del análisis de la regresión logística utilizando como variables explicativas los parámetros citométricos.</i>	123
<i>Tabla 17.- Asignación de pacientes al grupo no recidiva tumoral versus recidiva tumoral según el modelo matemático introduciendo los factores citométricos.</i>	123
<i>Tabla 18.- Resultados del análisis de la regresión logística utilizando como variables explicativas una combinación de los dos modelos.</i>	124
<i>Tabla 19.- Asignación de pacientes al grupo no recidiva tumoral versus recidiva tumoral según el modelo matemático introduciendo una combinación de ambos modelos.</i>	124
<i>Tabla 20.- Grupos de riesgo.</i>	126

## Índice de abreviaciones

.....	Longitud de onda
2cDI.....	Indice de desviación respecto a 2c
ADN.....	Acido desoxirribonucleico
AMN.....	Area media nuclear
BCG.....	Bacilo de Calmette-Guerin
Cis.....	Carcinoma <i>in situ</i>
CV.....	Coficiente de varianza

---

DA .....	Grado de aneuploidía
DH .....	Grado de hiperploidía
DO .....	Densidad óptica
DOI.....	Densidad óptica integrada
DOM .....	Densidad óptica media
DP.....	Grado de ploidía
GM-ADN .....	Grado de malignidad
IADN.....	Índice de ADN
IM-ADN.....	Índice de malignidad
IP .....	Índice de proliferación



# **1. *INTRODUCCIÓN***

El cáncer vesical es una patología frecuente diagnosticándose cada año 50.500 nuevos casos en Estados Unidos. En España, en 1986, se calculó una incidencia de 7.773 nuevos casos lo que supone alrededor de 19.5 casos por cada 100.000 habitantes y año<sup>1</sup>.

Las neoplasias vesicales pueden ser superficiales o infiltrantes. En el momento del diagnóstico la gran mayoría de estos tumores son superficiales (75-85%). La característica fundamental de las neoplasias vesicales superficiales es que en general se mantendrán así toda la vida y sólo un 10-20% de los tumores progresarán hacia formas infiltrantes. Como contrapartida el 70% de los tumores superficiales presentará más de una recidiva a lo largo de su evolución<sup>2</sup>.

Los tumores vesicales superficiales constituyen un grupo de neoplasias muy heterogéneo con un comportamiento biológico muy variado y potencial maligno dispar siendo imprescindible un correcto diagnóstico y estadiaje tumoral que en definitiva, serán los principales factores que determinarán y condicionarán el tratamiento del paciente.

El diagnóstico anatomopatológico conlleva una cierta complejidad debido, entre otras razones, al importante componente de *subjetividad* personal inherente a él. Se han realizado multitud de estudios en los que las mismas preparaciones histológicas han sido analizadas por distintos patólogos obteniéndose un diagnóstico (grado y estadio) distinto en más de un 15% de los casos analizados<sup>3</sup>. La preocupación por la reproductibilidad y objetividad del estudio anatomopatológico arranca desde principios de siglo. Ya en 1915, Broders propuso un sistema de gradación al que han seguido otros muchos.

En 1973 la Organización Mundial de la Salud (WHO) expuso un nuevo sistema en un intento de unificar criterios pero todavía hoy, a pesar de estos esfuerzos, el problema sigue vigente.

Por lo tanto, además del indudable interés académico del tema, que duda cabe que todo ello redundará en definitiva, en una mejor actividad asistencial con el consiguiente incremento en la calidad de vida del enfermo, máxime cuando estos pacientes son objeto de frecuentes exploraciones complementarias no exentas de morbi-mortalidad. Junto a la mejora en la

calidad de vida del enfermo se produciría una disminución o mejor uso del gasto sanitario.

En nuestro proyecto nos hemos centrado exclusivamente en los tumores vesicales superficiales papilares excluyendo los carcinomas *"in situ"* pues su comportamiento no es superponible al resto de tumores vesicales superficiales.

La hipótesis del presente estudio, tal y como hemos comentado con anterioridad, se centra en profundizar en el conocimiento de la historia natural del cáncer vesical superficial papilar, estableciendo diferentes categorías en función de la agresividad tumoral con la finalidad de poder anticiparnos a los acontecimientos desencadenados por la enfermedad neoplásica mediante el diagnóstico precoz de las recidivas y la búsqueda de un equilibrio entre exploraciones complementarias más o menos agresivas y el diagnóstico correcto.

Para ello hemos analizado de forma retrospectiva una serie amplia de tumores superficiales papilares vesicales mediante citometría de imagen, a través de la cual se realiza una valoración del contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN) de los núcleos tumorales, y comprobar si los datos obtenidos tienen por sí mismos valor pronóstico independiente y/o si pueden aportar más información sumados a los factores pronósticos clásicos con respecto a la aparición de recidiva tumoral.

## **1.1. FUNDAMENTOS**

### **1.1.1. EL CÁNCER VESICAL**

#### **1.1.1.1. Epidemiología**

El cáncer vesical es una de las patologías más frecuentes a las que se enfrenta el urólogo diariamente.

En los países desarrollados es la sexta neoplasia más frecuente. Se ha objetivado una mayor incidencia en países industrializados y en áreas urbanas con respecto a las zonas rurales en parte debido a la influencia de factores ocupacionales y ambientales en la etiología de este tipo de neoplasia<sup>4</sup>.

El carcinoma vesical supone el 7% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados entre los hombres y el 3% entre las mujeres. Supone la causa de muerte en el 2% de los hombres fallecidos y el 1% en las mujeres<sup>5</sup>.

Su incidencia se incrementa con la edad y es particularmente alta después de los 60 años. El tumor vesical es raro antes de los 40 años y además los pacientes jóvenes suelen desarrollar tumores de bajo grado<sup>6</sup>

La incidencia definida como *número de casos nuevos diagnosticados por 100.000 personas y año* del cáncer vesical está aumentando. Dado que este tipo de neoplasia no suele hallarse de forma incidental en las autopsias y que la metodología diagnóstica fundamental, cistoscopia y biopsia vesical, no ha sido modificada desde hace décadas, el incremento en la incidencia de la enfermedad es un incremento real y no atribuible a innovaciones tecnológicas y/o a programas de salud, como por ejemplo, los programas de detección precoz del cáncer de mama encontrando como posible causa de dicho incremento la mayor longevidad de la población.

En cuanto a la prevalencia de esta neoplasia definida como *número total de casos presentes por 100.000 habitantes*, es la segunda más prevalente entre la población de mediana edad y población añosa, debido entre otras causas al alto porcentaje de recidivas que

presentan los pacientes diagnosticados de cáncer vesical<sup>1</sup>.

A pesar de que en las últimas décadas se ha detectado un aumento progresivo de la incidencia del cáncer vesical la mortalidad no se ha incrementado, debido fundamentalmente al crecimiento de la incidencia a expensas de formas superficiales de cáncer vesical con menor capacidad invasiva y mejor pronóstico<sup>1</sup>. En las últimas décadas la mortalidad por cáncer vesical ha presentado una disminución en torno a un 8%. En España, la tasa de mortalidad secundaria a cáncer vesical se estima alrededor del 5,3 muertes/100.000 hab./año<sup>1</sup>. En general, el cáncer vesical origina el 5% de las muertes por cáncer entre los varones y el 3% entre las mujeres<sup>4</sup>.

Afecta tanto a hombres como a mujeres con una relación de 3:1. En el hombre es la cuarta neoplasia después del cáncer de próstata, pulmón y cáncer colorectal. En la mujer es el octavo cáncer más frecuente siendo el primero el de mama<sup>13,7</sup>.

Puede presentarse a cualquier edad, incluso en niños<sup>8</sup>, aunque la edad más habitual de aparición es hacia los 69 años en el hombre y los 71 años en la mujer.

#### **1.1.1.2. Etiología**

Los estudios epidemiológicos demuestran la asociación del cáncer vesical con distintos factores de riesgo entre los que destacan:

- *Exposición a productos químicos*: como aminobenzidinas aromáticas, anilinas, 2-amino-1-naftol, entre los más frecuentes. Aunque es conocida la relación de estos productos químicos con el cáncer vesical es difícil hallar una implicación directa pues en general, los trabajadores que están expuestos a ellas lo están también a otros agentes<sup>9</sup>. Se ha encontrado predisposición a padecer un tumor vesical en aquellos individuos expuestos a aminas aromáticas y que presentan una alteración en el proceso de acetilación de dichas aminas (acetiladores lentos)<sup>10</sup>. La incidencia de neoplasias transicionales está aumentada entre los trabajadores del caucho, tintes, textil, peleteros, tintoreros, peluqueros, camioneros e industrias químicas<sup>9</sup>.

- *Tabaco*: Se ha establecido una clara relación entre los tumores vesicales y el tabaco debido a la presencia de 2-aminonaftaleno y 4-aminobifenilo. Los fumadores presentan un riesgo aumentado por cuatro de sufrir la enfermedad con respecto a los no fumadores<sup>11</sup>. Se ha llegado a estimar que aproximadamente un tercio de los tumores vesicales diagnosticados presentan relación con el tabaco<sup>12</sup>. Ambos sexos se afectan de igual forma y el riesgo se correlaciona con el número de cigarrillos, duración del hábito tabáquico e inhalación del humo<sup>13</sup>. El riesgo disminuye al abandonar el hábito tabáquico<sup>14</sup>. Hoy por hoy, todavía no queda claro el agente químico que origina la aparición del cáncer vesical barajándose como posibles carcinógenos los hidrocarburos policíclicos y/o aldehídos insaturados<sup>15</sup>. Varios estudios determinan la existencia de relación entre el consumo de tabaco y una alteración en la expresión de p53<sup>16,17</sup>.

