

11246
2ej
13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

CANCER VESICAL, REVISION DE LA LITERATURA
Y DE LOS ULTIMOS 6 AÑOS EN LA
UNIDAD DE UROLOGIA Y NEFROLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DE
LA SECRETARIA DE SALUD

TRABAJO ACADEMICO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
U R O L O G O
P R E S E N T A

DR. JUAN ALFREDO VILLEGAS MARTINEZ

DIRECTOR DEL TRABAJO ACADEMICO:
DR. FRANCISCO ANTONIO GUTIERREZ RODRIGUEZ

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



MEXICO D.F.
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA
1988



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.

INDICE

Introducción	1
Historia	2
Anatomía de la vejiga	3
Epidemiología	4
Etiología	4
Patogénesis	10
Diagnóstico	12
Estadificación	15
Tratamiento	20
Material y métodos	25
Resultados	26
Discusión	33
Resumen y conclusiones	37
Bibliografía	38

INTRODUCCION.

El tema de cáncer vesical (CV) es intrincado, ya que basta con ver los innumerables artículos publicados en la literatura que versan sobre los diferentes métodos de diagnóstico, tratamiento y control. Por lo que se traduce que existe una gran inquietud desmedida al respecto.

La incidencia de CV va en aumento en países industrializados, y es lógico que en nuestro país en vías de desarrollo, esta aseveración sea verídica.

Esta tesis es una revisión de los últimos 6 años de CV en el Hospital General de México de la Unidad de Urología y Nefrología.

El motivo es ver el estado actual en nuestra Unidad y compararlo con datos del extranjero, para obtener conclusiones que puedan servir en el mejoramiento, en el diagnóstico, tratamiento y control del cáncer vesical.

HISTORIA

Hipócrates quien vivió en el siglo V A. de C. en sus aforismos 75 77 y 80; describió los aspectos clínicos del cáncer vesical.

En 1874 Billroth comunicó la primera cistectomía por vía suprapúbica como tratamiento de un tumor vesical, lo cual significó un gran avance en el tratamiento. En 1877 Max Nitze presenta el primer cistoscopio, abriendo un nuevo campo en el diagnóstico de las vías urinarias bajas.

El 14 de noviembre de 1877, Eduardo Liceaga presentó en la Academia Nacional de Medicina de México un caso de CV denominándolo (papiloma vegetante), que motivó la reunión de varios médicos distinguidos de la época como los Drs. Carmona, Valle, Vértiz, para discutir la causa del ataque al estado general, fiebre, hematuria y finalmente la muerte del paciente, el diagnóstico se obtuvo por medio de la autopsia. ¹ (considerándose el primer caso publicado en la literatura mexicana.)

Posteriormente Longoria en 1938 publicó en la Revista Médica del Hospital General de México, el primer caso de cistectomía total y derivación urinaria en un paciente con cáncer vesical. ²

En 1944 Quevedo publica en la Revista Mexicana de Urología los conocimientos que se tenían sobre el diagnóstico y tratamiento del CV donde la Urografía excretora (U. Ex.), cistoscopia y palpación bimanual eran fundamentales. ³

ANATOMIA DE LA VEJIGA

La vejiga es un órgano muscular hueco que sirve como receptáculo para la orina. En la mujer la pared posterior y la cúpula vesical - están invaginados por el útero. La vejiga del adulto tiene una capacidad de 350 a 450 ml.

Cuando está vacía, la vejiga del adulto queda situada por detrás de la sínfisis del pubis y es en gran parte un órgano pélvico. En los lactantes y en los niños está situada más alta. Cuando está llena se eleva bastante por encima de la sínfisis y puede ser palpada y percutida con facilidad.

De la cúpula vesical se extiende hasta el ombligo un cordón fibroso, el ligamento umbilical medio, que representa al uraco obliterado. Los ureteres penetran en la vejiga en su parte posteroinferior de una manera oblicua, quedando separados a este nivel entre sí 2.5 cm aproximadamente. Los orificios están situados en los extremos del rodete interureteral, de forma semilunar, que forma el borde proximal del triángulo. El triángulo ocupa el área entre el rodete y el cuello vesical.

El esfínter interno o cuello vesical no es un verdadero esfínter circular, sino un engrosamiento formado por convergencia y entrelazamiento de las fibras del músculo vesical al pasar distalmente y convertirse en la musculatura lisa de la uretra.

En el hombre, la vejiga está relacionada por detrás con las vesículas seminales, los conductos deferentes, los ureteres y el recto.

En la mujer, el útero y la vagina se hallan interpuestos entre la vejiga y el recto. La cúpula y el fondo están cubiertos por el peritoneo; de aquí que en esta área de la vejiga se encuentre estrechamente relacionada al intestino delgado y el colon sigmoide. Tanto en el hombre como en la mujer la vejiga esta relacionada con la cara posterior de la sínfisis del pubis, y cuando se halla distendida, está en contacto con las porciones bajas de la pared abdominal.

La irrigación arterial de la vejiga proviene de las arterias vesicales superior, media e inferior, ramas del tronco anterior de la hipogástrica. También recibe ramas más pequeñas de la obturatriz y de la glútea inferior. En la mujer las arterias uterinas y vaginal

también envían ramas a la vejiga.

Rodeando a la vejiga hay un rico plexo de venas que finalmente van a parar a las venas hipogástricas.

