

11246



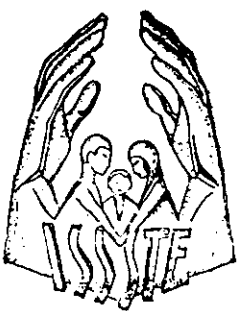
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

5

COMPARACION DEL ANTIGENO DE TUMOR VESICAL (BTA[®]) CITOLOGIA Y CISTOSCOPIA EN EL SEGUIMIENTO DEL CANCER VESICAL SUPERFICIAL

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. ROMAN CARVAJAL GARCIA



27.177

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


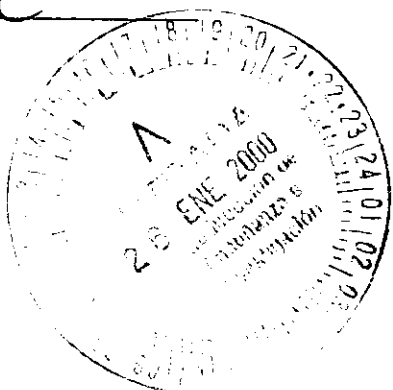
Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de Enseñanza e Investigación




Dr. Ernesto Neave Sánchez

Profesor Titular del Curso de Urología

A DIOS:
Por permitirme y darme tantas cosas.

A MIS AMADAS MUJERES:
MI ESPOSA PATRICIA Y MI HIJA MARIA FERNANDA
Gracias por su amor y compañía.

A MIS PADRES:
ROMAN Y SILVIA
Por su apoyo incondicional.

RESUMEN

INTRODUCCION Y OBJETIVOS: La recurrencia del cáncer de vejiga depende del estadio y del grado y varía entre un 50 y un 75% después de la operación inicial. Esta elevada incidencia ha obligado a buscar métodos de diagnóstico más sencillos, accesibles y confiables que detecten la recurrencia del tumor vesical.

La prueba del antígeno de tumor vesical (BTA) consiste en un examen de aglutinación de látex que detecta los componentes esenciales de la membrana que son expulsados en la orina cuando existe tumor vesical.

El objetivo de este estudio fue el de comparar la prueba del BTA con la citología y con la cistoscopia más biopsia en la detección de la recurrencia tumoral.

MATERIAL Y METODOS: Se estudiaron 46 pacientes con diagnóstico establecido de carcinoma superficial de vejiga de células transicionales tratados con RTUV e inmunoterapia intravesical con BCG. A todos ellos se les practicó citología urinaria y prueba de BTA previo a la cistoscopia con biopsia después de 3 meses del tratamiento inicial.

RESULTADOS: De los 46 pacientes estudiados se demostró por biopsia, recurrencia en 11 (23.91%). De estos en 6 (54.5%) la citología fue positiva, en tanto que en 7 (63.6%) lo fue la prueba de BTA. De los 35 casos sin recurrencia tumoral la citología fue falsa positiva en 2 y la prueba de BTA lo fue en 3, (94.3%) y (91.4%) respectivamente. El valor predictivo positivo para la citología fue del 75% y para el BTA del 70%, mientras que el valor predictivo negativo fue del 86.8% para la citología y del 88.8% para la prueba de BTA.

CONCLUSIONES: No hubo diferencia estadística significativa entre la sensibilidad y especificidad de la citología y la prueba de BTA; los resultados muestran que ambas pruebas son comparables, sin embargo algunas ventajas para la prueba de BTA son: bajo costo, rapidez y fácil accesibilidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION: bladder cancer recurrence depends on the stage and the grade, it varies between 50 - 75% after the initial surgery. The actual tendency is to apply more simple, accessible and reliable diagnostic methods, to detect recurrence of a bladder tumor.

The bladder tumor antigen (BTA test) consists in an exam of agglutination latex that detects the essential components of the membrana, that are liberated to the urine when a bladder tumor exists.

The aim of this study was to compare the BTA test with the citology and the cistocopy with biopsy in the detection of tumoral recurrence.

MATERIAL AND METHODS: 46 patients with established diagnostic of superficial bladder carcinoma treated with TURB and intravesical immunotherapy (BCG). To all of them urinary citology and BTA test were done previous to the cistocopy with biopsy after 3 months of the initial treatment.

RESULTS: Of the 46 patients included, 11 presented recurrence (23.91%) by cistocopy and biopsy, in 6 (54.5%) the citology was positive and in 7 (63.6%) BTA test was positive. Of the 35 cases without recurrence the citology reported false positive in 2 patients and the BTA test in 3, (94.3%) and (91.4%) respectively. The positive predictive value for the citology was 75% and for the BTA test 70%. Now then the negative predictive value was of 86.8% for the citology and of 88.8% for the BTA test.

CONCLUSIONS: There was not significant difference between the sensibility and specificity between citology and BTA test; the results show that both tests are equivalent, however some advantages for the BTA test are: low cost, speed and accessibility.

INDICE:

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	16
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y METODOS	19
DISEÑO	21
RESULTADOS	23
GRAFICAS	24
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31

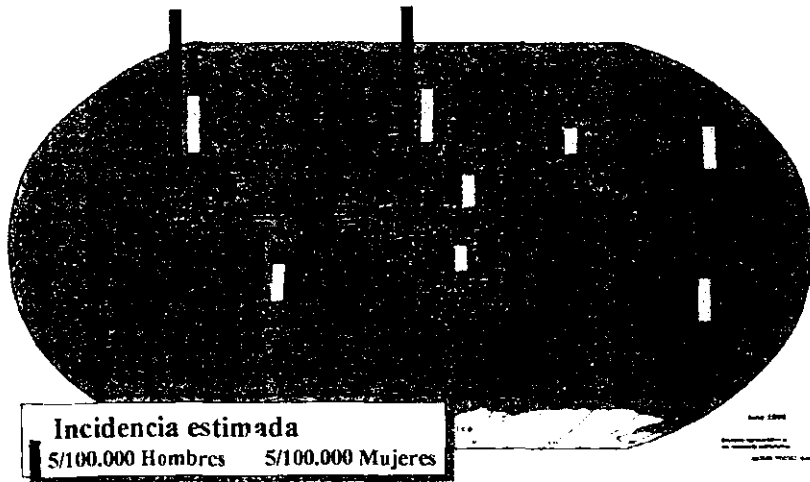
INTRODUCCION:

El cáncer de vejiga es la 4ª. causa más común de cáncer entre los hombres y la 8ª. entre las mujeres. Se estima que 54,500 nuevos casos de cáncer de vejiga serán diagnosticados en 1999 y que ocurrirán 11,700 muertes por cáncer vesical tan sólo en los Estados Unidos. La incidencia de cáncer vesical se ha incrementado en un 36% de 1956 a 1990 y la mortalidad ha bajado en un 8% de 1980 a 1995¹.

Se calcula que la frecuencia de los tumores vesicales en el hombre en relación a la edad es de 2 a 8 por cien mil habitantes y en la mujer de 1 a 2.5 por cien mil habitantes (fig. 1). La frecuencia en el hombre blanco es de casi dos veces en comparación con la raza negra. Sin embargo, la mortalidad tanto en hombres como en mujeres, lo mismo que en blancos y negros es muy semejante²

Figura 1.

Distribución del Cáncer Vesical



Son varios los factores implicados en la etiología del cáncer vesical. Aparentemente la relación entre agentes cancerígenos y un huésped susceptible ha llevado al concepto de que la transformación neoplásica es un fenómeno de múltiples pasos que refleja una interacción entre los procesos conocidos como iniciación y promoción

La iniciación es un proceso bioquímico, rápido, usualmente irreversible, caracterizado por la introducción de lesiones en el DNA y otras macromoléculas celulares. La iniciación puede resultar de agentes electrofílicos que se unen al DNA y alteran las bases púricas pero no lo suficiente como para romper la cadena de DNA y producir replicación celular. Una vez que la iniciación ha ocurrido, el primer paso, el del proceso de la carcinogénesis, se ha dado y subsecuentemente habrá generaciones de células con estas características. En contraste, la promoción es un fenómeno en el que la estimulación selectiva sobre las células previamente iniciadas induce su proliferación. Este proceso se piensa puede ser reversible durante un período de tiempo antes de la aparición de un tumor y requiere de una exposición larga y continua a un agente promotor sobre el epitelio iniciado. En ausencia de iniciación, los agentes promotores causan generalmente sólo hiperplasia del epitelio. La relación de tiempo entre iniciación y promoción es un factor importante en la génesis del tumor ya que intervalos largos de tiempo entre las exposiciones al agente promotor o tiempo corto de exposición al promotor generalmente no originarán un tumor vesical^{1, 4}

En 1895 Rehn observó que los obreros que se encontraban en contacto con la tintura de fucsia de anilina desarrollaban una mayor frecuencia de tumores vesicales que el resto de la población. En 1954, Case mostró que los intermediarios 2-naftilamina y bencidina estaban directamente relacionados con el cáncer vesical; posteriormente se han asociado otras aminas aromáticas como agentes promotores. En los estudios efectuados se ha encontrado que el mayor riesgo de padecer la enfermedad ocurre entre 40 y 50 años después de la exposición a estos carcinogénicos industriales. Las nitrosaminas pueden formarse de los nitritos y aminas secundarias en el medio ácido del estómago o a través de la síntesis bacteriana de fuentes provenientes de la dieta, por ejemplo, de los nitratos y nitritos utilizados como conservadores en los alimentos^{5, 6}.