- *Café*: Aunque algunos estudios han intentado implicar el consumo de café con la aparición de tumores vesicales estos no han tenido suficiente nivel de evidencia, al no tener en cuenta la relación existente entre el consumo de café y el consumo de tabaco<sup>18,12</sup>.

- *Ingestión de analgésicos*: Se ha relacionado la aparición de tumores vesicales superficiales con el consumo abusivo de fenacetina (mas de 5 Kg. en 10 años), debido a que la fenacetina posee una estructura similar a las aminas aromáticas<sup>19,20</sup>. Sin embargo, debemos recordar que los preparados farmacéuticos que contenían dicho producto fueron retirados del índice farmacológico

- *Edulcorantes artificiales*: Algunos estudios experimentales proponían una relación entre animales nutridos con altas dosis de sacarina y elevada incidencia de tumores vesicales; sin embargo, en humanos no se ha podido establecer de forma contundente esta asociación<sup>21</sup>.

- *Infecciones*: por virus tipo papiloma virus humano a través de alteraciones a nivel de p53<sup>22</sup>, infestación por parásitos como el *schistosoma haematobium* relacionado con el carcinoma vesical escamoso y bacterias<sup>12</sup>.

- *Cálculos vesicales, cateterismos vesicales permanentes*.

- *Irradiación pélvica*: como sucede en el tratamiento radioterápico de las neoplasias de cérvix uterino. La radioterapia en estos casos duplica o incluso cuadruplica el riesgo de padecer

tumores vesicales de alto grado y localmente avanzados ya en el momento del diagnóstico<sup>23</sup>.

- *Ciclofosfamida*: Se implica en la aparición de tumores vesicales en pacientes tratados con ciclofosfamida, al metabolito acroleína responsable a su vez de la cistitis hemorrágica<sup>24</sup>.

Un gran número de sustancias consideradas carcinógenas actúan produciendo lesiones en el ADN de las células epiteliales que provocará la transformación neoplásica de las mismas, tal y como se ha descrito en el gen supresor TP53 que aparece mutado con cierta frecuencia en el cáncer vesical.

Los diferentes mecanismos que pueden provocar los cambios genéticos necesarios para la transformación neoplásica celular son variados, pero pueden resumirse básicamente en dos tipos de procesos: los que intervienen en la activación de agentes tumorales positivos, oncogenes, y por otro lado aquellos que participan en la supresión de genes reguladores negativos:

1) Activación de Oncogenes y Protooncogenes. Los principales oncogenes que se han asociado con el cáncer de vejiga son:

- *Alteraciones en la familia del gen H-RAS*: El 10% a 16% de los tumores vesicales transicionales presentan mutaciones del gen *RAS*<sup>25</sup>. Se han detectado mutaciones en el gen H-RAS fundamentalmente a nivel del codón 12 (codón 12 G T) sin quedar todavía muy claro su papel ya que esta alteración se presenta en casi todas las formas de tumor vesical. Su positividad ha sido correlacionada con tumores poco o moderadamente diferenciados con tendencia a la progresión<sup>26</sup>. Las mutaciones en el codon 12 del gen H-RAS ocurren con mayor frecuencia en el cáncer vesical aneuploide de alto grado con respecto al carcinoma papilar diploide de bajo grado aunque no existe una correlación definitiva con el estadio o el grado tumoral<sup>27</sup>. También se han localizado mutaciones en el exón 1 del gen H-RAS en la orina de pacientes con tumor vesical aunque el genotipo de este gen parece tener un valor limitado en el manejo clínico de estos pacientes<sup>28,29,30</sup>.

- *Sobreexpresión y/o amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*. El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está codificado por un

protooncogen localizado en el cromosoma 7p13. El receptor del EGF está presente en muchas células incluida la membrana basal del urotelio normal<sup>31</sup>. Se ha observado un incremento en la expresión de EGFR en los tumores vesicales infiltrantes asociándose a alto grado y estadio, así como, se ha objetivado un incremento de la inmunorreactividad al EGFR en relación a recurrencia tumoral, tiempo transcurrido hasta la recurrencia y supervivencia<sup>32,33</sup>. Para algunos autores la sobreexpresión de EGFR aparece como factor pronóstico independiente<sup>34</sup>, mientras que para otros, dicha sobreexpresión no se mostró como factor pronóstico independiente en los tumores vesicales avanzados<sup>35,36</sup>. Por otra parte, Rao et al.<sup>37</sup> demuestran un aumento en la expresión del gen EGFR en muestras de urotelio con cambios displásicos postulando que este aumento de expresión del gen EGFR podría ser un fenómeno temprano en la carcinogénesis del tumor vesical.

- *Amplificación del gen ERBB2* se ha descrito una fuerte asociación entre amplificación del gen ERBB2 y recidiva tumoral, así como, con progresión tumoral<sup>38</sup>.

- *Amplificación del gen c-MYC*: Este gen está implicado en el control de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Se ha encontrado sobreexpresión y amplificación del mismo tanto en los tumores vesicales superficiales como en los localmente avanzados sospechándose que se haya involucrado en la génesis y en la progresión de los tumores uroteliales<sup>39,40</sup>.

- *Amplificación del gen Her-2/neu*: Este gen se localiza en el cromosoma 17q12-21.32 y codifica para una proteína que se encuentra presente en el urotelio normal e inflamado, así como, en el 19% de los casos con displasia y en el 64% de los casos con carcinoma "in situ" (*Cis*)<sup>38</sup>. A pesar de que el gen Her-2/neu se sobreexpresa en las neoplasias vesicales y que presenta un aumento de su inmunorreactividad en estadios avanzados y en relación a la recurrencia tumoral<sup>41,36</sup>, hasta el momento no existen estudios concluyentes acerca de la probable relación entre sobreexpresión del gen Her-2/neu y la evolución de la enfermedad neoplásica vesical. El gen Her-2/neu presenta una baja prevalencia en los tumores vesicales superficiales o al menos en la primera muestra obtenida por resección transuretral<sup>42</sup>.

- *Expresión del protooncogen bcl-2*: El protooncogen en bcl-2, también denominado "gen antiapoptosis" codifica para una proteína de la membrana mitocondrial que bloquea la apoptosis sin influir en la proliferación celular. Se observa



inmunorreactividad positiva en el urotelio normal, displásico y en el 50% de los carcinomas uroteliales pero no en el *Cis*<sup>43,44</sup>. La expresión de bcl-2 está disminuida en el cáncer vesical de alto grado y estadio<sup>44</sup>. Algunos autores encuentran correlación entre positividad a bcl-2 y bajo grado, pero no con las tasas de supervivencia<sup>45</sup>.

## 2) Inactivación de genes supresores tumorales.

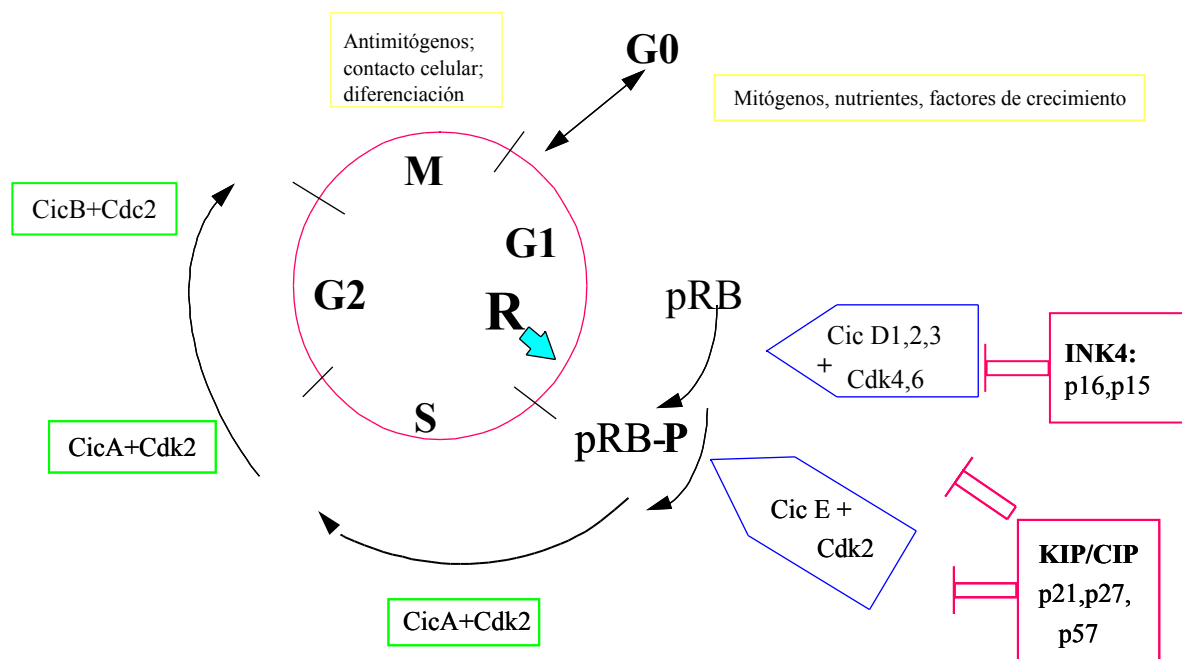
Los genes supresores tumorales codifican proteínas que regulan el crecimiento celular, el proceso de reparación del ADN y la apoptosis. Cada gen codifica una proteína de modo que la delección y/o mutación del gen que codifica dicha proteína puede transformarla en una proteína no funcionante. Según la teoría formulada por Knudson<sup>46</sup> en 1971 y ampliamente aceptada en la actualidad, el mecanismo por el cual se produce la inactivación de estos genes supresores es mediante la delección de la región específica del alelo que contiene el gen supresor (pérdida de heterocigosidad [LOH]) seguido de la inactivación del alelo remanente.