Los linfáticos de la vejiga drenan en los ganglios linfáticos vesicales, ilíacos externos, hipogástricos e ilíacos primitivos.

Desde el punto de vista histológico la vejiga está constituida por ; una mucosa formada por epitelio de transición. Por debajo de este hay una submucosa bien desarrollada, formada en su mayor parte por tejido conjuntivo laxo y elástico. Por fuera de la submucosa es tá el músculo vesical, constituido por una mezcla de fibras musculares lisas, distribuidas al azar en forma longitudinal, circular y espiral.

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores de la vejiga ocupan el segundo lugar en frecuencia de todos los tumores genitourinarios, solo es superado por el cáncer prostático. En USA la incidencia de esta neoplasia ha aumentado a más del 50% durante los últimos 50 años. Se estima que durante los próximos años, se diagnosticaran 40 000 casos nuevos, y que cerca de 11 000 pacientes morirán por CV cada año. El aumento en el número de personas expuestas a los carcinógenos del medio ambiente, pue de explicar el aumento de esta enfermedad a nivel mundial. ^{4,5,6,}

ETIOLOGIA

Como señalamos en párrafos anteriores, va en incremento la incidencia del CV a nivel mundial, sobre todo en países industrializados, pues en estos existen factores específicos de riesgo como el tabaquismo, contaminantes industriales, edulcorantes artificiales, ciclofosfamida, etc. Estos factores de riesgo ambientales pueden in fluir en las formas superficiales menos agresivas, mientras que las formas más agresivas o infiltrantes, están dadas por factores del huésped, independientemente de los factores ambientales. ⁶

En la fig.1 se muestran los mecanismos de acción de los diferentes factores etiológicos en la transformación neoplásica, dependiendo de los mecanismos de defensa propios del huésped o de exfoliación durante la micción y de lo repetido de los carcinógenos.

Los conceptos teóricos de carcinogénesis en el CV incluye un proceso conocido como "Iniciación" es un proceso en el cual las lesiones bioquímicas son introducidas en el ADN nuclear, y otras macromoléculas celulares. Este proceso puede ser rápido, o requerir un ciclo celular para producir un estado irreversible. En la mayoría de las ocasiones, la conversión metabólica a derivados químicamente activos (carcinógenos) son necesarios para la iniciación.

La iniciación puede requerir una activación enzimática de un carcinógeno por las células del uroepitelio, mientras otras enzimas son capaces de metabolizar estos derivados reactivos, pudiendo así balancear estos efectos y prevenir la carcinogénesis.

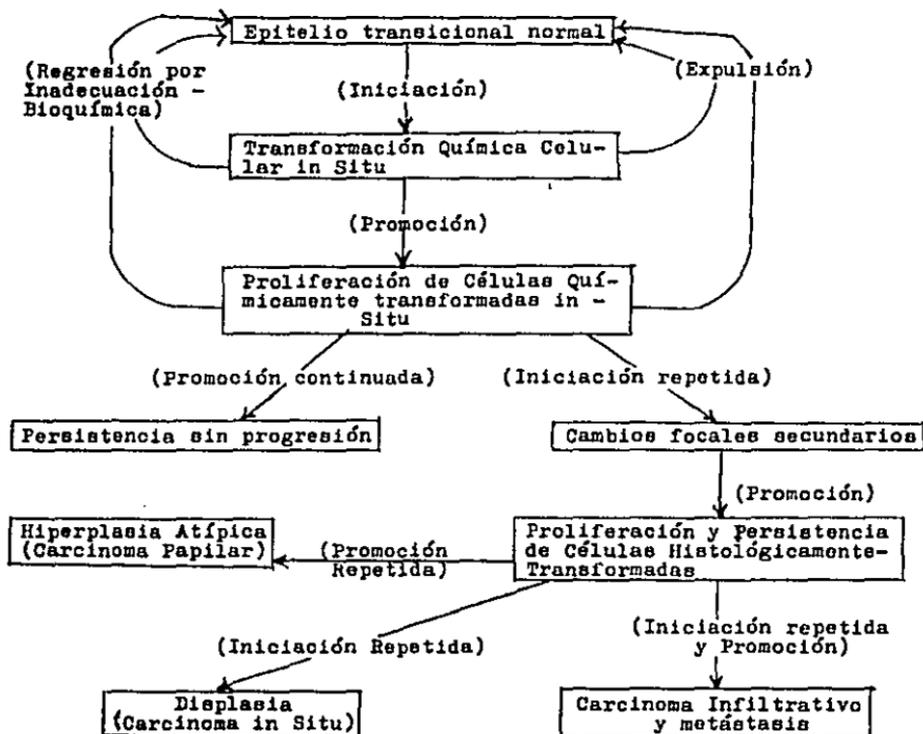
Los procesos que disminuyen la capacidad celular de reparar el ADN, o acelerar la replicación celular, pueden aumentar la carcinogénesis por esta estabilización del carcinógeno. Esto puede explicar los efectos acumulativos de los carcinógenos. 7

Se conoce como "promoción" cuando la estimulación selectiva de la célula iniciada conduce a la proliferación, fijación de los cambios en el ADN producidos por la iniciación. La promoción es reversible hasta que el tumor se desarrolla, ya que se requiere de largos períodos de exposición continua al carcinógeno o de los agentes promotores. La incidencia de tumores parece estar en proporción a la cantidad y tiempo de exposición a los carcinógenos.