El tabaquismo también se ha asociado al cáncer vesical. La cantidad de cigarrillos que se consumen diariamente, el tiempo de la adicción y el grado de inhalación se han relacionado con un riesgo y una mortalidad mayor a causa del cáncer vesical. Los mecanismos de carcinogénesis asociados al tabaquismo son el aumento de los metabolitos del triptofano en orina y por la existencia de aminas aromáticas en cantidades muy pequeñas en el humo del cigarro^{7,8}.

Con respecto a los edulcorantes artificiales del tipo de la Sacarina y los Ciclamatos existe mucha controversia sobre si son o no carcinogénicos. Mientras tanto ya han sido prohibidos en los Estados Unidos⁹.

El consumo del café también se ha asociado al cáncer vesical, pero no hay pruebas concluyentes debido a la asociación entre hábitos tabáquicos, edulcorantes artificiales e ingesta de café¹⁰. Hasta el momento actual no se puede definir si existe o no una relación estadística entre café y tumor de vejiga.

La esquistosomiasis se asocia al cáncer de células escamosas hasta en un 45%. En algunos reportes se ha encontrado un mayor número de huevos en las paredes vesicales en esta estirpe de cáncer en comparación con los pacientes que presentan cáncer de células transicionales¹¹.

La irritación e infección crónica también se han relacionado con el cáncer vesical, como es el caso de pacientes con vejiga neurogénica que han portado sonda por períodos prolongados de tiempo. Se ha reportado tumor vesical en el 10% de los pacientes a los que se tomó biopsias al azar y que tenían el antecedente de portar sonda de Foley por más de 10 años¹².

Algunos medicamentos como la fenacetina, el acetaminofén y la ciclofosfamida se han relacionado con el cáncer de vejiga^{13,14}.

En la actualidad uno de los campos que se encuentran en estudio es la carcinogénesis por virus tales como el oncomavirus, el poliomavirus, así como el papilomavirus "agente causal del condiloma".

Todos los agentes antes mencionados como agentes causales del cáncer vesical deben interactuar con el huésped por lo que también se ha estudiado la predisposición genética. Dichos estudios se han encaminado sobre la frecuencia de los antígenos HLA, A9, B5 y CW4 en pacientes con cáncer vesical

Los metabolitos del triptofano se han mencionado como causas del cáncer vesical, sin embargo se han administrado en forma exógena y no se ha demostrado el mecanismo por el cual puedan producir alteraciones celulares.

El signo que más frecuentemente se asocia a los tumores vesicales es la hematuria ya sea macroscópica o microscópica y ésta ocurre hasta en un 85% de los casos, sin que tenga que ver el tamaño, número de implantes o tipo de tumor.

Los síntomas más frecuentes son urgencia, polaquiuria y disuria. La duración entre la presentación de los síntomas y el diagnóstico varía entre 3 y 8 meses. La exploración física suele ser negativa, sólo en pacientes con enfermedad avanzada pueden notarse tumoración en hipogastrio, adenomegalias supraclaviculares, datos de insuficiencia renal o síndrome urinario obstructivo bajo.

La primera decisión diagnóstica basada en el estadio de la neoplasia consiste en determinar si el paciente presenta un tumor superficial o invasor. Si es superficial no es necesario recurrir a técnicas más complejas de estadificación tales como el rastreo óseo, la tomografía computarizada (TC), etc. Estas técnicas se reservan para pacientes con un cáncer invasor a músculo documentado por biopsia.

La resección transuretral del tumor es el procedimiento de mayor importancia para evaluar la profundidad de la penetración. Como criterio general puede afirmarse que si el tumor es palpable durante el examen bimanual bajo anestesia generalmente infiltra el músculo vesical o los tejidos perivesicales¹⁵.

En la actualidad se aplican dos sistemas de estadificación para el cáncer de vejiga. En los Estados Unidos la mayoría de los urólogos emplean el sistema de Jewett-Strong (1946) modificado por Marshall (1952). El otro sistema de estadificación fue desarrollado en forma conjunta por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y por el Comité Americano para la Estadificación del Cáncer (AJC). Ver cuadro 1

Cuadro 1.

Hallazgos	Estadio de Jewett- Strong-Marshall	Estadio TNM
Ausencia de tumor en la muestra	0	T0
Carcinoma <i>in situ</i>	0	Tis
Tumor papilar no invasor	0	Ta
Invasión de la submucosa	A	T1
Invasión muscular superficial	B1	T2
Invasión muscular profunda	B2	T3a
Invasión a la grasa perivesical	C	T3b
Invasión a órganos contiguos	D1	T4
Metástasis en los ganglios linfáticos	D1	(N1-3)
Metástasis en los ganglios yuxtarrregionales	D2	—
Metástasis a distancia	D2	M1

Los parámetros de mayor utilidad clínica para predecir la recurrencia tumoral y la progresión del cáncer en el paciente con tumor superficial son: el grado, la profundidad de penetración, la invasión linfática, el tamaño de la neoplasia, la presencia de displasia urotelial o carcinoma *in situ*, la configuración papilar o sólida del tumor, el carácter multifocal, la frecuencia de la recurrencia y la edad del paciente. De estos parámetros los más importantes son el grado, el estadio y la presencia de carcinoma *in situ*¹⁵.

La inmunoterapia intravesical ha tenido un impacto favorable contra la progresión de la enfermedad.

Un conveniente entendimiento de la historia natural del cáncer de vejiga y sus factores pronósticos es importante para el manejo de esta enfermedad. Se sabe que el 74% de los casos de cáncer vesical son superficiales al momento del diagnóstico, de los cuales el 70% son estadio Ta y el 30% son estadio T1. Los tumores de bajo grado no invasivos serán tratados con resección y fulguración. Sin embargo, a pesar de una completa resección dos tercios de estos pacientes desarrollarán recurrencia en 5 años y 88% a los 15 años. La progresión de un cáncer vesical superficial a invasor de la capa muscular profunda ocurre en un 15% de los pacientes. El alto índice de recurrencia y progresión tumoral hacen necesario el implementar la quimioprevención o la terapia profiláctica¹⁶.

El conocimiento de la biología tumoral se ha desarrollado rápidamente durante la última década. Este progreso se ha caracterizado por avances en la biología molecular, inmunología y citogenética que nos han dado la oportunidad de identificar y evaluar las características del tumor más allá de la histología general con la finalidad de predecir cuáles tumores vesicales superficiales recurrirán o progresarán, mediante el uso de marcadores tumorales. A continuación se resumen de la literatura mundial algunos marcadores tumorales pronósticos para el cáncer de vejiga y su potencial aplicación clínica.

ANTIGENOS DE GRUPO SANGUÍNEO. Existe una variedad de sustancias antigénicas en la superficie de todas las células, la cual incluye glicoproteínas y glicolípidos. El ensamblaje específico, la maduración y la expresión de esos antígenos de superficie reflejan la normal diferenciación celular. Esas moléculas de superficie son asociadas con varias actividades celulares, que comprenden la adhesión, el reconocimiento y la comunicación célula-célula. Los cambios en la morfología celular, en la diferenciación o proliferación de ciertas células epiteliales son a veces caracterizados por alteraciones en la expresión de esas moléculas de superficie¹⁷. La pérdida de esos antígenos puede reflejar desdiferenciación celular lo cual es característico de las células que han sufrido transformación neoplásica. Desde el advenimiento de las técnicas de hibridación es posible generar anticuerpos monoclonales específicos dirigidos a esos epitopos de las células de superficie¹⁸. Esos anticuerpos proveen una poderosa herramienta en la investigación biológica del cáncer de vejiga y han sido usados para caracterizar la expresión antigénica en el epitelio transicional exfoliado.

Los antígenos relacionados con grupos sanguíneos son un grupo de carbohidratos determinantes cargados sobre lípidos y proteínas de membrana. Esos antígenos fueron descritos por primera vez sobre la superficie celular de los eritrocitos y han sido identificados en varios tejidos epiteliales entre otros también el urotelio transicional. Los ABH y los antígenos Lewis (Le, ^{a,b,x,y}) difieren solamente en los residuos de azúcar. La mayoría de los individuos (75-80%) expresan los antígenos ABH, Le^a y Le^x en el urotelio normal.