Se ha podido demostrar que son fundamentalmente cuatro los genes supresores relacionados con la neoplasia vesical:

- *Gen supresor TP53*: Localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1). Su función es regular el ciclo de replicación celular actuando en la transición de la fase  $G_1 \rightarrow S$ , de forma que cuando se detecta un error detiene el ciclo a la mitad de la fase  $G_1$  evitando así que los errores, por ejemplo células mutadas, se reproduzcan durante la fase de síntesis de ADN (fase S)<sup>47,48</sup>. Es por ello, que el gen TP53 ha sido definido como el "guardián del genoma"<sup>49</sup>. Este gen y su proteína, p53, también actúan como factores transcripcionales transactivando genes involucrados en procesos reguladores de proliferación celular y apoptosis<sup>50</sup>. La mutación del gen TP53 da como resultado la codificación de una proteína que tiene su vida media aumentada y que se acumula a nivel nuclear permitiendo su detección por medio de técnicas inmunohistoquímicas. Sin embargo, recientes estudios muestran como la inmunorreactividad de la proteína no siempre es indicativa de mutaciones del gen TP53. De esta forma, la proteína p53 "nativa" puede acumularse a nivel nuclear en situaciones de normal activación de TP53 y también en situaciones de hipoxia y daño del ADN. De la misma forma, no todas las mutaciones del gen se traducen en una acumulación de la proteína dando lugar a falsos

negativos. A pesar de todo esto existe una importante correlación entre la inmunorreactividad y mutación del gen TP53. En general, el urotelio normal no suele mostrar tinción inmunohistoquímica positiva para p53 mientras que en los carcinomas puede variar entre un 18% a un 78% de los casos estudiados<sup>51,52,53</sup>. Para algunos grupos de investigación, las mutaciones del gen TP53 o la inactivación funcional de la proteína que codifica con el gen intacto, son un hallazgo frecuente relacionado con un curso clínico más agresivo y con progresión de la enfermedad siendo más frecuente, a nivel vesical, en tumores superficiales planos de alto grado (*Cis*) que en los tumores vesicales superficiales papilares. Así mismo, las alteraciones del gen TP53 y/o su proteína se han considerado como alteraciones primarias asociadas con procesos de desarrollo tumoral de *Cis*<sup>54,55,56,57</sup>. Para otros autores las mutaciones y pérdida de heterocigosidad del gen TP53 (17p LOH) es un hecho frecuente en los tumores vesicales de alto grado e invasivos<sup>58,59</sup>.

- *Gen del Retinoblastoma*: Localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) codifica la proteína pRb cuya función es la de regular la replicación celular. Para ejercer su función secuestra moléculas con capacidad de unión al ADN y actividad transcritora como por ejemplo, el factor de transcripción E2F. Durante la fase de replicación, la proteína pRb se fosforila y los factores de transcripción son liberados realizándose el paso de la fase G<sub>1</sub> S mediante la activación de enzimas y productos necesarios para la fase de síntesis y replicación del ADN<sup>60</sup>. Varios estudios han demostrado que la alteración del gen del retinoblastoma y su producto la proteína pRb, son un hallazgo frecuente en el cáncer de vejiga urinaria asociados a estadios avanzados de la enfermedad<sup>61,62</sup>. En general, la supervivencia de los pacientes con alteración del gen del retinoblastoma es mucho menor que la de aquellos pacientes con patrones normales de expresión del gen y de la proteína del retinoblastoma<sup>63,64</sup>. (Figura 1)



**Figura 1.- Representación esquemática de los principales acontecimientos reguladores del ciclo celular.**

Las ciclinas dependientes de quinasas (CDKs) son activadas por reguladores positivos denominadas "ciclinas" con las que forma complejos activos estables. Son inhibidas por proteínas denominadas "inhibidoras de las ciclinas dependientes de quinasas (CKI)". Todas las moléculas involucradas en el ciclo celular desarrollan su acción a través de ejes genéticos dedicados al control preciso de la división celular y rigurosa transmisión de la información genética. Destacan los ejes genéticos del oncogen RAS, gen supresor PT53 y gen del retinoblastoma. Su acción se centra en la fase G1 y el punto de restricción "R" localizado entre las fases G1 y S.

- *Genes TP16<sup>MST1</sup>/INK4A* y *TP15<sup>MST2</sup>/INK4B*: Estos genes se encuentran localizados en *tándem* en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21) y constituyen una nueva familia de reguladores del ciclo celular, los denominados "Inhibidores de la quinasa ciclino-dependiente" (CKI). Estos CKI se unen a los complejos Ciclina-Cdk e inhiben su función. Los hallazgos sobre la función biológica de las proteínas codificadas por CKI y el hecho de que se han hallado con frecuencia en varios tipos de tumores, incluido el vesical, le atribuye la categoría de genes supresores. Tanto p16 como p15 inactivan a Cdk4 y Cdk6 suprimiendo la función de los complejos ciclina D<sub>1,2,3</sub>-Cdk4 y Cdk6

inhibiendo la fosforilación de pRb. Se ha constatado que las alteraciones de ambos genes se relacionan con tumores vesicales superficiales papilares en estadios tumorales iniciales y grado tumoral bajo pero no con *Cis*<sup>65,66,67</sup>. Recientemente, se ha hallado un nuevo gen TP19/ARF localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34.1-34.3) que parece relacionarse con formas biológicas de tumores vesicales superficiales con menor agresividad que los que presentan alteraciones de p16 y/o p15<sup>68</sup>. (Figura 2).

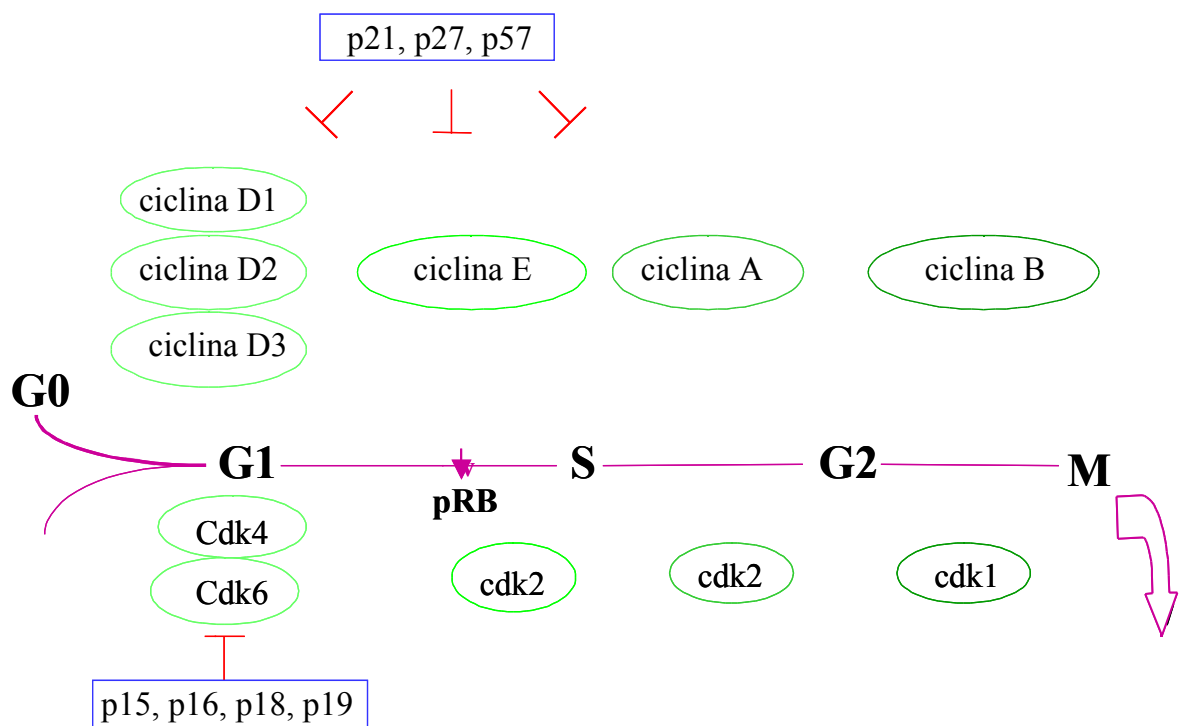


Figura 2.- Esquema que muestra el punto de acción en el ciclo celular de los distintos componentes de las familias ciclinas y ciclinas-dependientes de quinasas, así como de sus inhibidores.

### 3) Expresión de otros marcadores.

- *Expresión de E-cadherina:* Pertenece a la familia de las cadherinas, moléculas compuestas por una porción extracelular que posee un punto de unión para el calcio que protege a la célula de la proteólisis, una porción citoplasmática que forma complejos con las cateninas y una porción membranosa<sup>69</sup>. Las E-cadherinas están presentes de forma homogénea en el urotelio humano estando exentas de tinción en las tinciones inmunohistoquímicas la membrana celular de las células superficiales luminales y la

porción celular en contacto con la membrana basal. Se observa una tinción anómala en el 21% de los tumores de bajo estadio y en el 76% de los tumores vesicales invasivos<sup>69</sup>. Existe una fuerte relación entre E-cadherinas y el estadio tumoral, indicando probablemente que estas moléculas juegan un importante papel en la capacidad invasiva tumoral, así como, en la supervivencia<sup>70</sup>. Incluso, se ha referido que la presencia de una tinción normal de E-cadherinas parece presentar un buen pronóstico aún cuando el tumor sea de alto estadio. Por otra parte, la concentración sérica de E-cadherinas se correlaciona con el grado, número de tumores iniciales y recurrencia, pero no con la inmunorreactividad presente en las tinciones tisulares<sup>71,72</sup>.