La regresión o maduración puede ocurrir en fases tempranas de transformación, posiblemente ya que las células anormales son desechadas en la orina (expulsión).

Carcinógenos industriales. En 1985, Rehn informa la asociación de CV en los trabajadores que manejan anilinas. Se ha establecido que las aminas aromáticas (2 naftilamina, bencidina, 4 aminodifenilo) están asociados a una gran incidencia de CV. Epidemiológicamente se estima que la exposición laboral en industrias de alto riesgo es del 18-34 % de la población masculina. Se ha informado que los -

Fig. 1. Comportamiento del epitelio con respecto a los diferentes - agentes etiológicos en el cáncer vesical.



colorantes encontrados en los drenajes pueden ser transformados por bacterias (*E. coli*, etc.) en aminas aromáticas. Por otro lado se ha observado que las nitrosaminas pueden ser transformadas a nitritos y secundariamente en aminas, bajo los efectos del pH ácido gástrico o bien originados en la dieta (nitratos, nitritos usados como conservadores químicos de los alimentos y ser expulsados en la orina.

Con esto podemos decir que la exposición no solo es exógena si no también endógena de las aminas aromáticas que se son metabolizadas por la flora bacteriana intestinal, o activados por el urotelio mismo 6,9.

Tabaquismo. Lilliefeld en 1956, señaló el riesgo aumentado de CV en la población fumadora comparada con la no fumadora. Varios estudios sugieren que el 30 a 40 % de CV es asociado con tabaquismo, y sobrepasa la influencia de los carcinógenos ocupacionales. Se ha demostrado que el tiempo, cantidad de cigarros (media a 2 cajetillas) duplica el riesgo de desarrollar CV, aún en el sexo femenino. Los estudios sugieren que las altas concentraciones de triptófano encontradas en la orina es el factor etiológico; si a esto le agregamos los contaminantes ambientales, las probabilidades de desarrollar CV aumentan . 10,11.

Edulcorantes artificiales. Es controvertida la naturaleza carcinogénica de la sacarina y ciclamatos en el CV en ratones, ya que se emplean dosis elevadas (500 a 700 veces más de lo que emplea el hombre), por otro lado los ciclamatos fueron retirados del mercado. La sacarina que es empleada por los diabéticos no parece exceder el riesgo de CV salvo un grupo de pacientes con tabaquismo importante en el que el riesgo aumenta. 6,9.

Café. Se ha encontrado relación con los grandes bebedores de café y el CV. Pero ya que a menudo la ingesta de café se asocia al tabaquismo y edulcorantes artificiales, el riesgo es difícil de decir, lo que obliga a que estos informes sean bien documentados. 6,9.

Esquistosomiasis. En Egipto el 70 % de los CV son de células escamosas y la presencia de esquistosomiasis es del 45%. La irritación crónica de los huevos en la pared vesical puede dar lugar a una hi-

perplasia y metaplasia. Se ha encontrado que las infecciones agregadas con bacterias ricas en nitrato reductasa que reduce los nitratos a nitritos, que reacciona con las aminas de la orina formando el carcinógeno nitrosamina que contribuye a la génesis del CV. Se ha encontrado que la E.coli y la Pseudomona presentes comunmente en la bilariasis contienen un nivel alto de cetaglucoronidasa, que hidroliza los carcinógenos inactivos a carcinógenos activos, contribuyendo al daño del urotelio. 6,9.

Irritación crónica e infección. Se ha encontrado que en pacientes con vejiga neurogénica y cateterismo por más de 10 años un aumento en cáncer de células escamosas. La metaplasia se encontró en el 80 % en los cateterizados cronicamente, 40 % en los cateterismos intermitentes y 20 % de los no cateterizados. Además de ser más propensos a litiasis 12.

Abuso de fenacetina y analgésicos. Hutlergren y col. 1965, describieron 5 pacientes con carcinoma de células transicionales que habían ingerido de 5 a 15 Kg. de fenacetina por 10 años. Posteriormente aparecieron informes similares en todo el mundo. El mecanismo de daño no es claro, la fenacetina es un derivado de la anilina, y su carcinogenicidad puede relacionarse a sus metabolitos ortohidroxamina. Otros han sugerido que al mezclarse con cafeína o tabaquismo el riesgo se presenta. 13.

Ciclofosfamida. Se ha encontrado un aumento del CV posterior al empleo de ciclofosfamida. Se cree que el mecanismo de acción se debe a la necrosis del epitelio dentro de las 24 hr. y a la rápida regeneración e hiperplasia. Esto puede favorecer la acción alquilante de los metabolitos de la ciclofosfamida, dando lugar a iniciaciones repetidas y finalmente la promoción que conduce a la formación del tumor. 6

Virus oncogénicos. Se han encontrado virus en el CV, los cuales producen cambios citopáticos en los cultivos de tejidos. Oncogenes; - varios estudios sugieren que el CV se origina de genes virales in -

sertados en las células germinales, y que la activación por eventos mutagénicos durante la exposición a los carcinógenos puede llevar - al desarrollo del tumor. Los oncogenes activados como resultado de activación carcinógena pueden servir como factores de crecimiento, y los receptores de los factores de crecimiento, pueden regular el - crecimiento celular a través de su capacidad enzimática.