En 1975 De Cenzo y cols. estudiaron la expresión de los antígenos ABH en 22 pacientes con cáncer superficial de vejiga y encontraron que la pérdida de la expresión de antígenos de grupo sanguíneo ABH se correlacionó con el desarrollo de tumor invasivo y con el incremento del índice de recurrencia y progresión del tumor¹⁹. Por su parte Newman y cols. reportaron que el 88% de los tumores superficiales que progresaban a invasión muscular carecían de la expresión de antígenos ABH en el tumor original. Esas observaciones iniciales de la expresión de antígenos ABH fueron confirmadas por otros investigadores; sin embargo, se encontraron algunas dificultades en la aplicación clínica pues carecían de evaluación prospectiva y presentaban problemas técnicos usando anticuerpos policlonales.

El mejoramiento de las técnicas inmunohistoquímicas usando anticuerpos monoclonales en lugar de policlonales parece ser más sensible y reproducible.

La atención sobre los antígenos de grupo sanguíneo en los últimos tiempos ha cambiado hacia la evaluación de los antígenos Le (^{a,b,x,y}). Recientemente se ha demostrado que el Le^x es el único antígeno de grupo sanguíneo con un valor pronóstico potencial puesto que por técnicas de inmunohistoquímica de tejido vesical fresco congelado y fijado con formalina se ha observado que el 90% de los tumores expresan este antígeno y sólo ocasionalmente lo hacen las células en sombra del urotelio normal²⁰.

ANTIGENOS DE TUMOR ASOCIADOS: Aunque varios anticuerpos monoclonales han sido creados, los antígenos M344, 19A211 y el T138 son los únicos que poseen aplicación clínica probada²¹. Los anticuerpos monoclonales M344 y 19A211 son reactivos a los antígenos de los tumores superficiales de vejiga y están ausentes en el epitelio transicional normal. El antígeno M344

es un antígeno tipo mucina citoplásmica que se expresa en el 70% de los tumores superficiales de vejiga, en el 25% del carcinoma *in situ* y en el 15% de los tumores invasores. En general el M344 disminuye su expresión conforme aumenta el grado del tumor y es raramente positivo en tumores de vejiga aneuploides poco diferenciados. El antígeno 19A211 es una sialoglicoproteína de superficie celular que se expresa en el 70% de los tumores superficiales, en el 60% del carcinoma *in situ* y en el 50% de los tumores invasores.

Sobre la base anterior varios tests han sido desarrollados y se practican sobre muestras de orina para detectar cáncer vesical en pacientes con historia de tumores vesicales. Estos tests incluyen al BTA (bladder tumor antigen = antígeno de tumor vesical), BTA Stat, BTA Track y al NMP22²¹. (fig. 2).

El crecimiento de las células tumorales deja entre otros efectos la retracción de las células del urotelio sano y expone la capa extracelular, referida como la membrana basal. Esta membrana esta constituida por una colágena tipo IV, fibronectina, laminina y glicoproteínas y funciona como barrera entre los tejidos en el transporte de las moléculas entre las células y los vasos sanguíneos. Los carcinomas uroteliales producen enzimas proteolíticas capaces de romper la membrana basal en sus componentes básicos (colágena tipo IV, fibronectina, laminina y glicoproteína). Y de este modo estos son expelidos en la orina formando complejos, los cuales se pueden detectar como antígeno de tumor vesical por el BTA, que es una prueba de aglutinación de látex. Algunas limitantes de la prueba de BTA son las reacciones falsas positivas cuando coexisten procesos inflamatorios de la vejiga u otras malignidades genitourinarias^{22, 23}. Posteriormente se introdujeron el BTA Stat y el BTA Track los cuales parecen tener mayor sensibilidad^{24, 25}; estos ensayos detectan la proteína H que es un factor de complemento humano y que es producida *in vitro* por varias células de cáncer vesical humano pero no por otras líneas celulares epiteliales^{26, 27}. Sin embargo, el BTA Stat y el BTA track continúan con limitantes ya que presentan reacciones falsas positivas en pacientes con trauma genitourinario reciente, enfermedad calculosa, enfermedad del tracto urinario y por otras malignidades genitourinarias^{28, 29}.

Las proteínas de matriz nuclear comprenden la estructura no cromática del núcleo. Ciertas proteínas de matriz nuclear han sido identificadas como marcadores específicos para tumores superficiales, incluyendo al NMP22 para el cáncer de vejiga³¹

ANTIGENOS DE PROLIFERACION: La fracción de las células de proliferación (o fracción de crecimiento) de un tumor es un hallazgo pronóstico importante y ayuda a definir el potencial biológico del tumor. Los marcadores usados para evaluar proliferación celular han incluido conteo mitótico, Ki-67 y el antígeno celular nuclear de proliferación. La expresión incrementada de estos antígenos indica un alto nivel de actividad proliferativa en células tumorales y se asocia con tumores de potencial biológico más agresivo con propensión incrementada para la progresión del tumor y metastatizar.

Ki-67 es un anticuerpo monoclonal murino que reacciona con un antígeno nuclear expresado en las células de proliferación. La naturaleza exacta de este antígeno no ha sido bien caracterizada pero se dice que el Ki-67 reconoce una proteína nuclear involucrada en la replicación del complejo DNA²¹.

ONCOGENES. Son genes celulares normales que pueden llegar a alterarse por mutaciones o por amplificación genética y producir irregularidad de los mecanismos de control del crecimiento celular. Los oncogenes que se cree son importantes en la patología maligna humana incluyen al c-H-ras, c-myc, mdm2 y al c-crbB2.

El gen c-H-ras es un oncogén activo que se cree está involucrado en el desarrollo y progresión del cáncer de vejiga humano. Estudios de mutación de la familia del gen ras han demostrado que las alteraciones en el codón 12 y 61 del gen c-H-ras ocurren en más del 20% de los cánceres de vejiga. Nagata y cols. demostraron que mutaciones de los genes c-ras en el cáncer de vejiga pueden ocurrir en cualquier miembro de la familia c-ras, aunque las mutaciones de los genes c-H-ras son las reportadas más a menudo. Clínicamente se ha demostrado significancia estadística de la relación entre sobreexpresión del oncogen c-H-ras y la recurrencia temprana en los pacientes con cáncer vesical superficial^{31, 37}

La familia del gen c-myc es un importante regulador de la proliferación celular. El oncogen c-myc se ha encontrado sobreexpresado en varios tumores humanos, incluyendo el cáncer de vejiga. La desregulación de la familia del gen myc ocurre con la translocación cromosomal y la amplificación genética, y los estudios han demostrado que la sobreexpresión myc promueve la proliferación celular.

Aunque los mecanismos genéticos que causan la sobreexpresión del gen c-myc no son bien conocidos, parece que se asocia con cáncer de vejiga de alto grado. Actualmente el valor pronóstico de la expresión del oncogen c-myc es desconocido y más evaluaciones son necesarias para determinar si hay algún papel pronóstico para el oncogen c-myc en el cáncer de vejiga^{33,34}.

El gen mdm-2 reside en el cromosoma 12 y codifica una proteína nuclear que puede ligar y negativizar la función reguladora de la proteína p53. La sobreexpresión del mdm-2 puede ser considerada una vía alternativa para la inactivación de la P53. La amplificación del gen mdm-2 no es vista frecuentemente en el cáncer de vejiga. Sin embargo, algunos estudios han reportado sobreexpresión de la proteína mdm-2 en un 20 a 30% de los cánceres de vejiga, lo que sugiere un papel potencial en la tumorigénesis.

El protooncogen c-erb-2 (también conocido como HER-2/neu) ha sido muy estudiado y se le implica con varios tumores, v.gr., pulmón, próstata y vejiga. El c-erb2 codifica una glicoproteína transmembrana similar al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). Se sugiere que tiene actividad similar a la tirosina-kinasa y con capacidad para estimular el crecimiento celular. Algunos estudios han reportado que la expresión del c-erb-2 en pacientes con cáncer de vejiga esta relacionada con alto estadio y progresión tumorales, aumento de la incidencia de metástasis y disminución del índice de supervivencia. La investigación continúa para determinar exactamente el valor pronóstico del c-erb-2 en el cáncer de vejiga³⁵.

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO: El EGF-R es una glicoproteína transmembrana de 175,000 daltons que es un producto del gen c-erb-1 y estructuralmente semejante a los oncogenes c-erb-2 y v-erbB1. El EGF-R es activado al unirse al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y al factor transformador de crecimiento- α (TGF- α)³⁶. Esta activación produce fosforilación de la tirosina-kinasa intracelular por la porción citoplásmica del EGF-R, lo que da lugar a proliferación, transformación y división celulares. El EGF-R se encuentra en varios tipos celulares, incluyendo el epitelio transicional de la vejiga y se encuentra confinado normalmente a la capa de células basales. Sin embargo, la distribución del EGF-R se encuentra alterada en los pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga y se ha identificado por todo el urotelio de la mucosa involucrada³⁷. El EGF-R puede ser identificado inmunohistoquímicamente usando estudios con

radiomarcadores de unión y PCR de lavados vesicales. Hay una fuerte relación entre la sobreexpresión del EGF-R y los tumores de alto grado, estadio y ploidia. Por otra parte, se ha relacionado con un alto índice de recurrencia y con un incremento de la progresión en el cáncer vesical superficial. El hecho de que altos niveles de EGF-R son encontrados en el epitelio transicional normal distante del sitio del tumor sugiere que la sobreexpresión del EGF-R es un evento temprano en la tumorigénesis del cáncer de vejiga³⁸.