- *Expresión de la telomerasa*: Los extremos de los cromosomas, telómeros, sufren un proceso de acortamiento en cada división celular, con la consiguiente pérdida de fragmentos significativos de ADN e inestabilidad del genoma y, a la larga, la destrucción del cromosoma<sup>73</sup>. El progresivo acortamiento de los telómeros actúa como un reloj biológico que induce la vejez y muerte celular. Este proceso es invertido por una polimerasa del ADN denominada “telomerasa” cuya función es reparar los extremos del cromosoma prolongando así la vida de la célula y por ende su potencial de replicación. En este sentido, la expresión aumentada de telomerasa induce a la inmortalidad y crecimiento de las células tumorales<sup>74</sup>. El urotelio normal muestra escasa o nula actividad telomerasa encontrándose niveles altos de expresión de telomerasa en cualquier tipo de muestra tumoral, sin embargo, dicho aumento de la inmunorreactividad de la telomerasa no se correlaciona con el estadio, ni con el grado, ni con la multiplicidad ni con la recurrencia tumoral<sup>75</sup>.

- *Expresión de marcadores de la angiogénesis*: La angiogénesis es un factor esencial para el crecimiento tumoral. Recientes estudios han centrado su interés en la expresión de los factores implicados en la angiogénesis como la “angiogenina” y la “trombospondina” y su relación con los tumores vesicales. Se han hallado niveles elevados de angiogenina en pacientes con tumores vesicales invasivos en comparación con los encontrados en los tumores vesicales superficiales, pudiéndose demostrar que la elevación de la concentración sérica de la angiogenina se correlaciona con un peor pronóstico en los tumores uroteliales<sup>76</sup>. La trombospondina es un inhibidor de la angiogénesis. Su transcripción es inducida por p53 de forma que puede ejercer un

mecanismo de frenado del crecimiento celular por medio de la reducción del aporte sanguíneo al tumor. En estudios practicados sobre piezas de cistectomía radical se ha observado una baja expresión de trombospondina en relación con un aumento de la tasa de recurrencia y disminución de la supervivencia<sup>77</sup>.

### **1.1.1.3. Diagnóstico**

No existen signos, ni síntomas patognomónicos en el cáncer vesical pero se debe sospechar y descartar ante hematuria macroscópica y/o microscópica como ocurre en el 75-85% de casos, acompañada o no de signos de irritación vesical.

La presencia únicamente de signos de irritación vesical debe hacer sospechar la existencia de *Cis* y/o de formas invasivas.

En fases tempranas, casi todos los pacientes con cáncer vesical cistoscópicamente visible, han presentado en algún momento de su evolución hematuria microscópica en orina. A menudo, la hematuria puede ser intermitente y autolimitada.

En los casos avanzados (alto grado/infiltrantes) puede aparecer dolor pélvico, signos y síntomas de obstrucción rectal y edema de extremidades inferiores entre otros, como consecuencia de la invasión de órganos y estructuras vecinas.

Ante la sospecha de cáncer vesical se deben realizar las siguientes exploraciones complementarias:

- *Citología de orina*: Desde que Papanicolau en 1945 propuso el estudio microscópico de las células desprendidas por las lesiones neoplásicas, el papel de la citología de orina en el diagnóstico y seguimiento de los tumores transicionales es indiscutible<sup>78</sup>. La obtención de muestras por medio de lavado vesical con suero fisiológico aumenta el rendimiento diagnóstico de la prueba al conseguir un mayor desprendimiento celular gracias a la acción mecánica del lavado<sup>79</sup>. A pesar de ello, la necesidad de instrumentación uretral para la obtención del lavado hace que su uso quede restringido a pacientes que precisen de instrumentación urológica. La citología de orina realizada en muestras de orina o en lavados

vesicales presenta importantes limitaciones siendo más sensible en pacientes con tumoraciones de alto grado que en pacientes con tumoraciones bien diferenciadas. Los tumores bien diferenciados suelen desprender células con aspecto citológico similar al de las células del urotelio normal y generalmente dicha descamación celular es escasa debido a la firme adhesión celular. Un resultado citológico positivo implica de forma invariable la presencia de un carcinoma transicional exigiendo la búsqueda del tumor en cualquier lugar del tramo urinario, mientras que un resultado citológico negativo no descarta la existencia de una tumoración de células transicionales. El porcentaje de falsos negativos en pacientes con tumores vesicales de alto grado es del 20%. Aún con estas limitaciones y gracias a su bajo coste la citología de orina sigue siendo una prueba de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento del cáncer vesical<sup>80</sup>.

- *Ecografía reno-vesical*: Posee una gran rentabilidad diagnóstica en los tumores vesicales tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento. La imagen ecográfica típica de las tumoraciones vesicales suele ser la de una formación ecogénica que crece hacia la luz vesical de forma más o menos exofítica. La exactitud diagnóstica de la ecografía es directamente proporcional al tamaño tumoral. Esta exploración practicada por vía abdominal presenta las limitaciones inherentes a la constitución del enfermo, escasa repleción vesical, localización de la tumoración en la cúpula o en la pared anterior, presencia de coágulos, lóbulo medio prostático que justifican el 20% de falsos negativos y falsos positivos de la prueba<sup>81</sup>. La ecografía endocavitaria transuretral supera a la abdominal pero su carácter agresivo hace que se reserve para casos específicos y precisa una evaluación endoscópica bajo anestesia<sup>82</sup>.

- *Urografía endovenosa*: Un 2 a 5% de los pacientes con cáncer vesical desarrollan tumoraciones en urotelio superior a lo largo de su evolución. En general, se recomiendan estudios urográficos anuales o bianuales en el seguimiento de los tumores transicionales vesicales<sup>83,84</sup>.

- *Cistoscopia y biopsia de las zonas y lesiones sospechosas*: La forma más habitual de presentación de los tumores vesicales es como lesiones papilares exofíticas aunque puede presentarse como zonas planas de aspecto aterciopelado, lesiones nodulares sólidas, etc... En el momento del diagnóstico se estima que el 75-85% de los tumores son superficiales y que aproximadamente el 70% de ellos recidivará en algún momento de su evolución. En la

actualidad, es indiscutible la rentabilidad de las biopsias de zonas sospechosas (lesiones aterciopeladas, eritematosas, granulares) ya que se asocian a displasia o *Cis* en un 19% de los casos. Sin embargo, la utilidad del mapeo biopsico vesical de zonas de mucosa aparentemente sanas es motivo de controversia. El razonamiento que apoya este argumento es que la práctica de biopsias vesicales de forma indiscriminada puede llevar a cicatrización, disminución de la capacidad vesical y potencial riesgo de implantación tumoral frente a un escaso rendimiento de la información obtenida a través de dichas biopsias a la hora de establecer el tratamiento y tras valorar los resultados conseguidos<sup>85</sup>. En caso de practicarse se han definido unas áreas de mayor rendimiento obtenidas a partir de estudios de localización de tumores primarios y recidivados<sup>86</sup>. Estas son: áreas dorsolaterales a los meatos ureterales, porción media de la pared posterior no más allá de 4 cm del trígono y en cúpula y labio posterior del cuello vesical en tumores recidivados. Se deben incluir muestras de uretra prostática cuando se sospeche afectación de la misma, exista discordancia entre citología e histología, presencia de *Cis* multifocal y en pacientes candidatos a derivación vesical continente en caso de tumores que requieran cistectomía radical.

- *Citometría de flujo*: Valora el contenido de ADN de los núcleos. Se evalúan las poblaciones aneuploides y la actividad proliferativa o porcentaje de células en fase S, habiéndose observado que los tumores diploides suelen corresponderse con neoplasias de bajo grado, bajo estadio y buen pronóstico.

- *Citometría de imagen*: También mide el contenido de ADN celular y otros parámetros relacionados. Se la considera más sensible que la citología de orina y la citometría de flujo, sobre todo para detectar tumores vesicales de bajo grado.

Cuando se trate de formas tumorales músculo-invasivas será necesario completar el diagnóstico clínico y de extensión con la realización de tomografía axial y/o resonancia magnética para intentar descartar afectación ganglionar y compromiso de estructuras vecinas. Además se debe realizar radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea para descartar metástasis pulmonares, hepáticas y óseas, respectivamente<sup>1,13</sup>.



#### 1.1.1.4. Estudio histológico: grado y estadiaje.

El 90% de los tumores vesicales que se diagnostican son carcinomas transicionales con origen en células epiteliales. Otros tipos histológicos de cáncer vesical son:

- *Carcinoma de células escamosas*: Su prevalencia varía según el área geográfica considerada. En Occidente oscila entre un 1-7% y suele estar asociado a divertículos e infecciones crónicas. En zonas de Africa y Oriente Medio está relacionado con la infestación por *Bilharzia (Schistosoma haematobium)* alcanzando una incidencia entre la población de estas zonas del 70%.

- *Otros*: Son tipos más infrecuentes como el adenocarcinoma vesical con una prevalencia inferior al 2%<sup>87,88</sup>, carcinoma indiferenciado, carcinosarcomas y el carcinoma de células pequeñas.

Los carcinomas transicionales tienen múltiples patrones de presentación y de crecimiento pudiendo ser papilares (los más frecuentes), nodulares, mixtos, sesiles infiltrantes o con crecimiento intraepitelial como el *Cis*. Este último, *Cis*, es una proliferación de células uroteliales malignas confinadas al epitelio de la mucosa de la vejiga. Suele presentarse como una lesión plana, eritematosa con aspecto aterciopelado. Frecuentemente se haya asociado a otros tumores vesicales<sup>89</sup>.

Una vez establecida la estirpe histológica tumoral es fundamental conocer el grado histológico y la infiltración tumoral para realizar el estadiaje y pauta terapéutica en cada paciente.