La aparente asociación entre oncogenes y los múltiples procesos - de iniciación y promoción, proliferación y fijación del ADN alterado en la génesis del CV por carcinógenos vesicales es objeto de estudio. 6,9.

Factores del huésped.

Predisposición genética. Se ha encontrado aumento en la presencia de partículas antigénicas HLA (A9, B5, CW4) en pacientes con CV, que hacen a los pacientes más susceptibles a los factores ambientales. 6,9.

Metabolitos del triptofano. Se ha encontrado que los pacientes - con CV excretan cantidades anormales de triptofano el cual es metabolizado por el hígado a ortoaminofenoles, conjugados con sulfatos o ácido glucoronico, y excretado a través de los riñones, estos compuestos son atacados por enzimas hidrolíticas (beta glucuronidasa) liberando así ortofenoles que son carcinogénicos, se ha visto que - para que estos carcinógenos actuen se necesita haber anomalías locales en la vejiga para promover la carcinogénesis. Se ha encontrado que la piridoxina (vit. B6) parece corregir la excreción anormal del triptofano y sus metabolitos, y que sus deficiencias pueden favorecer los efectos carcinogénicos del triptofano. Pero su administración no parece tener efecto profiláctico. 6,10. Cuando se administra la vit. B6 a dosis de 900 mg/d, junto con adriamicina intravesical disminuye la recurrencia del CV a 28%, comparado con un 57% a los que se les administró únicamente adriamicina intravesical por un seguimiento de 72 meses. 14

Galactosil transferasa. Se le ha asociado con la diferenciación ,

reconocimiento y adhesión celular, además de estar elevada en las biopsias de CV, su utilidad en el diagnóstico está en estudio.⁶

PATOGENESIS.

En la fig. 2 se muestra el comportamiento biológico del CV, las probabilidades teóricas de frecuencia están representadas simbólicamente por el grosor de la flecha. El proceso de iniciación, repetitiva y promoción, puede ser altamente relevante en la interpretación de las apariencias clínicas variables del CV y de las rutas hipotéticas del desarrollo tumoral y de su progresión.

La hiperplasia epitelial en ausencia de displasia puede conducir al desarrollo del tumor papilar de bajo grado. La multiplicidad o recurrencia de estos tumores demuestra cambios neoplásicos pre-existentes en alguna otra parte de la vejiga, o implantación de células tumorales al tiempo de la resección. La aparición primaria de displasia puede conducir al desarrollo de una lesión intraepitelial de alto grado o llevar al carcinoma in situ. La subsecuente hiperplasia puede conducir a la proliferación de estas células, que pueden infiltrar directamente a través de la membrana basal en la lámina propia y extenderse en la forma de un agrupamiento de células en la muscularis o grasa perivesical. La frecuencia de hiperplasia seguida por una displasia progresiva puede conducir a la generación de un tumor papilar de alto grado y que puede penetrar la lámina propia, dando en sí una mezcla de carcinoma papilar sólido infiltrativo. La historia natural de la enfermedad es probablemente establecida por eventos tempranos en la transformación neoplásica, en la que las células tumorales asumen las características bioquímicas que determinan finalmente ambos, apariencia histológica y el curso clínico. Los pasos críticos son probablemente en las que se involucra la penetración temprana de la lámina propia y la infiltración vascular y linfática. El tiempo de estos eventos especialmente en el que tienen lugar las metástasis a distancia es totalmente desconocido.^{8,15}

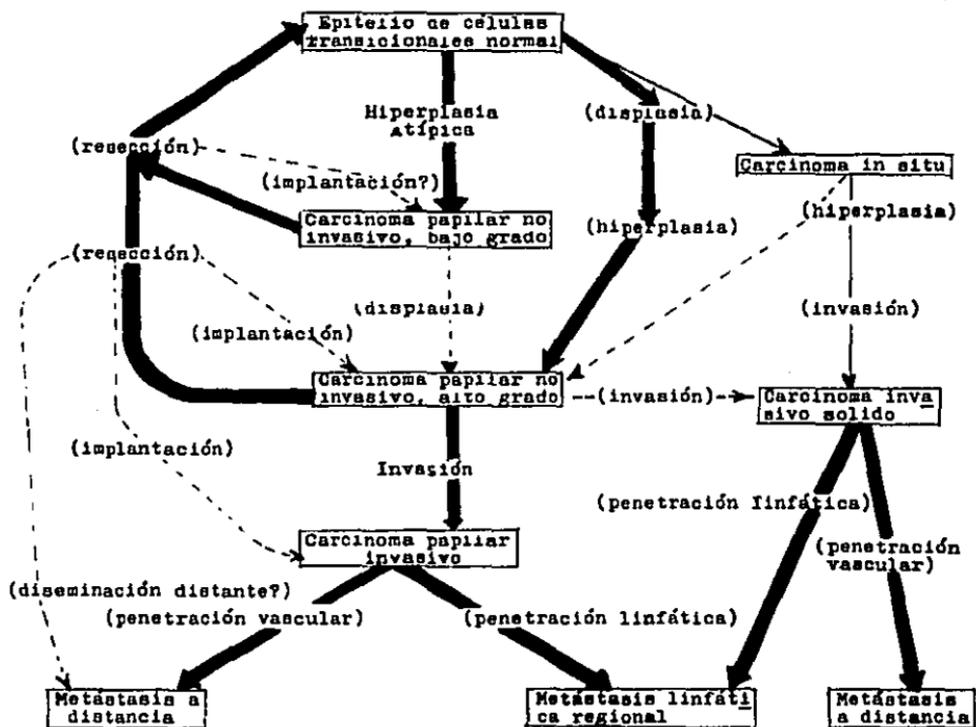


Fig. 2. Vías hipotéticas en la historia natural del CV.