FACTORES DE CRECIMIENTO PEPTIDICO. Los factores de crecimiento peptídico son los mediadores paracrinicos de las interacciones célula-célula en el microambiente. En el estado no maligno los factores de crecimiento peptídico median la respuesta celular a la lesión y a la infección y regulan los eventos de embriogénesis. Además, estos factores están íntimamente involucrados en el crecimiento, diferenciación y muerte celulares. De manera que alteraciones en la expresión de los factores de crecimiento peptídico pueden contribuir a un crecimiento celular descontrolado y transformación maligna. EGF, factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y TGF son las 3 más importantes familias de factores de crecimiento peptídico que han sido estudiados en cáncer de vejiga.

EGF. El EGF se encuentra en altas concentraciones en una forma biológicamente activa en la orina. La evidencia indirecta de su papel en el desarrollo del cáncer de vejiga viene de estudios en animales que demuestran que el EGF de la orina normal de la rata puede promover la formación de tumores de células transicionales en la vejiga. Además, el EGF aislado de la orina humana se ha visto que estimula el crecimiento de líneas celulares de cáncer vesical humano *in vitro*. Mantilla y cols. no encontraron diferencia significativa entre la excreción de EGF en la orina de pacientes con cáncer de vejiga comparada con controles. Sin embargo, varios estudios han presentado significativos niveles bajos de EGF en la orina de pacientes con cáncer de vejiga y controles. Bajos niveles de EGF en la orina puede reflejar unión de EGF a una anormal expresión de EGF-R. Un estudio reciente de 43 pacientes con cáncer de vejiga invasivo detectó factor de crecimiento (EGF) en el 45% de los tumores pero no se correlacionó con la supervivencia^{39,40}.

FGF. Un FGF como factor angiogénico capaz de estimular la migración celular endotelial capilar se ha identificado en la orina de pacientes con cáncer vesical. La exposición de líneas de cáncer celular a FGF *in vitro* producen un incremento de la motilidad celular, alto potencial metastásico y

cambios en la morfología celular las cuales son propiedades de la tumorigénesis. Chopin y cols. demostraron un incremento 10 veces mayor de FGF en carcinoma de células transicionales comparado con epitelio transicional normal lo que se correlaciona con el estadio del tumor. O'Brien y cols. también demostraron niveles altos significativos en pacientes con cáncer de vejiga comparado con controles. Sin embargo, no hubo diferencia entre los cánceres vesicales de alto grado y los de bajo grado. Por otro lado, hubo niveles incrementados de FGF en los pacientes a los que se les practicó resección transuretral por hiperplasia prostática benigna^{41, 42}.

TGF- β . El TGF- β tiene una amplia variedad de actividades que incluyen el reforzar la proliferación de fibroblastos y linfoblastos e inhibir la proliferación de linfocitos, células del endotelio vascular y de otras células epiteliales. El TGF- β también tiene una potente actividad angiogénica. Niveles incrementados de TGF- β se han encontrado en el suero de pacientes con cáncer de vejiga pero la capacidad del TGF- β de servir como un indicador pronóstico o de sobrevida en pacientes con cáncer de vejiga no se ha demostrado⁴³.

TGF- α . El TGF- α puede ser medido por radioinmunoensayo y sus niveles son significativamente más altos en cáncer vesical comparado con controles vesicales normales. Además, los niveles de TGF- α se correlacionan con los niveles de EGF-R cuando se evalúan por técnicas de inmunohistoquímica, sugiriendo que el TGF- α es el ligando para el EGF-R en los tumores de vejiga. Una evaluación de 43 especímenes con cáncer de vejiga invasor demostró expresión de TGF- α en el 60% de los tumores y una fuerte asociación entre niveles de TGF- α y muerte por cáncer vesical⁴⁴.

MOLECULAS DE ADHESION CELULAR: Las moléculas de adhesión celular son participantes importantes en las interacciones célula-célula y en las interacciones entre las células y los componentes de la matriz extracelular. Varias familias de moléculas de adhesión celular son conocidas e incluyen las caderinas, selectinas e integrinas. Estas moléculas han sido implicadas en una amplia variedad de funciones celulares que incluyen comunicación y reconocimiento celular, embriogénesis, inflamación, respuesta inmune y apoptosis. Para que las células tumorales puedan dar metástasis deben liberarse a la circulación sanguínea o linfática lo que presumiblemente involucra la pérdida de adhesión celular. Lo anterior sugiere que las moléculas de adhesión celular pueden asociarse con invasión y metástasis en una amplia variedad de malignidades humanas incluyendo al cáncer de vejiga⁴⁵.

E-caderina Las caderinas son una familia de glicoproteínas transmembrana involucradas en la adhesión célula-célula dependiente de calcio. Las caderinas son muy importantes para establecer y mantener las conexiones intercelulares. Sin embargo, además de su papel en la adhesión celular, controlan la polaridad y la morfología celular. Las caderinas están divididas en cuatro subclases bien identificadas, todas las cuales comparten una estructura básica: p (placentaria), N (neural), E (epitelial) y L-CAM (hígado). Varios estudios han demostrado uniformemente una asociación significativa entre la expresión de E-caderina y el grado y estadio del tumor. Además, el nivel de E-caderina parece estar significativamente asociado con el pronóstico del cáncer de vejiga⁴⁶.

Integrinas Las integrinas son una familia de heterodímeros transmembrana que funcionan como receptores de los componentes de la matriz extracelular como laminina, fibronectina y colágeno. Se sugiere que las integrinas pueden mediar la adherencia y motilidad de las células en estos sustratos de matriz extracelular. Estudios de inmunohistoquímica de la familia de las $\beta 1$ integrinas en los tumores de vejiga han demostrado pérdida progresiva de inmunoreactividad de $\alpha 2\beta 1$ y un incremento concomitante en la inmunoreactividad de $\alpha 1$ y $\alpha 5$ a medida que el estadio del tumor se incrementa. Estos estudios sugieren que la pérdida de la expresión $\alpha 2$ puede contribuir a un fenotipo invasor de células de cáncer vesical al perder la función de adherencia célula-célula mediada por este receptor⁴⁷.

ANGIOGENESIS E INHIBIDORES DE LA ANGIOGENESIS. Existe evidencia muy considerable que fundamenta la idea de que el crecimiento tumoral y las metástasis requieren de una respuesta neovascular. El proceso por el cual la neovascularización ocurre es conocido como angiogénesis tumoral. El crecimiento de nuevos vasos está estrechamente regulado por estimuladores de la angiogénesis como el FGF y el factor de crecimiento endotelial vascular, al igual que por inhibidores de la angiogénesis como la trombospondina-1 y la angiostatina. Estos factores pueden ser producidos por las células tumorales liberadas de la matriz extracelular que las rodea, de células estromales de tumor asociado o de productos de células inflamatorias que infiltran el tumor. Se han desarrollado métodos inmunohistoquímicos capaces de cuantificar la respuesta neovascular inducida por un tumor específico. Esta cuantificación se ha logrado al determinar la densidad microvascular en y alrededor del tumor usando anticuerpos que reconocen las células endoteliales vasculares, como los anticuerpos del factor VIII y el CD34⁴⁸.

La densidad microvascular se ha demostrado que es un indicador pronóstico muy útil en una gran variedad de malignidades, que incluyen al melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de próstata. En general, el conteo de la densidad microvascular se ha asociado con progresión del tumor y disminución de la supervivencia. La relación entre la cuantificación de la densidad microvascular y la progresión del tumor ha sido examinada recientemente en pacientes con cáncer de vejiga. Jaeger y cols. han demostrado una correlación significativa entre angiogénesis del tumor (determinada por la densidad microvascular) y metástasis a ganglios linfáticos en 41 pacientes con cáncer de vejiga invasivo. Dickinson y cols. demostraron que la cuantificación de la densidad microvascular puede ser un indicador pronóstico independiente, y una densidad microvascular elevada aumenta 2.5 veces el riesgo de morir por cáncer⁴⁷.

Inhibidores de la angiogénesis. Como la angiogénesis tumoral y la evaluación de la densidad microvascular han probado ser predictores importantes de la progresión del cáncer de vejiga, el interés se ha centrado en aislar y evaluar los inhibidores del proceso angiogénico. Existen muchos inhibidores de la angiogénesis incluyendo a la talidomida, interleucina-12, angiostatina y la trombospondina. De éstos sólo la trombospondina-1 se ha evaluado en el cáncer de vejiga⁵⁰.