El sistema más utilizado para establecer el grado histológico tumoral y aceptado por la Organización Mundial de la Salud es el propuesto por Broders en 1922<sup>90</sup> y revisado por varios autores en épocas posteriores<sup>91</sup>.

Finalmente, se ha optado por reconocer el sistema propuesto por la OMS<sup>92</sup> y la U.I.C.C.<sup>13</sup> que diferencia tres grados de carcinoma urotelial:

- *Grado I o bien diferenciado*: Caracterizado por la presencia de ejes finos fibrovasculares que constituyen finas papilas recubiertas por urotelio prácticamente normal con pocos elementos

mitóticos y escasas atípicas. Los núcleos son de cromatina fina, sin nucleolos, ni refuerzo de la membrana nuclear y el tamaño nuclear es muy similar al de las células del epitelio normal.

- *Grado II o moderadamente diferenciado*: El tamaño nuclear es mayor que en el grado I a expensas de ambos ejes aunque manteniéndose todavía el eje longitudinal. La cromatina nuclear es homogénea pero de grano grueso, se pueden encontrar nucleolos con cierta facilidad y las mitosis empiezan a estar presentes, de 0 a 33 por 10 campos de gran aumento.

- *Grado III o mal diferenciado*: Con ejes fibrovasculares más gruesos que en los grados anteriores debido al incremento de los ejes longitudinal y transversal, aumento del tamaño nuclear con pérdida de la polaridad celular, relación núcleo-citoplasma elevada, múltiples mitosis y pleomorfismo con nucleolos prominentes.

Recientemente, la Sociedad Internacional de Patología Urológica, ha realizado una nueva clasificación de las neoplasias uroteliales de vejiga urinaria<sup>93</sup> con la finalidad de unificar criterios y terminología, así como, una mejor correlación de dichas lesiones con su comportamiento biológico. En esta nueva clasificación se distingue entre:

- Neoplasias papilares de bajo potencial maligno: con pocas diferencias con respecto al tejido urotelial normal.

- Neoplasias papilares de bajo grado: en ellas la organización celular presenta mínimas variaciones con respecto al tejido normal, con pequeñas variaciones del tamaño, forma y organización cromatínica nuclear y presencia de células en umbrela. De forma ocasional se ven figuras mitóticas.

- Neoplasias papilares de alto grado: se objetivan grandes desórdenes en la organización celular con pérdida de la polaridad. A nivel nuclear destacan variaciones del tamaño con moderado o marcado pleomorfismo, núcleos hiper cromáticos, nucleólos prominentes y frecuentes figuras mitóticas.

Una vez establecido el grado nuclear, el patólogo debe valorar el nivel de infiltración tumoral considerándose:

- **pT<sub>1</sub>**: sin infiltración de la submucosa,
- **pT<sub>2</sub>**: infiltración del tejido conectivo subepitelial,
- **pT<sub>3</sub>**: infiltración de la capa muscular
- **pT<sub>4</sub>**: infiltración de la grasa perivesical,
- **pT<sub>5</sub>**: invasión tumoral de órganos vecinos.

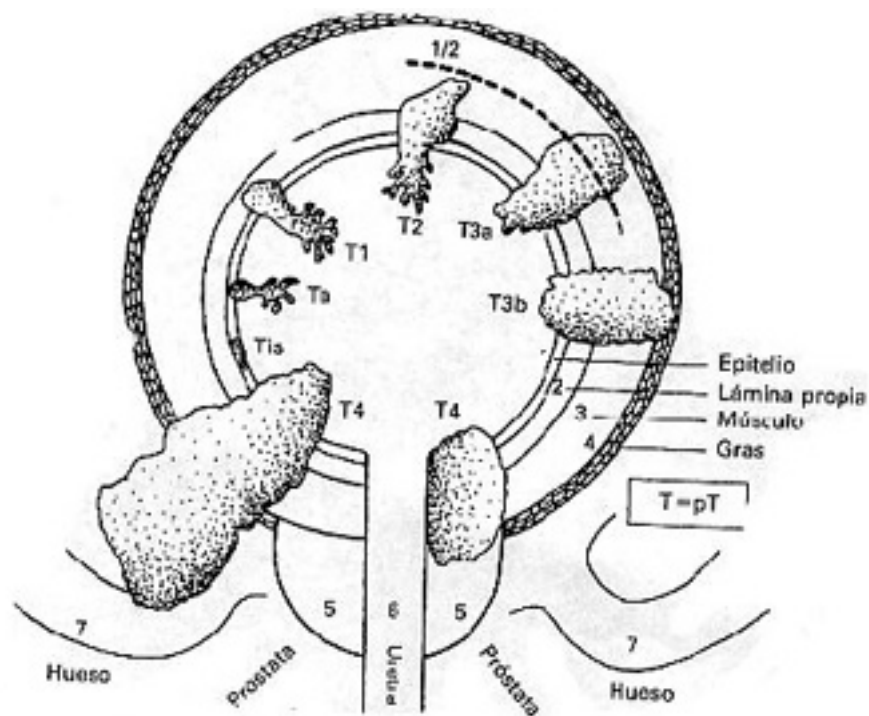
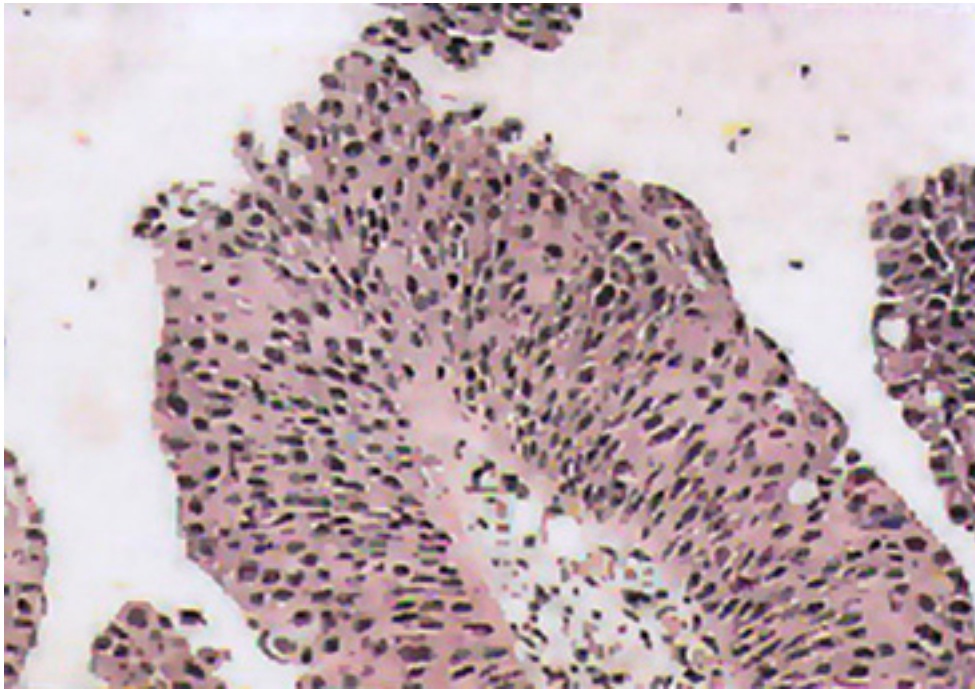
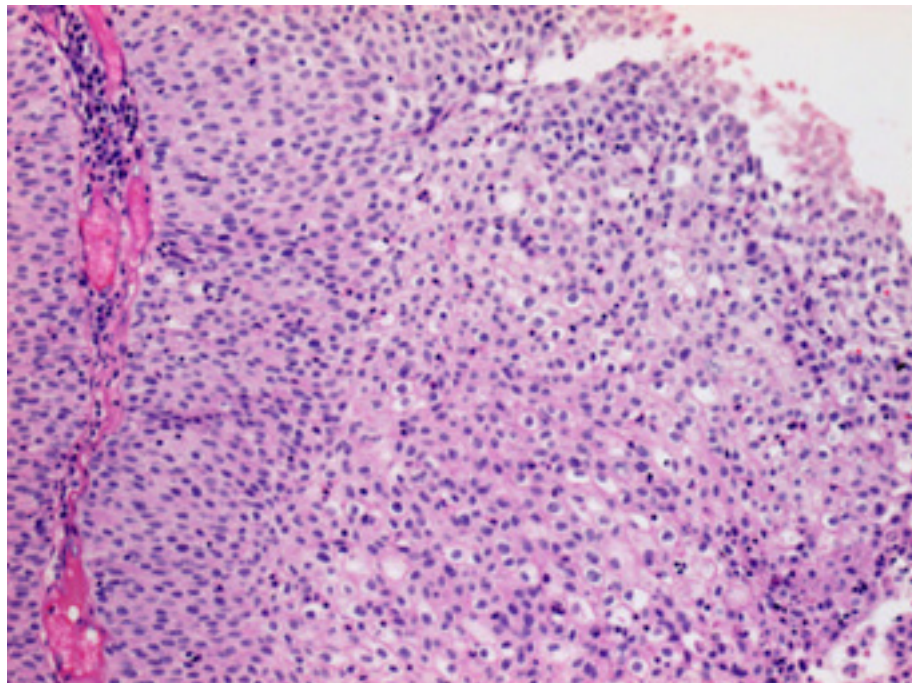