M.J. Droller.

DIAGNOSTICO

La precocidad en el diagnóstico del CV es fundamental para mejorar la sobrevida, actualmente no es posible llevarlo a cabo en muchas partes del mundo.

La sintomatología no es típica, pero consiste generalmente en hematuria de diferentes grados, con o sin molestias al orinar, y nos obliga al estudio inicial con Urografía Excretora (U.Ex) para orientarnos en el posible sitio del sangrado por ejem. un tumor renal, litiasis, TB, etc. En caso de ser el sangrado por un tumor vesical veremos un defecto de llenado y esto será apenas el principio de una serie de estudios que nos ayudaran a identificar el iceberg del CV, porque habrá aquellos que sean papilares pero muy infiltrantes (B2-T3a), o muy papilar sin ser infiltrante (A-T1). Situación a parte son los vesicales que se encuentran en divertículos vesicales. En el CV generalmente se observa un defecto de llenado intravesical cuando es mayor de 2 cm de diámetro siempre y cuando sea exofítico o papilar, existe el error de pensar que la hematuria con sintomatología es por una infección urinaria baja, sobre todo en mujeres, o por una hiperplasia prostática en hombres, pero lo que es imperdonable es que se considere a la hematuria silenciosa sin importancia.

Mencionaré solamente algunos estudios obsoletos con poca sensibilidad y especificidad como; policistografía, neumocistografía, neumo pericistografía, o la palpación bimanual con anestesia, por mencionar algunos, con fines de diagnóstico y estadificación. Hilman y col. encontraron que en un estudio urográfico la placa de mayor utilidad en el diagnóstico, es la de vaciamiento en AP, y no en las oblicuas. ¹⁶

Ultrasonografía. Tiene la misma resolución que la U Exc. en cuanto a la imagen intravesical pero es superior, ya que permite ver el grado de invasión a las capas profundas obviamente con aparatos de últimas generaciones que dan más definición ya sea por vía suprapúbica o transductores intravesicales o transrectales. ¹⁷

La tomografía computada (TC). Es fundamental para estadificar ya

que nos permitirá observar invasión a las capas musculares y tejido graso perivesical, metástasis a distancia (ganglios, hígado), Pr6 - den y col. señalan su mayor utilidad en los estadios T3 o en los B2 y C según las dos clasificaciones utilizadas, según este autor la TC debe preceder a la cistoscopia, biopsia, cirugía y radioterapia, ya que estos procedimientos alteran los tejidos dando lugar a errores de interpretación.^{18,19,20} Sin embargo esta premisa la consideramos discutible, pues la cistoscopia es un elemento fundamental en el diagnóstico. La resección tranuretral (RTU) es para diagnóstico histopatológico, terapéutica y estadificadora en los tumores pequeños, procedimiento que no altera la imagen en la TC. Por último consideramos que no existe un servicio de Urología Oncológica que proceda a la cirugía o radioterapia sin TC previa.

Resonancia magnética. Es muy útil por mostrar en tres planos el tumor y producir imágenes con gran definición, en relación a la profundidad de la invasión del tumor y sus metástasis, y evitar la necesidad de realizar resecciones quirúrgicas extensas.²¹

Cistoscopia. Es un estudio obligado en todo paciente que presenta hematuria. Nos sirve para comprobar o descartar la presencia de tumor vesical, y sus características macroscópicas, ya sea papilar, sessil o nodular, número y tamaño de las lesiones, y zonas sospechosas. Las limitaciones de este estudio es cuando se encuentra una marcada cistitis, o que el tumor se encuentre en un divertículo, o bien un tumor in situ. Se recomienda que este estudio se realice con poca distensión y escasa iluminación de la vejiga.

Se han realizado cistoscopías con luz ultravioleta posterior a la administración de fluoresceína, basada en el principio de que hay hipervascularidad en las lesiones precancerosas o en el cáncer in situ. Los resultados obtenidos hasta el momento no son satisfactorios.²²

Citología urinaria. Fue introducida en 1945 por Papanicolaou y Marshall. Los resultados dependen del grado de anaplasia celular. Los tumores de bajo grado pueden tener semejanza a células normales

Por el contrario estados inflamatorios o traumáticos, pueden dar lecturas falsas positivas hasta en más del 15 %. Los tumores de alto grado pueden ser aquellos que a la cistoscopia muestren un tumor superficial de poca importancia. En ocasiones la citología es positiva sin encontrarse tumor a la cistoscopia, debiéndose sospechar - un tumor de urotelio en pelvícula o uréter que esté descamando o - en un divertículo y rara vez en la uretra prostática, casos difíciles de identificar son los de la parte ventral del cuello vesical. El mejor resultado se obtiene cuando se realizan lavados vesicales con solución fisiológica para obtener la muestra "Wash out".²³ Mé todo ya utilizado en México desde 1950.²⁴

En los últimos años se han introducido sistemas computarizados como ayuda en el diagnóstico de las células malignas, obtenidas por lavados con técnicas especiales de tinción fluorescente que son utilizadas para diferenciar las células normales de las cancerosas en un sistema estandarizado y automatizado^{22,25}. Esta tecnología es de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento ya que es rápida y objetiva, así como de rastreo en los grupos de alto riesgo.