La trombospondina-1 es una glicoproteína de matriz extracelular que ha demostrado ser un potente inhibidor de la angiogénesis *in vivo* e *in vitro*. Recientemente se ha reportado que la expresión de trombospondina-1 puede ser determinada por inmunohistoquímica en tejidos fijados con formalina o con parafina y se ha encontrado una alta y significativa asociación entre la trombospondina-1, recurrencia tumoral e índice de supervivencia. Los pacientes con baja expresión de trombospondina-1 presentan altos índices de recurrencia tumoral y disminución de la supervivencia en comparación con aquéllos con una moderada o alta expresión de la glicoproteína⁵⁰.

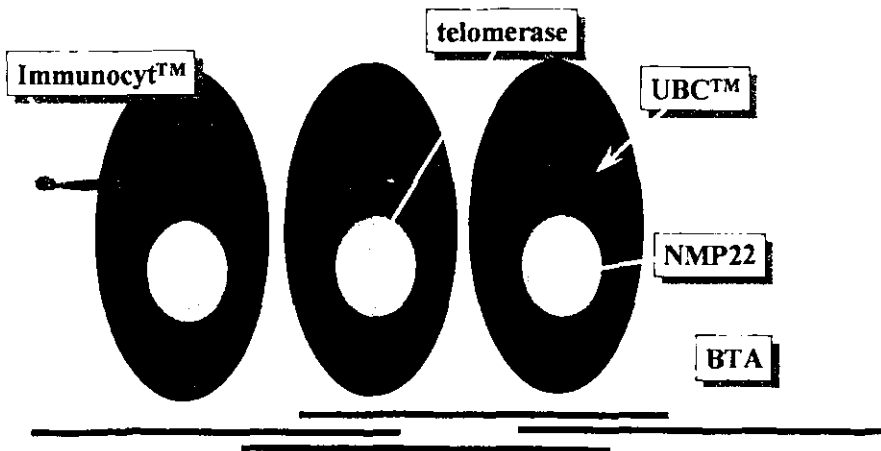
PROTEÍNAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR: Las enfermedades malignas se caracterizan por un crecimiento celular incontrolado. El ciclo celular es regulado por complejos proteicos compuestos de ciclinas y ciclinas dependientes de kinasas. Recientes investigaciones han evaluado varios genes y productos proteicos involucrados en la regulación celular para determinar su significancia pronóstica en la progresión del cáncer vesical.

Gen supresor de retinoblastoma. El gen supresor de retinoblastoma (Rb) fue el primer gen de tumor supresor. El gen Rb se localiza en el cromosoma 13q14 y codifica una fosfoproteína nuclear. La expresión alterada del Rb se ha reportado en varios tumores humanos incluyendo el carcinoma de células transicionales de vejiga⁵¹.

Gen supresor de tumor p53. Las mutaciones en el gen p53 son el defecto genético más común en los tumores humanos. El gen p53 se encuentra en el cromosoma 17p13 y codifica una proteína de 53kD. Las alteraciones de la expresión del p53 determinadas por inmunohistoquímica son un importante indicador pronóstico en la progresión del cáncer de vejiga. La inmunoreactividad incrementada del p53 se ha demostrado en cánceres de vejiga de alto grado y estadio y se ha asociado con progresión de la enfermedad y disminución de la sobrevida⁵².

Figura 2.

Marcadores urinarios



JUSTIFICACION:

El problema más significativo del cáncer de vejiga es su recurrencia. Aproximadamente el 50 a 80% de los pacientes con cáncer vesical superficial tendrán recurrencia en el lapso de 1 año^{53, 54}. Un 20% de todas las recurrencias tumorales aumentarán en grado y el 10% en estadio⁵⁵. Por consiguiente, un seguimiento estricto posterior al tratamiento es fundamental. La cistoscopia representa el método diagnóstico más efectivo pero también el más invasivo⁵⁶. El advenimiento de los cistoscopios flexibles han hecho a la cistoscopia más tolerable; sin embargo, continúa siendo invasiva y costosa. La detección de la hematuria microscópica no es lo suficientemente específica ya que sólo el 1% tendrá cáncer vesical⁵⁷. También se ha utilizado la citología urinaria; sin embargo, su sensibilidad y especificidad (dependiente del estadio tumoral y la diferenciación histológica) es muy baja (20 a 70%)^{58, 59}. Se han hecho grandes esfuerzos por reemplazar a la cistoscopia en el seguimiento del cáncer vesical superficial al estudiar la orina con pruebas como la citometría de flujo y la citopatología pero la sensibilidad de las mismas no es suficiente como para detectar la mayoría de las recurrencias, especialmente en los tumores bien diferenciados^{60, 61, 62}.

Recientemente se han estudiado nuevos marcadores tumorales para el cáncer de vejiga, incluyendo al antígeno de tumor vesical (BTA) que en sus primeros ensayos ha probado una mayor sensibilidad y especificidad que la citología urinaria. El antígeno está compuesto de complejos de membrana basales (fibronectina, laminina, colágena tipo IV) que han sido aislados de la orina de pacientes con cáncer vesical. Este antígeno tiene un peso de 16 a 165 kd. y se encuentra en la orina cuando existe proliferación tumoral⁶³.

En nuestro hospital el seguimiento de los pacientes con cáncer vesical superficial posterior al tratamiento (resección transuretral del tumor e inmunoterapia intravesical con BCG) se realiza cada 3 meses con examen general de orina (EGO), urocultivo, citologías urinarias y cistoscopia. Lo anterior conlleva incomodidad para el paciente y altos costos para el hospital, así mismo desconocemos la sensibilidad y especificidad de la citología urinaria en nuestro medio.

Dado lo anterior se implementa el uso del antígeno de tumor vesical (BTA) en el seguimiento del paciente con cáncer vesical superficial postratamiento a efecto de analizar en forma comparativa con

la citología urinaria y la cistoscopia con biopsias la sensibilidad y especificidad, para así poder estandarizar con los mejores métodos diagnósticos el seguimiento de nuestros pacientes, detectando con mayor certeza y prontitud las recurrencias , así como incrementar la tolerancia y comodidad para el paciente.

OBJETIVOS:

- a) Identificar y conocer mediante cistoscopia con biopsia, citología urinaria y BTA, el índice de recurrencia del cáncer vesical superficial postratamiento (resección transuretral del tumor e inmunoterapia intravesical con BCG).

- b) Comparar la prueba del BTA, la citología urinaria y la cistoscopia mas biopsia en el seguimiento de los pacientes tratados de cáncer vesical superficial

- c) Conocer los índices de sensibilidad y especificidad de la prueba de BTA y de la citología urinaria de nuestro hospital, en el seguimiento de los pacientes con cáncer vesical postratamiento.

- d) Comprobar que el seguimiento de los pacientes con cáncer vesical con BTA como único método diagnóstico es seguro y practico.

MATERIAL Y METODOS:

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes con cáncer vesical estadio Ta, T1 o Tis, posterior a tratamiento con resección transuretral del tumor e inmunoterapia intravesical con BCG.
- Edad 30 a 95 años.
- Sexo masculino o femenino.
- Pacientes con disponibilidad para llevar a cabo un seguimiento trimestral con cistoscopia con biopsia, citología urinaria y prueba de BTA.

b) Criterios de exclusión:

- Falta de datos en el expediente.
- Pacientes inmunocomprometidos (tratamiento con esteroides, quimioterapia).
- Pacientes con cáncer vesical invasor de la capa muscular.
- Cuando el estudio histopatológico indica cáncer de otra estirpe diferente al de células transicionales.

c) Criterio de eliminación:

- Procedimientos endourológicos realizados en los 14 días previos a la recolección de orina.
- Nefrolitiasis.
- Litiasis vesical.
- Enfermedades infecciosas genitourinarias asociadas.
- Detección de otros tumores primarios del tracto genitourinario.
- Negación a continuar con el protocolo de investigación.

d) Recursos materiales:

- Kit de test BTAmarca BARD (60 reactivos)
- Equipo de cistoscopia, camisa 21 fr. Lente de 30º Elite marca ACMI.
- Pinza flexible para biopsia marca ACMI.
- Frascos cerrados de cristal esteriles.

DISEÑO:

Es un estudio aplicado, comparativo, clínico, longitudinal, prospectivo realizado desde el 1 de junio de 1997 al 30 de mayo de 1999.

Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico establecido de cáncer vesical de células transicionales es estadio superficial (Ta, T1, Tis), postratamiento con resección transuretral del tumor e inmunoterapia intravesical con BCG, en el servicio de Urología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E.

Se efectuó cistoscopia con biopsia, citología urinaria y prueba de BTA, a los 3 meses de finalizado el esquema de inmunoterapia intravesical con BCG, esquema largo (12 meses).