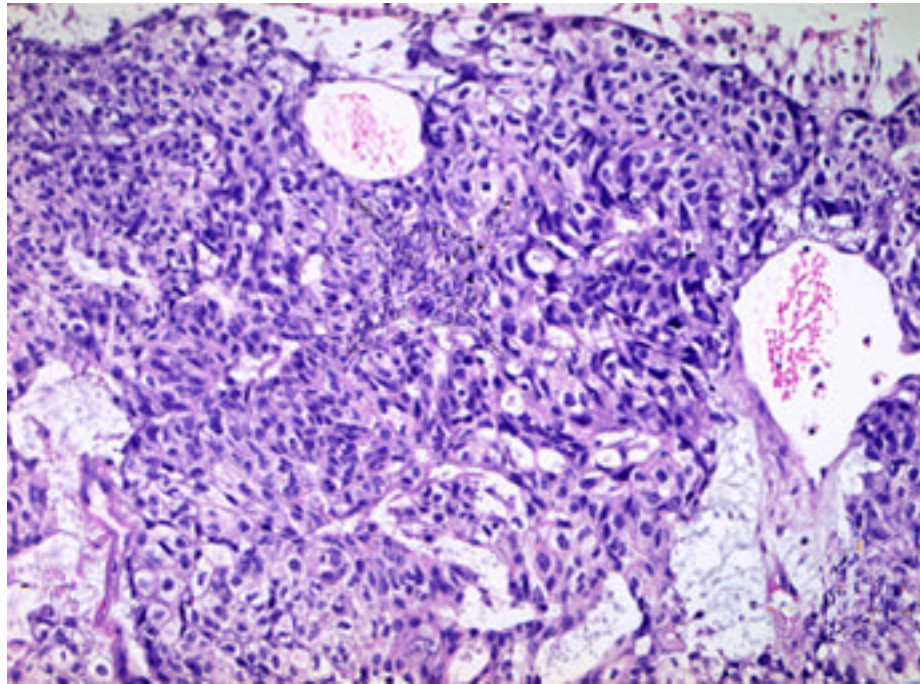
Figura 3.- Niveles de infiltración tumoral según el sistema de clasificación TNM.



**Figura 4.- Carcinoma de células transicionales grado 1  
(Tinción H-E x 200)**



**Figura 5.- Carcinoma de células transicionales grado 2  
(Tinción H-E x 200)**



**Figura 6.- Carcinoma de células transicionales grado 3  
(Tinción H-E x 200)**

El estadiaje clínico se realiza siguiendo el sistema TNM<sup>94</sup>

### **Tumor primario**

- **T0**: No evidencia de tumor primario,
- **Ta**: Lesión limitada a la mucosa y en general de bajo grado,
- **Tis**: Carcinoma plano, intraepitelial y por definición de alto grado,
- **T1**: Invasión de lámina propia y tejido conectivo subepitelial
- **T2**: Invasión de la capa muscular
  - T2a*: invade la capa muscular superficial
  - T2b*: invade la capa muscular profunda
- **T3**: Invasión de la grasa perivesical.
  - T3a: invasión microscópica,
  - T3b: invasión macroscópica (masa extravesical)

- 
- **T4**: Invasión de estructuras vecinas (próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal).

*T4a*: invasión de próstata o útero o vagina,

*T4b*: invasión de la pared pélvica o de la pared abdominal.

#### **Nódulos linfáticos**

- **N0**: No afectación ganglionar regional,
- **N1**: Afectación ganglionar de un sólo ganglio ≤ 2 cm.
- **N2**: Afectación ganglionar de un único ganglio >2 cm pero < 5 cm o múltiples ganglios linfáticos afectados no mayores de 5 cm
- **N3**: Afectación de ganglios mayores de 5 cm.

#### **Metástasis a distancia**

- **M0**: Ausencia de metástasis,
- **M1**: Presencia de metástasis a distancia.

#### **Estadíos**

- **0a**: Ta, N0, M0
- **0is**: Tis, N0, M0
- **I**: T1, N0, M0
- **II**: T2a, N0, M0  
T2b, N0, M0
- **III**: T3a, N0, M0  
T3b, N0, M0  
T4a, N0, M0
- **IV**: T4b, N0, M0  
o cualquier T, N1, N2, N3, M1

### **1.1.1.5. Tratamiento del cáncer vesical superficial.**

La resección transuretral de los tumores papilares superficiales sigue siendo el tratamiento más adecuado para este tipo de pacientes consiguiéndose unos resultados de supervivencia excelentes. Cerca del 70% sobreviven a los 5 años, mientras que un 10-15% precisarán una terapia más agresiva<sup>95</sup>.

Los tumores con estadio T1 deben ser considerados de entrada como potencialmente más agresivos, sobre todo si se trata de tumores de alto grado.

En general, para la resección completa y resolutive del tumor se procede a la coagulación selectiva de los vasos peritumorales tras lo cual, se reseca la porción vegetante de la tumoración y después la base tumoral y pared muscular subyacente, enviándose por separado al patólogo para obtener una adecuada información del grado y estadio tumoral. Para finalizar, se coagula el área reseçada con un margen de 1 cm.

A pesar de estas precauciones y sistemática quirúrgica, no es infrecuente encontrarnos con que tumores que se creían totalmente reseçados presentan enfermedad residual si son revisados a las pocas semanas<sup>96</sup>.

Recientemente, se ha propuesto el tratamiento con láser como alternativa a la RTU en pacientes seleccionados. Presenta como ventajas una perfecta hemostasia de la zona cruenta, poder practicarse con anestesia local cuando se utilizan cistoscopios flexibles, escaso dolor en la zona fotocoagulada, evita la lesión del nervio obturador y de la uretra al no utilizar energía eléctrica y disminución de la recidiva atribuida a la siembra provocada por el desprendimiento de células tumorales. El principal inconveniente del láser radica en la dificultad para la caracterización histológica del tumor pues las muestras obtenidas por láser son válidas únicamente para establecer el grado histológico, pero no para el estadiaje. En la actualidad se limita su uso en tumores pequeños menores 1,5 cm, simples o múltiples, primarios o recidivados<sup>97</sup>.

Otra forma de actuación es la terapia fotodinámica por medio de la administración intravenosa de sustancias fotosensibilizadoras que se concentran en los tejidos neoplásicos y displásicos siendo posteriormente irradiados con luz visible para destruir las células



cancerosas. Los principales inconvenientes de esta técnica son la fotosensibilización que obliga al paciente a evitar el contacto con la luz solar durante más de ocho semanas, la considerable sintomatología irritativa vesical y la retracción vesical siendo esto último el principal inconveniente de dicha técnica. La respuesta depende del tamaño tumoral y de la dosis lumínica utilizada obteniéndose un 41% de remisiones completas. Estudios preliminares proponen esta técnica como eficaz y segura en el tratamiento del *Cis* y en la profilaxis de recidiva del tumor vesical superficial.

Una vez completada la resección existen varios tratamientos adyuvantes cuya utilidad es prevenir la recidiva y progresión tumoral como son: la quimioterapia intravesical, inmunoterapia endocavitaria con Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), inmunoterapia intravesical con interferón, inmunoterapia intravesical con interleucina-2, inmunoterapia oral con agentes como la bropiramina, terapia biológica intravesical con TP40. En general, está aceptado que los tratamientos semanales con duración de 6 a 8 semanas presentan resultados similares a los que efectúan tandas mensuales de mantenimiento durante un período largo de tiempo<sup>98</sup>. La estrategia óptima de administración, dosis-intervalo de administración, está discutida.

Las indicaciones fundamentales de la quimioterapia intravesical son:

- *Profilaxis de recidiva y progresión*: Tanto en tumores primarios como en tumores ya recidivados. Está indicada en aquellos pacientes con alto riesgo de recidiva y/o progresión, en todos los tumores primarios T1 de cualquier grado, los tumores G2-G3/pTa, en tumores múltiples con asociación o no a *Cis* y ante la presencia de atípias severas o displasia, quedando excluidos según los grupos, los tumores G1pTa.
- *Tratamiento de tumores residuales post-RTU*: Pequeñas recidivas incipientes y recidivas tumorales no susceptibles de cirugía endoscópica. En todos estos casos es primordial que el tamaño tumoral a tratar sea reducido, menor de 2cm. Hasta el momento presente, esta terapia ablativa de contacto no está totalmente aceptada.
- *Tratamiento del carcinoma in situ*: El control del *Cis* utilizando únicamente resección y electrofulguración es difícil con tasas de recidiva y progresión del 82% y 60%,



respectivamente. Además, en numerosas ocasiones es imposible establecer endoscópicamente sus límites. Por todo ello, desde hace aproximadamente una década, se viene utilizando el tratamiento inmunoterápico endovesical durante 6 semanas con Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) con buenos resultados si bien no los resuelve todos. Algunos autores preconizan por un tratamiento de mantenimiento y otros lo hacen por una segunda tanda de BCG<sup>99,100</sup>.

Los adyuvantes intravesicales más utilizados son:

- *Tiotepa*: Se trata de un agente alquilante y fue el primer quimioterápico intravesical utilizado como profilaxis contra la recidiva tumoral tras la resección tumoral total. Se ha descrito que reduce recurrencias en un 73% de los casos pero no tiene valor en el tratamiento del *Cis*. Puede causar mielosupresión<sup>101</sup> debido a su rápida absorción por su bajo peso molecular provocando cistitis química en aproximadamente el 14% de los casos. Este agente alquilante ha destacado por su relación coste/beneficio<sup>102</sup>.

- *Etooglúcido*: Es otro alquilante similar a tiotepa pero su mayor peso molecular impide su total absorción a través del urotelio. El 45% de los pacientes presentan una respuesta total ante este fármaco causando menos mielosupresión que la tiotepa.

- *Mitomicina-C*: Es un agente antibiótico-quimioterapéutico que actúa inhibiendo la síntesis de ADN. Se ha visto que presenta gran efectividad frente a tumores de alto grado con una respuesta total del 40%. Presenta actividad frente a *Cis* con 54% de recurrencias cuando se utiliza contra éste, frente al 39% de recurrencias a los 10 meses cuando se utiliza BCG. Provoca síntomas irritativos vesicales en el 15% de los casos, reacciones cutáneas y alérgicas como descamación, eccema palmar y genital en el 5 a 15% de los pacientes. Más infrecuente es la aparición de retracción vesical, calcificaciones de la pared vesical y mielosupresión. Aunque su coste es importante probablemente sea la de mejor relación eficacia/toxicidad<sup>103</sup>.