Biopsia. Ya sea por RTU, o bien con cortes en frío, permite la identificación histológica del diagnóstico, y darnos la profundidad con la cual el tumor esta penetrando a la pared vesical, y poder así estadificar a nuestro paciente. Se ha demostrado que las atipias del urotelio concomitantes con carcinoma in situ o atipias grado II predicen el crecimiento de nuevos tumores posteriores a la RTU o radioterapia. Con esto es posible identificar los grupos de riesgo - que deben ser seguidos cuidadosamente.

Biopsia por mapeo. Se recomienda tomar biopsias de sitios preseleccionados al inicio de la cistoscopia o RTU del tumor. Aproximadamente el 10% de los pacientes a los que se les toma biopsias en sitios preseleccionados en mucosa de características macroscópicas - normales al tiempo de la RTU del CV, se les ha encontrado un carcinoma no sospechado, y atipias epiteliales en un 20 %. El seguimiento de estos pacientes con biopsias seriadas cada 3 meses en el curso de un año, ha incrementado a 30 % el diagnóstico de CV oculto y en un 50% la existencia de atipias celulares. Estos pacientes tie-

nen un aumento en la incidencia a desarrollar un carcinoma invasor 25,26.

Se ha empleado la instilación intravesical de azul de metileno el cual tiñe en forma selectiva el tumor, sin teñir el urotelio normal. El grado de tinción varía de completo y uniforme a una forma moteada. Se ha visto que los tumores de alto grado se tiñen más intensamente que los de bajo grado. Las áreas de hiperplasia, cistitis por radiación, o los pacientes en los que habían recibido quimioterapia intravesical o sistémica no se tiñeron. Dicho procedimiento ha demostrado ser de utilidad al dirigir el sitio de la biopsia en el urotelio alterado. 27

Otros métodos de estudio histopatológico son.

Determinación de cambios cromosómicos; se toman las células por RTU y se someten al procedimiento con la finalidad de analizar los cromosomas de las células en mitosis. Los tumores bien diferenciados tienen un número cromosómico igual al normal de 46. Al aumentar el grado de indiferenciación hay un aumento de modos poliploides - hasta que el patrón de distribución es aneuploide. Este estudio da una información adicional ejem. un tumor bien diferenciado con un aumento en el número de células poliploides sugiere un potencial maligno aumentado 28.

Cultivo de tejidos; los tumores de células transicionales pueden ser cultivados usando un medio especial de nutrientes que sirven para valorar el crecimiento, y como medio de observación al cambio de los componentes ambientales 29.

ESTADIFICACION.

El estudio de patología de los tumores vesicales comprende cuatro pasos.

1. Determinar la naturaleza del tumor si es neoplásico o meramente una reacción inflamatoria.

2. Si es neoplásico identificar el tipo celular. La gran mayoría de los tumores son de tipo de células transicionales 81%, ocasionalmente con metaplasia escamosa y áreas glandulares. El carcinoma es-

camoso puro se presenta en un 5%, el adenocarcinoma en un 3.5 % ³⁰. El rabdomiosarcoma y leiomiomas son muy raros. Ocurre con más frecuencia en niños y adolescentes masculinos, infiltran con amplitud y dan metástasis tempranas y suelen ser mortales. Los linfomas malignos primarios, carcinosarcomas, neurofibromas, hemangiomas, leiomiomas y feocromocitomas son raros, este último puede estar asociado con ataques de hipertensión durante la micción, La amiloidosis primaria es rara.

3. Grado de diferenciación celular, clasificación de Broders ³¹

Grado I: Los tumores están perfectamente bien diferenciados, con menos de 25 % de células indiferenciadas. La lámina propia habitualmente no está afectada. La mayoría son relativamente pequeños, de tipo papilar, y tienen base estrecha. Estos son curables por medios transuretrales.

Grado II: Los tumores son de tipo papilar, muestran menos diferenciación de sus células, con 25 a 50 % de células indiferenciadas, propenden a invadir la lámina propia y aún el músculo detrusor mismo. Tienden a ser más grandes que los tumores de grado I y tienen conexión más amplia con la pared vesical. Frecuentemente son curables por RTU. No responden muy bien a la radioterapia.

Estos dos grados se consideran de baja malignidad.

Grado III y IV: Son neoplasias mal diferenciadas, aún anaplásicas. Tienden a ser nodulares más que papilares, y por regla general son bastantes invasores. Responden mal a la remoción transuretral así como a la cistectomía, pero son sensibles a la radioterapia. Estos dos últimos se consideran de alto grado de malignidad.

4. Finalmente el grado de invasión, hay dos métodos de clasificación más usados. Método de Jewett y Marshall, y el método Internacional (U.I.C.C.) Fig 3.

Etapas 0: (TIS). Tumor papilar o carcinoma in situ que no ha invadido la lámina propia.

Etapas A: (T1). Los tumores han invadido la lámina propia pero no el músculo detrusor.

Etapas B1: (T2). El tumor se ha extendido hasta la mitad superficial del músculo detrusor.

Etapas B2 y C: (T3). Muestran una invasión muscular profunda o -

ha crecido a través de toda la pared vesical.