Se obtuvieron de cada paciente 25 ml. de orina por micción espontánea en un frasco de cristal esteril, la cistoscopia se realizó inmediatamente posterior a la obtención de la muestra urinaria, con un cistoscopio rígido 21fr. Lente 30^o bajo la técnica habitual, por el investigador o el residente en turno y se efectuaron biopsias de lesiones sospechosas y/o por mapeo vesical, enviándose los especímenes en frascos cerrados y con formol al departamento de Patología. La cistoscopia fue reportada como positiva o negativa según la detección o no de lesiones sospechosas y confirmada por el análisis histológico subsecuente, el cual reportó positividad o negatividad para cáncer vesical de células transicionales y su estadio y grado tumoral.

La muestra urinaria (20ml) en frasco cerrado y esteril que se envió al departamento de Citología fue estudiada por el método de cyto-spin y reportada como positiva o negativa a cáncer de células transicionales

Una cantidad de 0.5 ml. de la muestra urinaria se mezcló con una gota de solución amortiguadora en un tubo cerrado por un lapso de 10 segundos, posteriormente se tomó de esta solución 35 µl. Con una pipeta y fueron mezclados en un depósito especial con 35 µl. del reagente (partículas de latex cubiertas de IgG humano y agentes bloqueadores) por 10 segundos y un tiempo de espera de 20 segundos. Inmediatamente se colocó la tira reactiva sobre la mezcla interpretándose 30 segundos

despues; como positiva si el color se tornaba amarillo en la parte superior del colchon reactivo o negativa si el color era verde o verde claro.

Los resultados fueron capturados en una cédula de recolección de datos por los investigadores y analizados por el test de Mcnemar y el método de Blackwelder.

RESULTADOS:

Se estudiaron en el servicio de Urología del Centro Médico nacional "20 de Noviembre", I.S.S.T.E., del 10 de junio de 1997 al 30 de mayo de 1999, un total de 46 pacientes con diagnóstico establecido de cáncer vesical superficial tratados con RTUV (resección transuretral del tumor) mas inmunoterapia intravesical con BCG. Practicandoles a todos citología urinaria y prueba de BTA previos a la cistoscopia con biopsia después de 3 meses de terminado el tratamiento inicial.

Fueron analizados el total de los 46 pacientes, ya que no hubo pacientes excluidos o eliminados. De estos pacientes estudiados 27 (58.7%) fueron masculinos y 19 (41.3%) femeninos, la edad vario de 40 a 94 años, con una media de 67 ± 8 años y un IC 95% de 65 a 70 años.

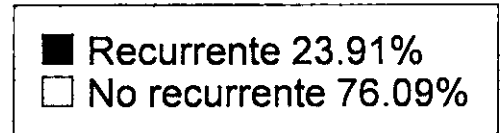
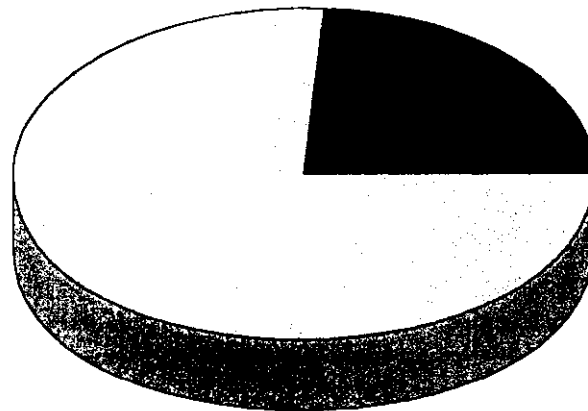
La recurrencia fundamentada por histología se presento en 11 de los 46 pacientes estudiados 23.91%; con una relación hombre-mujer de 3 a 1.

De estos 11 casos de recurrencia la cistoscopia se reporto positiva en todos lo cual reflejo una sensibilidad del 100%, ahora bien la citología logro detectar 6, con una sensibilidad del 54.5% y la prueba del BTA 7 con una sensibilidad del 63.6%.

De los 35 pacientes en donde el estudio patológico indico negatividad o sin recurrencia tumoral la cistoscopia no mostro sospecha en ningun caso, sin embargo la citología fue falsa positiva en 2 y la prueba de BTA en 3; con una especificidad del 94.3% y 91.4% respectivamente. Cabe mencionar que estas falsas detecciones se realizaron en los mismos 3 pacientes por lo que se insistio en el analisis histopatologico y en los examenes de orina, concluyendose cistitis crónica bacteriana, descartandose de igual forma beccgeitis asociada.

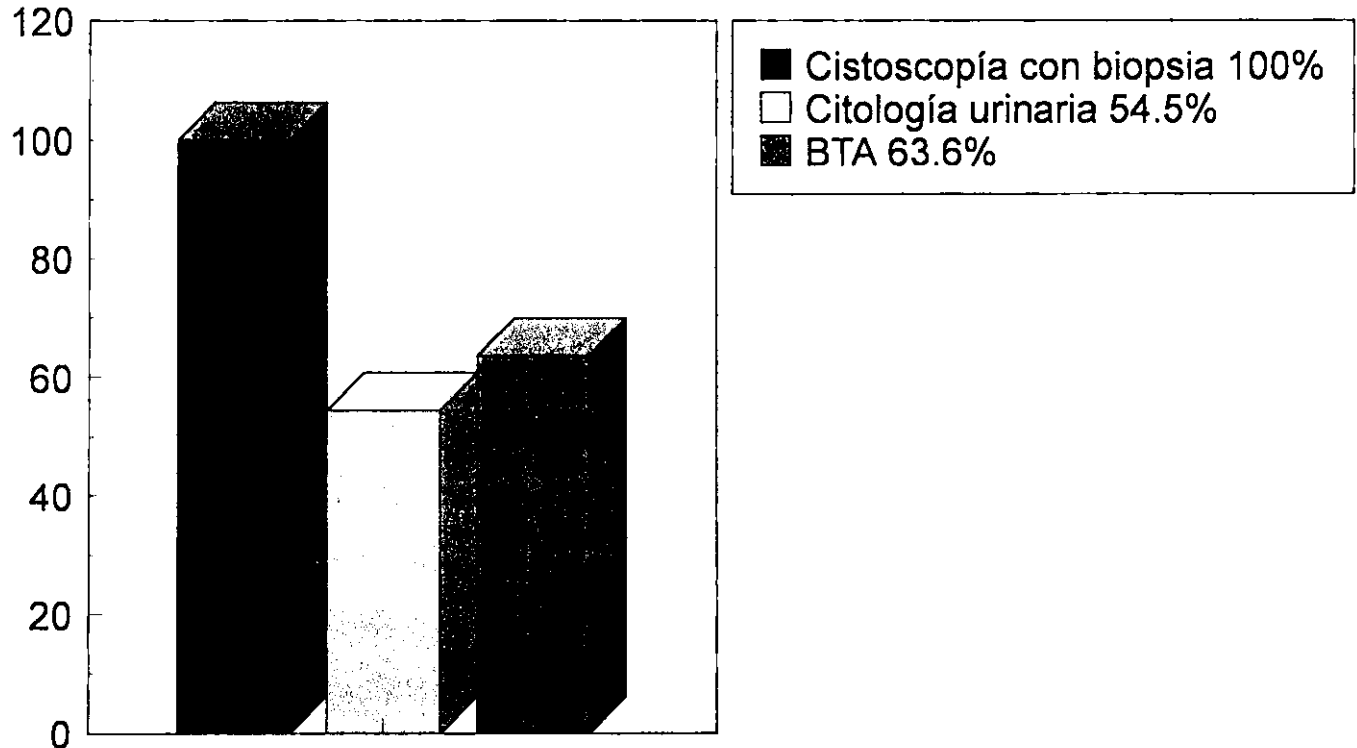
Al analizar el valor predictivo positivo para la citología urinaria y la prueba del BTA se obtuvo un 75% y un 70% respectivamente. Asi mismo el valor predictivo negativo fue del 86.8% para la citología y del 88.8% para la prueba del BTA. Comparando ambas pruebas no se encontro una diferencia estadística significativa pero si lo fue al compararlas con la cistoscopia con biopsia.