- *Doxorrubicina (Adriamicina)*: Es otro agente antibiótico-quimioterapéutico que debido a su alto peso molecular no se absorbe. La toxicidad local es elevada y entre un 4 hasta un 56% de pacientes presentan cistitis química que obliga a abandonar el tratamiento. Es menos efectiva que BCG frente a *Cis*. Su administración en forma de tres veces por semana mensualmente obtiene respuesta total en menos del 50%<sup>104</sup>.

- *Epirrubicina*: Es un derivado de la doxirrubicina y parece ser mejor tolerado que ésta. Obtiene respuesta total frente a recidivada en algo más del 50% de los casos.

- *Inmunoterapia con BCG*: El bacilo de Calmette-Guerin es una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, bacilo no lesivo pero si antigénico. En la actualidad se utilizan varias cepas de BCG: Pasteur, Armand-Frappier, Tice, Connaught, Glaxo, RIVM, Tokio y Moreau, todas ellas derivadas de la cepa original desarrollada por el Instituto Pasteur. A pesar de que ha quedado demostrada su utilidad y eficacia en el tratamiento del tumor vesical superficial todavía queda por aclarar y definir su mecanismo de acción, dosis óptima, cepa más adecuada y esquema terapéutico. La hipótesis más aceptada a cerca del mecanismo de acción de la BCG es que provoca una inmunoestimulación y acción antitumoral dependiente de linfocitos T. También se ha visto que BCG se une a la fibronectina presente en el urotelio siendo esta unión importante para que ejerza su acción antitumoral dado que los fármacos inhibidores del coágulo de fibrina aumentan la recidiva tumoral entre un 8-35%<sup>105,106</sup>. Algunos protocolos terapéuticos han ensayado pautas de tratamiento con dosis bajas de BCG en un intento de disminuir sus efectos secundarios viéndose que no disminuía su eficacia mientras que sí disminuían los efectos secundarios excepto cuando se trataba de pacientes con *Cis* asociado a tumores de alto grado<sup>107,108,109</sup>. Las indicaciones del tratamiento con BCG son básicamente la profilaxis de recidiva tumoral tras la resección, tratamiento del carcinoma in situ y tratamiento de tumores residuales papilares si bien esta última indicación sólo se reserva para tumores irreseccables y no como sustitutivo de la resección en tumores accesibles al tratamiento quirúrgico<sup>110</sup>. El tratamiento con BCG tras la RTU reduce la recidiva tumoral en el 44% de los casos de tumores vesicales papilares siendo claramente superior, con diferencias estadísticamente significativas, frente a tiotepa y adriamicina (doxirrubicina), mientras que esta diferencia no queda tan clara frente a mitomicina-C. Está considerado el tratamiento inicial y de elección en el *Cis* con respuestas totales del 70%, de los cuales el 64% se mantienen libres de enfermedad a los cinco años.

Entre sus efectos secundarios destacan: cistitis, hematuria, vejiga retráctil, epididimitis y orquiepididimitis, prostatitis granulomatosa, estenosis ureteral, absceso renal, mialgias, artritis migratoria, fiebre, neumonitis y hepatitis granulomatosa. La más grave es la sepsis por BCG que puede llevar a la muerte del paciente<sup>111</sup>. Habitualmente, la sintomatología local irritativa

responde al tratamiento con anticolinérgicos y anti-inflamatorios no esteroideos y de no ser así se puede asociar isoniazida. Los casos graves y sistémicos responden a la terapia específica tuberculostática con asociación de isoniazida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día y etambutol 1.200 mg/día durante seis a nueve meses teniendo precaución de iniciar el tratamiento con cicloserina 500 mg/12 horas durante tres-cinco días pues la triple asociación de tuberculostáticos no actúa de forma inmediata.

Para evitar toxicidad sistémica se recomienda no iniciar las instilaciones inmediatamente después de la RTU y suspenderlas si aparece hematuria macroscópica.

- *Interferón*: Es una citoquina con propiedades antiproliferativas e inmunoestimulantes. El más investigado ha sido interferón alfa-2b que aplicado intravesical no ha demostrado ser más efectivo que BCG en términos de recidiva. Se necesitan más estudios para determinar su eficacia y papel en la profilaxis de la recidiva y tratamiento del tumor vesical superficial<sup>112</sup>.

- *Bropiramina*: Es un interferón oral todavía en estudios en fase I;

- *Interleucina-2*: también en estudios en fase II,

- *Agentes biológicos*: como TP40 o TGF-alfa-Pseudomonas, todos ellos en fase experimental (fase II).

Con respecto al tratamiento de la recidiva del tumor vesical superficial no existen actualmente criterios bien definidos ni universales. En general, todos los grupos de trabajo coinciden en las pautas para los grados más extremos proponiéndose multitud de variantes terapéuticas en los grados intermedios.

A pesar de estos esfuerzos por evitar la recidiva y/o progresión de los tumores vesicales superficiales, entre un 15-20% de los pacientes mueren por causa de estas neoplasias y quizás podría haberse evitado con tratamientos más agresivos. El verdadero problema en este grupo de tumores radica en saber identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de progresión con el fin de plantear una cirugía radical en el momento oportuno antes de la diseminación y evitar tratamientos innecesarios que pospondrán la cistectomía. De esta forma también evitaremos la práctica de cirugías radicales no estrictamente necesarias.

Para algunos casos muy seleccionados se puede reservar la cistectomía parcial obteniéndose entonces resultados superiores a los obtenidos con cistectomía radical.

Tanto la quimioterapia sistémica como sobre todo la radioterapia no se consideran apropiadas para el tratamiento del cáncer vesical superficial<sup>13</sup>.

#### **1.1.1.6. Pronóstico de los tumores vesicales superficiales.**

En el momento del diagnóstico un 75 a 85% de los pacientes presentan carcinomas transicionales superficiales (Ta, T1, *Cis*). A pesar de que el *Cis* es un tumor superficial es por definición un tumor intraepitelial de alto grado y su comportamiento e historia natural no es superponible al resto de tumores superficiales papilares. Suelen presentar progresión hacia formas invasivas en un 60% de los casos después del tratamiento convencional.

Aproximadamente el 70% de los Ta y T1 presentan recidivas a lo largo de su evolución y un 10% progresarán hacia formas infiltrantes.

Hemos de tener en cuenta que cuando hacemos referencia a tumores vesicales superficiales incluimos a un grupo heterogéneo de tumoraciones que poseen un potencial biológico muy distinto entre ellos. Por este motivo, uno de los objetivos primordiales en el manejo de estos pacientes es identificar aquellos con elevado potencial de recidiva y aquellos otros con riesgo incrementado de progresión hacia formas infiltrantes.

Al revisar la literatura se constata que cada vez son más los parámetros evaluados para intentar dilucidar la evolución de los pacientes con tumores vesicales. Sin embargo, los parámetros clínico-patológicos clásicos siguen siendo los que aportan mayor información pronóstica en relación a la recidiva y progresión tumoral (Tabla 1).

Tabla 1.- Factores clínico-patológicos clásicos asociados a recidiva tumoral.

<i>Factores clínico-patológicos clásicos</i>	
Tamaño	Configuración tumoral
Grado	Edad/Sexo
Multifocalidad	Historia previa
Estadio	Citología post-RTU
<i>Cis</i> o Displasia asociada	Ploidía del ADN
Afectación uretra prostática	Fallo tratamiento endovesical

Sin embargo, no debemos olvidar que estos parámetros presentan unas limitaciones debido a la existencia de factores no identificados, interrelación entre los parámetros conocidos y debido a la subjetividad del estudio histológico encontrándose una baja concordancia y reproductibilidad inter e intraindividual entre los patólogos<sup>113</sup>.

Para algunos autores<sup>114</sup> el grado tumoral es un factor con significación estadística cuando la muestra es evaluada por un patólogo de referencia y no lo es cuando la evalúa el patólogo habitual. Otros autores han apuntado que en realidad, las modificaciones en grado y estadiaje aportadas cuando las muestras son revisadas por el patólogo de referencia no alteró el intervalo libre de recidiva ni otros parámetros como el número de pacientes en cada brazo terapéutico<sup>115</sup>. Las hipótesis que intentan dar explicación a estos hallazgos son varias: valor limitado del estudio histológico de un tumor completamente resecado para representar el potencial maligno de la mucosa vesical restante, características individuales de cada paciente que alteran la historial natural tumoral y la respuesta al tratamiento, el tratamiento endovesical puede cambiar el comportamiento del tumor y modificar su pronóstico

Por otro lado, los estudios sobre factores pronósticos intentan identificar grupos de pacientes con bajo y alto riesgo de recidiva y/o progresión pero casi nunca el riesgo individual.

Por todo ello se hace prioritario el desarrollo de métodos universales y reproductibles que permitan establecer grupos de riesgo y que intenten individualizar el riesgo de recidiva y/o progresión. Algunos de estos métodos son:

- *Determinación del grupo histo-sanguíneo ABO*: Los antígenos histo-sanguíneos ABO y la región cromosómica que alberga al gen ABO (9q34-1 y 9q34-2) están alterados con frecuencia en los tumores transicionales vesicales<sup>116</sup>. Se supone que estas moléculas juegan un importante papel como moduladores de la función de la membrana celular y como reguladores del crecimiento y diferenciación celular<sup>117</sup>. A nivel vesical los antígenos histo-sanguíneos ABO interfieren en la adherencia bacteriana y se ha observado que en la mucosa tumoral vesical su ausencia parece modificar la membrana celular gracias a que su ausencia se asocia con la pérdida de actividad enzimática de las glucosiltransferasas favoreciendo el crecimiento, progresión y expansión neoplásica<sup>118</sup>. Estudios inmunohistoquímicos de los antígenos ABO en tumores vesicales han determinado que estos antígenos están ausentes con bastante frecuencia y se hayan asociados a progresión tumoral<sup>119,120</sup>.