Etapa D: (T 4). Han invadido al peritoneo o los órganos adyacentes.

Etapa D 1: (N X). Han afectado los ganglios linfáticos por abajo de la bifurcación de la aorta.

Etapa D 2: (M X). Han dado metástasis a los ganglios linfáticos periaórticos y a órganos distantes.

Estos conceptos se ilustran en la fig. 3.

Así mismo es de mucha utilidad la clasificación histopatológica - representada con el símbolo P, determinada después de la cirugía.³²

P categoría histopatológica.

P0 sin evidencia de tumor en el estudio histopatológico.

P1S carcinoma in situ

P1 tumor con infiltración a tejido conectivo subepitelial

P2 tumor con infiltración a músculo superficial (menos de la mitad del espesor de las capas musculares.

P3a tumor con infiltración a músculo profundo (la mitad o más de la pared muscular).

P3b infiltración a grasa perivesical.

P4 tumor con infiltración a próstata o a otras estructuras extra-vesicales.

Factores adicionales que influyen en la estadificación del OV.

Errores en la estadificación. La utilidad del sistema de estadificación ha sido limitado por la falta de cuidado en señalar la extensión clínica de la enfermedad. Cuando los tumores han sido estadificados clínicamente como estadios superficiales (O-T1S, A-T1, B1-T2), la estadificación patológica eficaz tiene un error de interpretación de aproximadamente el 25%, y una exactitud de solamente el 50 a 80%. Cuando el tumor ha sido clínicamente estadificado en uno de mayor profundidad (B2-T3a, C-T3b) la exactitud en un informe subsecuente está en el rango de 15-33 %, y en 20 a 30% de los casos cursan con un estadio D-T4. Por otro lado los pacientes clínicamente estadificados como de mayor grado, están sobre-estadificados en un 20% de los casos.⁹

El clínico debe tener cuidado de mandar por separado los cortes superficiales de los profundos en el momento de la RTU del tumor, ya -

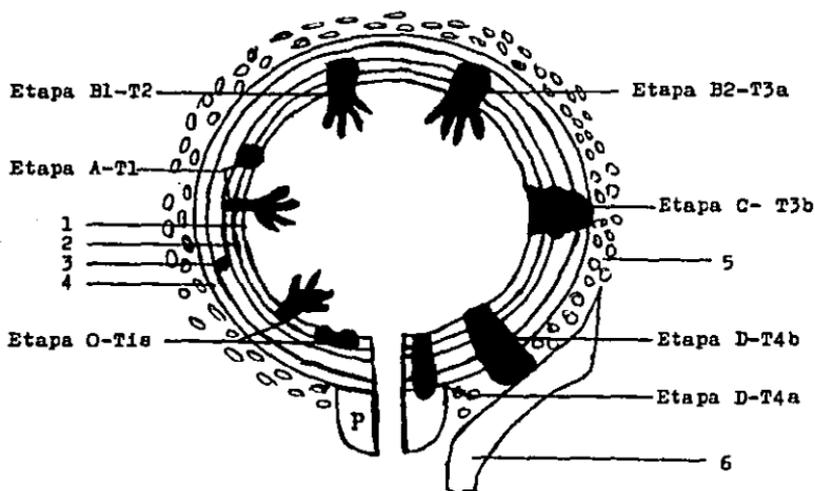


Fig.3. Sistema de Jewett y TNM, propuesta por la Unión Internacional contra el cáncer de la vejiga. 1. Mucosa. 2. Submucosa 3. Músculo. 4. Serosa. 5. Grasa. 6. Ilíacos

que de esta forma facilitará al patólogo su interpretación.

Distinguir la enfermedad que invade al músculo. En el momento de la cirugía es difícil distinguir si se encuentra o no invadido el -músculo, sin embargo se ha visto que los tumores con una apariencia papilar penetran la muscularis más superficialmente, que los tumores con una apariencia sólida o nodular. Estas diferencias se han correlacionado con la mayor o menor probabilidad de infiltrar los vasos sanguíneos o linfáticos respectivamente. ³³

Multicentricidad del tumor y grado. Se ha denominado policronotropismo a la rapidez de recurrencia de los tumores junto con lesiones epiteliales difusas. ³³ Estos hallazgos son importantes en predecir la posibilidad de que un tumor superficial progrese.

Se ha visto que el grado de diferenciación celular es importante -ya que las lesiones de bajo grado es menos probable que presenten recurrencia o que cambien a lesiones invasivas de alto grado. En las lesiones de grado I solo el 19 % progresan a formas invasivas, mientras que las lesiones de grado III el 69% desarrollan un cáncer infiltrante, la mitad de estos en los primeros 6 meses. ³³

Ante la necesidad de conocer el comportamiento biológicos del CV, se han desarrollado técnicas especiales que en un momento dado nos puedan ayudar a predecir el comportamiento biológico de estos tumores.