Indice de recurrencia del cáncer vesical superficial

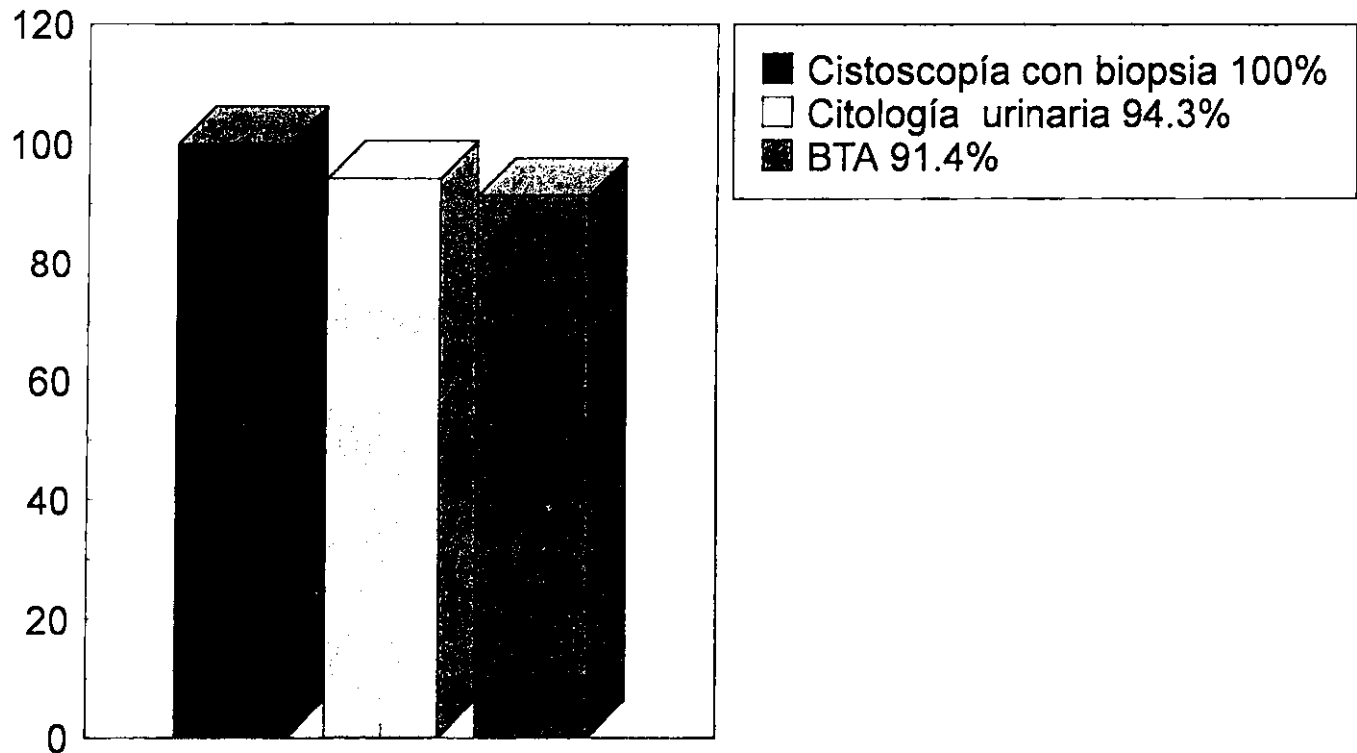


N=46

Sensibilidad para la detección de recurrencia tumoral



Especificidad para la detección de recurrencia tumoral



BTA

	pacientes	% recidiva	% sensibilidad	% especificidad	VPN	VPP
Johnston	130	46	28	87	52	70
Leyh	164	24	54	92	85	68
Murphy	101	28	29	78	74	33
Sarosdy	555	24	67	72		
UK/EIRE	271	38	58	85	77	70
Landman	77	67	40	73	44	70
Poel	138	42	34	80	63	44
Wiener	291	31	57	68	78	45
Carvajal	46	24	64	91	88	70
	1,774		48	80	70	58

DISCUSION:

Los resultados de este estudio prospectivo realizado del primero de junio de 1997 al 30 de mayo de 1999, en el servicio de urología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Comparando a la cistoscopia, citología urinaria y a la prueba de BTA™ para la detección de recurrencia tumoral en el cáncer vesical postratamiento demostraron que el BTA™ es al menos tan eficaz o quizás ligeramente más sensible que la citología urinaria, sin embargo sin llegar hasta el momento ha poder sustituir a la cistoscopia como el método más eficaz para la detección de recurrencia tumoral.

La especificidad de la prueba de BTA™ es ligeramente menor que la obtenida con la citología urinaria y significativamente menor que con la cistoscopia. Esto es principalmente debido a que la citología urinaria se fundamenta en el hallazgo de células tumorales y la prueba de BTA™ en complejos de membrana que son expelidos en la orina de los pacientes con cáncer vesical. En nuestro estudio la prueba de BTA™ tuvo tres resultados falsos positivos presentados en pacientes con inflamación de la mucosa vesical y cultivo positivo para bacterias, esto quizás justifica el resultado ya que probablemente la infección e inflamación de la mucosa vesical degrade la membrana basal y sus componentes puedan ser expelidos por la orina de la misma forma que sucede con el cáncer de vejiga. Al igual que la prueba de BTA™, la citología presentó dos resultados falsos positivos en pacientes con inflamación e infección bacteriana de la mucosa vesical probablemente las células inflamatorias expelidas en la orina se parecían a células tumorales de bajo grado, lo cual no fue confirmado en el estudio histopatológico. Lo anterior revela las limitaciones que se tienen con estas dos pruebas y la necesidad que se tiene de valorar más enfáticamente a los pacientes con procesos inflamatorios agudos.

Clinicamente un resultado positivo por citología o por prueba de BTA™ puede detectar una recurrencia tumoral con una cistoscopia negativa, sin embargo en nuestro estudio esto no se presentó y la cistoscopia no reportó falsas negativas. Lo anterior probablemente sea reflejo de la experiencia de los médicos urologos del servicio.

Aunque hoy en día no existe el marcador tumoral ideal para cáncer de vejiga, grandes esfuerzos se han realizado para desarrollarlo y aplicarlo clinicamente. Ahora se ha iniciado con la investigación de

los marcadores moleculares los cuales en un futuro podran ser una poderosa herramienta diagnóstica y de importante utilidad en el manejo del cáncer de vejiga.

El marcador ideal debiera poseer un alto grado de sensibilidad y especificidad cercano al 100% y proveer información de estadificación complementaria a la que se obtiene con los estudios de imagen o con los métodos invasivos. Debera proveer también información predictiva de la historia natural y de la respuesta al tratamiento. Más aun debiera tener aplicación en el seguimiento del paciente. Finalmente debiera tener características clinicas que faciliten su estandarización, reproductibilidad y fácil aplicación.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES:

Nuestros resultados indican que la prueba del antígeno de tumor vesical (BTA™) es una útil herramienta diagnóstica para la detección de recurrencias en el cáncer vesical superficial de células transicionales. Es una prueba simple y rápida que no requiere de médicos o técnicos especializados para realizarla o de citopatólogos certificados para su interpretación. Es una prueba reproducible en nuestro medio ya que la sensibilidad y especificidad que obtuvimos 64 y 91% respectivamente es similar a la reportada en la literatura mundial (48 a 67% de sensibilidad; 80 a 92% de especificidad).

Aunque la sensibilidad del BTA (63.6%) es ligeramente mayor que la obtenida con la citología urinaria (54.5%) no existe una significancia estadística y por consiguiente ambas pruebas son comparables, sin embargo la prueba del BTA la aventaja por su rapidez y fácil accesibilidad.

La cistoscopia representa según los resultados la prueba más confiable y sensible ya que detecto en todos los casos la recurrencia, lo anterior confirma que hasta el momento es la herramienta diagnóstica más importante e insustituible con la que cuenta el urólogo para detectar las recurrencias tumorales en el cáncer vesical superficial. Pero así mismo la más invasiva, costosa y dependiente de médicos y equipos especializados, lo que limita el poder realizar un estrecho seguimiento, cómodo y rápido para el paciente.

La prueba de BTA en conjunto con la cistoscopia parece ser un método diagnóstico útil y la combinación es más segura y confiable.

BIBLIOGRAFIA:

1. Schenkman E, Lamun DL: Superficial Bladder Cancer Therapy. *Digital Urology Journal*, 1998, pp 1-15.
2. Miller AB: Bladder cancer-epidemiology. In Wilkinson PM (ed): *Advances in Medical Oncology, Research and Education* (vol 11). Clinical Cancer Principal Sites 2. Wimsford, N. Y. Pergamon Press, 1979, pp. 201-206
3. Farrow GM, Utz DC, Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* 36: 1976, pp. 2495.
4. Koss LG: Tumors of the urinary bladder. In *Atlas of Tumor Pathology. Second Series, Part II*. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1974.
5. Lower GM Jr: Concepts in causality: Chemically induced human urinary bladder cancer. *Cancer* 49: 1982, pp. 1056.
6. Derry TK, Williams TI: *A short history of technology*. Oxford, University Press, 1960, pp. 531.
7. Howe GR, Burch JD, Miller AB: Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *JNCI* 64: 1980, pp. 701.
8. Vineis P, Esteve T, Terracini B: Bladder cancer and smoking in males: types of cigarettes, age at start, effect of stopping and interaction with occupation. *Int J Cancer* 34: 1984, pp. 165.
9. Hicks RM, Wakefield JS, Chowanice J: Letters: Cocarcinogenic action of saccharine in the chemical induction of bladder cancer. *Nature* 243: 1973, pp. 347.
10. Donovan PJ, DiPaolo JAS: Caffeine enhancement of chemical carcinogen induced transformation of cultured syrian hamster cells. *Cancer Res* 34: 1974, pp. 2720.
11. Ishak KG, LeGovan PC, El Sevai I: Malignant bladder tumors associated with schistosomiasis. A gross and microscopic study. In FK Mostofi (ed), *Bilharziasis*. Springer Verlag, 1967, pp. 58-62
12. Clayman RV, Lange PH, Fraley EE: Cancer of the upper urinary tract. In N Javadpour (ed), *Principles and Management of Urological Cancer*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, pp 544-559.
13. Kakizoe T, Wang TT, Eng VW: Volatile N-nitrosamines in the urine of normal donors and of bladder cancer patients. *Cancer Res* 39: 1979, pp. 829.
14. McCredie M, Stewart JH, Ford JM: Phenacetin containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 55: 1983, pp. 220.
15. Catalona WJ: Tumores uroteliales del tracto urinario. En: Walsh: "Campbell Urologia" (6^a ed.) 1988, pp. 1109-1115.
16. Skinner DG, Lieskovsky G: Management of invasive and high grade bladder cancer. In: *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*. Edited by D.G. Skinner and G. Lieskovsky. Philadelphia: W. B. Saunders, Co., chapt. 16, 1988, pp. 295-312.
17. Hakomori S: Aberrant glycosylation in cancer cell membranes as focused on glycolipids: overview and perspectives. *Cancer Res.* 45: 1985, pp. 2405

18. Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 1975, pp. 495.
19. De Cenzo JM, Howard P, Irish CE: Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell carcinoma. *J Urol* 114: 1975, pp. 874.
20. Cordon C, Reuter VE, Lloyd KO, Sheinfeld J, Fair WR, Old LJ, Melamed MR: Blood group related antigens in human urothelium: enhanced expression of precursors, LeX and LeY determinants in urothelial carcinoma. *Cancer Res* 48: 1988, pp. 4113.
21. Fradet Y, Cordon C: Critical appraisal of tumor markers in bladder cancer. *Sem Urol* 11: 1993, pp. 145.
22. Sarosdy MF, White DV, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF, Jarowenko MV, Adams G, Blumenstein BA: Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 154: 1995, pp. 379.
23. D' Hallewin MA, Baert L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol* 155: 1996, pp. 475.
24. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol* 158: 1997, pp. 2098.
25. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, White DV, Sheinfeld J, Jarowenko MV, Schellhammer PF, Schervish EW, Patel JV, Chodack GW, Lamm DL, Johnson RD, Henderson M, Adams G, Blumenstein BA, Toelke KR, Brunelle SL, Pfalzgraf RD, Murchinson HA: Detection of recurrent bladder cancer using a new one-step test for bladder tumor antigen. *J Urol part 2*, 157: 1997, pp. 337.
26. Murphy WM, Rivera I, Medina CA, Wright NJ, Wajsman Z: The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol* 158: 1997, pp. 2102.
27. Leyh H, Marberger M, Pagano F, Bassi P, Sternberg CN, Pansadoro B, Conort P, Boccon Gibod L, Thoenke KR: Results of an European multicenter trial comparing the BTA test stat test to urine cytology in patients suspected of having bladder cancer. *J Urol part 2*, 157: 1997, pp. 337.
28. Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, Enfield DL and the Multi Center Study Group: Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. *Urology* 50: 1997, pp. 882.
29. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, White DV, Sheinfeld J, Jarowenko MV, Schellhammer PF, Schervish EW, Patel JV, Chodak GW, Lamm DL, Johnson RD, Henderson M, Adams G, Blumenstein BA, Thoenke KR, Pfalzgraf RD, Murchinson HA, Brunelle SL: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 50: 1997, pp. 349.
30. Soloway MS, Briggman JV, Carpinto GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange P, Messing E, Pasciak RM, Rescivitz GB, Ruktalis DB, Sarosdy MF, Stadler WM, Thiel RP, Hayden CL: Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 156: 1996, pp. 363.
31. Strohmeier TG, Slamon DJ: Proto oncogenes and tumor suppressor genes in human urological malignancies. *J Urol* 151: 1994, pp. 1479.
32. Fradet Y: Markers of prognosis in superficial bladder cancer. *Sem Urol* 10: 1992, pp. 28.

33. Roux-Dossetto M, Romain S, Dussault N, Desideri C, Piana L, Bonnier P, Tubiana N, Martin PM. c-myc gene amplification in selected node-negative breast cancer patients correlates with high rate of relapse. *Eur J Cancer* 28A: 1992, pp. 1600.
34. Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, Shiku H, Nakayama E: Detection of c-myc gene product in urinary bladder cancer. *Jap J Cancer Res* 181: 1990, pp. 1198.
35. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, Gardiner S, Scott R, Cooke T: C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors?. *Cancer Res* 55: 1995, pp. 2422.
36. Massague J: EGF-like TGF. *J Biol Chem* 258: 1983, pp. 1983.
37. Liebert M: Growth factors in bladder cancer. *World J Urol* 13: 1995, pp. 349.
38. Messing EM: Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 50: 1990, pp. 2530.
39. Matilla AL, Saario I, Viinikka L, Ylikorkala O, Perheentupa J: Urinary epidermal growth factor concentrations in various human malignancies. *Brit J Cancer* 57: 1988, pp. 139.
40. Fuse H, Mizuno I, Sakamoto M, Katayama T: Epidermal growth factor in urine from the patients with urothelial tumors. *Urol Int* 48:1992, pp. 261.
41. Chopin DK, Caruelle JP, Colombel M, palcy S, Ravery V, Caruelle D, Abbou CC, Barritault D: Increased immunodetection of acidic fibroblast growth factor in bladder cancer, detectable in urine. *J Urol* 150: 193, pp. 1126.
42. O' Brien TS, Smith K, Cranston D, Fuggle S, Bicknell R, Harris AL: Urinary basic fibroblast growth factor in patients with bladder cancer and benign prostatic hypertrophy. *Brit J Urol* 76: 1995, pp. 311.
43. Kehrl JH: Transforming growth factor-beta: an important mediator of immunoregulation. *Int J Cell Cloning* 9: 1991, pp. 438.
44. Gavriloc J, Moens G, Thiery JP, Jouanneau J: Expression of transfected transforming growth factor alpha induces a motile fibroblast-like phenotype with extracellular matrix-degrading potential in a rat bladder carcinoma cell line. *Cell Regulation* 1: 1990, pp. 1003.
45. Cohen MB, Griebeling TL, Ahaghotu CA, Rokhlin OW, Ross JS: Cellular adhesion molecules in urologic malignancies. *Amer J Clin Path* 107: 1997, pp. 56.
46. Takeichi M: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251: 1991, pp. 1451.
47. Symington BE, Takada Y, Carter WG: Interaction of integrins alpha 3 beta 1 and alpha 2 beta 1: potential role in keratinocyte intercellular adhesion. *J Cell Biol* 120: 1993, pp. 523.
48. LeQuerreec A, Duval D, Tobelem G: Tumor angiogenesis. *Baillieres Clin Haematol* 6: 1993, pp. 711.
49. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE: The prognostic significance or tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. *Amer J Path* 133: 1988, pp. 419.
50. Iruela-Arispe ML, Bornstein P, Sage H: Thrombospondin exerts an antiangiogenic effect on cord formation by endothelial cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 88. 1991, pp. 5026.

51. Cordon-Cardo C: Mutation of cell cycle regulators. Biological and clinical implications of human neoplasia. *Amer J Path* 147: 1995, pp. 545.
52. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC: p53 mutations in human cancers. *Science* 253: 1991, pp.49.
53. Catalona WJ: Bladder cancer. In "Adult and Pediatric Urology", 2nd ed. Edited by Gillenwater JY, Grayhack JT, Howard SS, Duckett JW. St. Louis: Mosby Year Book, vol. 1, chapt. 31. 1991, pp. 1135-1185.
54. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, Culp D: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 123: 1980, pp.29.
55. Torti FM, Lum BL, Aston D, MacKenzie N: Superficial bladder cancer primacy of grade in the development of invasive disease. *Clin. Oncol.* 5: 1987, pp. 125.
56. Lessing JA: Bladder cancer: early diagnosis and evaluation of biologic potential. A review of newer methods. *J Urol* 120: 1978, pp. 1.
57. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ: Asymptomatic microhematuria and urologic disease. *J A M A* 256: 1986, pp. 224.
58. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Ford KS: Urinary cytology and bladder cancer. *Cancer* : 1984, pp. 1555.
59. Flanagan MJ, Miller A: Evaluation of bladder washing cytology for bladder cancer surveillance. *J Urol* 110: 1978, pp. 115.
60. Zein T, Wajzman Z, Englander LS, Gamarra M, Lopez C, Huber RP, Pontes JE: Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucosa, *J Urol* 132: 1984, pp.670.
61. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, Culp D: Longitudinal study of bladder cancer with cytology and biopsy. *Brit J Urol* 50: 1978, pp. 496.
62. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, Gay H, Herr HW, Fair WR, Whitmore WF, Melamed MR: The sensitivity of bladder wash cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 60: 1987, pp. 1423.
63. Maric-Ange DH, Luc B: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol* 155: 1996, pp. 475-476.