- *Estudios de factores de crecimiento*: Entre los principales factores de crecimiento con expresión tanto en el urotelio normal como en líneas celulares y tumores de vejiga destaca el factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Varios estudios han valorado la distribución de EGFR en distintos estadios y grados de tumores vesicales encontrando relación con el pronóstico tumoral<sup>121</sup>. Se ha hallado una relación significativa entre grado, estadio y expresión de EGFR. En los tumores vesicales superficiales se ha visto una mayor tendencia a la multiplicidad y a la recidiva en los tumores EGFR positivos<sup>122</sup>. La anormal expresión del receptor para EGF se ha relacionado con mayor agresividad tumoral<sup>123</sup>. La expresión del factor de crecimiento y transformación celular (TGF) es significativamente mayor en los tumores vesicales de comportamiento menos agresivos<sup>124</sup>. Recientemente, se han encontrado alteraciones en el gen del receptor tipo I del factor de crecimiento y transformación celular [TGF R-I(6A)] el cual reside en 9q22, encontrándose cerca de un 17% de homocigotos entre los pacientes con cáncer de vejiga<sup>125</sup>.

La sobreexpresión de ERBB2 ha sido relacionada con peor pronóstico y su amplificación se ha visto en recurrencias y progresión de la enfermedad<sup>38</sup>.

El gen MDM2 se une a PT53 y actúa como factor regulador negativo inhibiendo su actividad transcripcional. Algunos autores han reportado la existencia de una asociación entre sobreexpresión de MDM2 y bajo grado y estadio tumoral, proponiendo que aberraciones en el

fenotipo de MDM2 se relacionan con la tumorigénesis y puede también asociarse con progresión tumoral en fases tempranas<sup>126</sup>.

- *Estudios de anormalidades cromosómicas y genéticas*: La anormalidad cromosómica más reiterada en el cáncer vesical es la delección del cromosoma 9 siendo las regiones con mayor frecuencia alteradas 9p21-22 y 9q34.1-34.2<sup>127</sup>. Estas alteraciones aparecen tanto en tumores de alto grado como de bajo grado<sup>120</sup>.

Se ha descrito que las lesiones superficiales (Ta) presentan alteraciones en 9q a nivel de la región que alberga al gen que codifica para los antígenos del grupo histo-sanguíneo ABO y que los tumores superficiales más agresivos presentan delecciones de 9p. El 19% de los tumores superficiales con alteraciones en 9p recidivan precozmente mientras que las lesiones T1 pueden presentar genotipos aberrantes<sup>128</sup>.

Las delecciones del cromosoma 17p se han asociado con progresión de la enfermedad quizás porque en esta zona se localiza el gen supresor TP53.

Las pérdidas del cromosoma 13q, aquí se localiza el gen de Retinoblastoma, se han asociado inicialmente con tumores invasivos de alto grado y mal pronóstico<sup>61</sup>. Aunque estudios posteriores, cuestionan la verdadera utilidad de las delecciones o mutaciones de este gen en el manejo del cáncer vesical<sup>129</sup>.

Otros cromosomas que presentan alteraciones en los tumores vesicales superficiales e invasivos son: cromosomas 1, 7, 10, 11, 18, duplicación del brazo corto del cromosoma 3 y trisomía del cromosoma 7<sup>130</sup>. Hasta el momento no se sabe con exactitud cuales son sus implicaciones concretas en el cáncer vesical. El conocimiento de los cambios cromosómicos suponen un paso más en el conocimiento del proceso neoplásico pudiendo reflejar la activación de protooncogenes y/o la inactivación de genes supresores tumorales que intervendrían en el desarrollo y evolución del proceso neoplásico.

- *Estudio de marcadores de proliferación*: En general, está bien establecido que en los procesos neoplásicos, un alto porcentaje de proliferación celular se correlaciona con una mayor agresividad tumoral, utilizándose desde hace tiempo como medida de dicha proliferación el conteo de mitosis por campo.

Se están introduciendo otros parámetros para cuantificar la proliferación tumoral tales como, la fracción de núcleos no-diploides, incrementos en la síntesis de ADN midiendo la fracción de fase S ambos por medio de citometría de flujo, detección de antígenos expresados en distintas fases del ciclo celular mediante inmunohistoquímica tales como PCNA (antígeno de proliferación nuclear) y Ki 67 entre otros<sup>131</sup>.

#### **1.1.1.7. Teorías de la recidiva del tumor vesical superficial.**

Son varias las hipótesis que intentan explicar el elevado potencial de recidiva y multifocalidad de los tumores vesicales superficiales. Entre ellas cabe destacar la teoría de la inestabilidad urotelial por exposición prolongada a carcinógenos, implantación de células tumorales en diferentes áreas vesicales y presencia de tumoraciones residuales, entre otras.

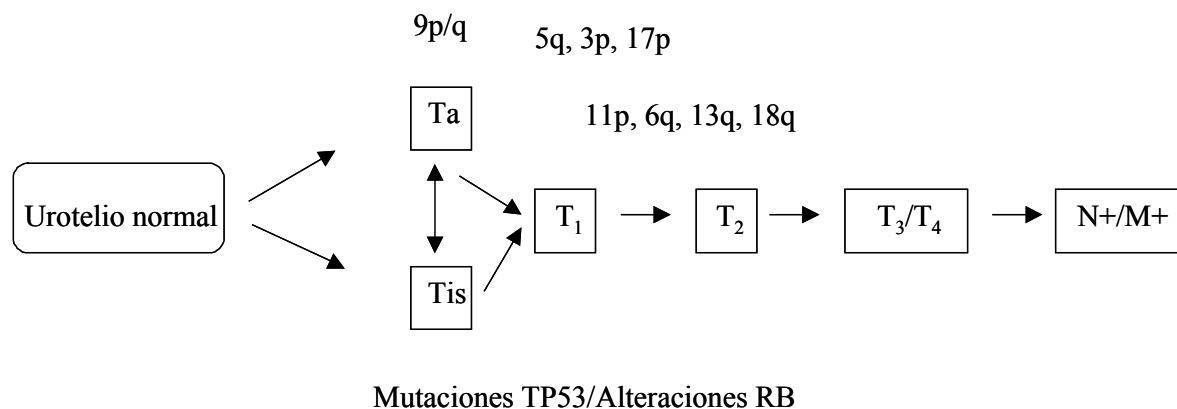
Inicialmente, se consideraba que las neoplasias vesicales presentaban un origen policlonal y que los agentes carcinogénicos ponían en marcha diversos procesos de iniciación de la actividad tumoral en un paciente. En la actualidad, esta teoría policlonal está abandonada abogando por el origen monoclonal de los tumores vesicales, de acuerdo con los estudios citogenéticos realizados en pacientes con tumores vesicales sincrónicos<sup>132</sup>. En estudios llevados a cabo en pacientes con tumoraciones multifocales y en sus recurrencias se objetivó la existencia de las mismas mutaciones del gen TP53 en los distintos tumores primarios multifocales así como, en las recidivas<sup>133</sup>. La multifocalidad podría también ser secundaria a dispersión intraluminal y migración intraepitelial de las células tumorales favorecido por procesos inflamatorios<sup>134</sup>.

Distintos autores proponen modelos similares que intentan explicar la historia natural y oncogénesis de los tumores vesicales<sup>135,120,136</sup>. Según éstos, en primer lugar se produciría un clon neoplásico con alteraciones genéticas como por ejemplo, pérdida del brazo largo del cromosoma 9, con la consiguiente migración de estas células tumorales mutadas a través del urotelio favorecido por fenómenos inflamatorios. En estos momentos las células todavía no presentarían alteraciones fenotípicas. Nuevas alteraciones genéticas acaecidas sobre estas células como pérdidas alélicas, mutaciones puntuales o sobreexpresión de factores de



crecimiento, llevarían a la aparición de fenotipos malignos. Este proceso sería el responsable de las variaciones en la carga genética presente en las células de un mismo tumor, así como, de las diferencias fenotípicas, distinta capacidad metastásica e invasiva y de la diferente respuesta al tratamiento adyuvante con citostáticos.

Se considera<sup>136</sup>, que la primera alteración recaería sobre el cromosoma 9p/q, seguido de alteraciones en el cromosoma 1, donde reside el gen p18. Posteriormente, aparecerían las alteraciones a nivel del cromosoma 17 (TP53), cromosoma 11 (H-RAS), cromosoma 5q y las alteraciones en los cromosomas 6q y 18 q, que entre otros serían los responsables de los procesos metastásicos. (Figura 7).



**Figura 7.- Estadios patológicos de los tumores vesicales y alteraciones moleculares asociadas a la progresión tumoral.**

En conclusión, hemos puesto de manifiesto que los tumores vesicales superficiales constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con diferente potencial biológico, siendo por tanto complejo a la vez que controvertido el manejo clínico de los pacientes afectados con este tipo de neoplasias. Ello hace prioritario el establecimiento de técnicas diagnósticas que permitan identificar grupos de pacientes e incluso la individualización dentro de los grupos, para poder establecer terapéuticas adecuadas orientadas a disminuir el número de recidivas y progresiones, pasando por la racionalización de medidas agresivas. Esto redundará en un aumento de la supervivencia y calidad de vida del paciente, así como en una disminución y mejor aprovechamiento del gasto sanitario.