Antígenos de superficie de grupos sanguíneos. Los antígenos A, B y O (H), idénticos a los grupos sanguíneos están presentes en las células normales del urotelio. La prueba se realiza en cortes de tejidos fijados en parafina de las piezas quirúrgicas o en biopsias o en muestras de lavados vesicales de pacientes con CV. Se ha demostrado que la pérdida de estos antígenos celulares se relaciona a tumores de mayor agresividad en un 65%. Cuando los antígenos se encuentran presentes el curso será benigno en un 5%. Esta prueba puede ser de utilidad en la decisión de una cirugía agresiva temprana o bien de una vigilancia clínica estrecha. ³⁴

Otros autores han estudiado los grupos sanguíneos únicamente en el CV. Encontraron que los pacientes con grupo sanguíneo A tenían tumores de bajo grado y con menor tasa de mortalidad, mientras que los -

del grupo 0 presentaron tumores de mayor grado y la tasa de mortalidad fue mayor en un seguimiento de 5 años ³⁵.

TRATAMIENTO

El tratamiento del CV depende de una evaluación diagnóstica de la localización, número, estadio y grado de malignidad del tumor.

Tratamiento del cáncer vesical superficial.

Tomando en cuenta los parámetros anteriores la resección transuretral es el procedimiento de elección en los estadios 0-Tis, A-T1. Se debe de evaluar el urotelio con biopsias en frío de sitios preseleccionados de la vejiga antes de la RTU del tumor y mandarlos por separado, ya que pueden estar presentes múltiples focos de carcinoma de células transicionales. Soloway encontró que aproximadamente el 10% de los pacientes presentan un carcinoma en sitios aparentemente sanos, y anomalías epiteliales en 20 % al momento de la RTU. ²⁶

En los pacientes en los que se encontró un tumor de bajo grado y estadio, la sobrevida es buena, y la RTU es satisfactoria en el tratamiento y control del tumor, la recurrencia y progresión son poco probables y el control puede ser solamente con RTU.

En los pacientes en los que se encuentra atipia epitelial o carcinoma in situ en el margen del tumor superficial, implica un rápido desarrollo de una enfermedad invasiva ³⁶. Tales hallazgos nos obligan a un abordaje más radical que la simple RTU. El patólogo juega un papel importante al señalarnos si hay o no invasión a la lámina propia, si la hay la progresión ocurre en un 25 a 30 %, las lesiones confinadas a la mucosa solo el 2 a 4% progresan ³⁶.

El seguimiento y control de estos pacientes se debe hacer con cistoscopias, citologías urinarias, cada 3 meses con la finalidad de diagnosticar las recurrencias, ya que estas se presentan en los 2 primeros años.

Quimioterapia intravesical. La rápida recurrencia del tumor, el desarrollo de una lesión de mayor grado, invasión a la lámina propia o una citología positiva, en un paciente con un tumor inicial de ba-

JO grado, nos obliga a pensar en la presencia de un tumor más agresivo. En esta situación algunos autores prefieren la cistectomía total que es un recurso radical y que lleva implícito una serie de problemas como impotencia y los problemas conocidos de una derivación urinaria. Otros autores prefieren la quimioterapia intravesical con agentes citotóxicos como; el thiotepa, mitomicina C, el apodil y la adriamicina, que pueden ser profilácticas o curativas, con un porcentaje de éxito que no va más allá del 30 a 40% para evitar la recurrencia ^{37,38,39}.

Quimioterapia sistémica. Rigueira y col. emplearon el metotrexate en forma sistémica en estadios A-T1, con resultados muy pobres y con gran toxicidad del medicamento ⁴⁰.

Inmunoterapia. Los mejores resultados se están obteniendo con la aplicación de BCG. Morales en 1976, ⁴¹ y posteriormente otros autores han ensayado la aplicación tópica o intravesical de concentraciones de Bacilos Calmette-Guerin (BCG), ampoquetas conteniendo 6×10^9 de bacilos los cuales se diluyen en 60 cc de solución salina para retenerse en la vejiga de 1 1/2 a 2 horas semanalmente, por 6 semanas posterior a la RTU, observando una importante disminución de la frecuencia de nuevos tumores. La efectividad del BCG depende de varios factores; capacidad del huésped para reaccionar al antígeno de la micobacteria, poca masa tumoral, y un adecuado contacto entre el BCG y las células tumorales. Se cree que el BCG induce una reacción inflamatoria local. Actualmente se prefiere la aplicación intravesical del BCG ya que elimina las complicaciones sistémicas de amafilaxia, sepsis e insuficiencia hepática ⁴². Se ha mostrado su utilidad en los pacientes en los cuales se realizó RTU incompleta del carcinoma de células transicionales de vejiga con una regresión del 59% ⁴³. Otros autores han encontrado hasta un 94% libres de tumor in situ, cuando el tratamiento se prolonga por 24 meses, con una recurrencia del 13%, en un período de seguimiento de 5.1 años ⁴⁴.

Algunos pacientes presentan manifestaciones de irritación vesical de grado variable, y algunas sistémicas que han requerido tratamiento antifímico.

Otra ventaja que se está observando es que el BCG penetra los duc-

tos prostáticos (ventaja muy importante cuando hay invasión de la uretra posterior.

La cistectomía parcial. Tiene sus indicaciones bien definidas; que el tumor no sea accesible al resector, que la enfermedad superficial esté estrictamente localizada a una área sujeta de excisión total y por último que no existan cambios en el epitelio en otras partes. En estadios A-T1, B1-T2 se ha informado una sobrevida de 50 a 70% a 5 años ⁴⁵.

Tratamiento del cáncer infiltrante.

El grupo de pacientes con CV invasor B1-T2, B2, C-T3, continúa siendo de difícil manejo en cuanto a la efectividad del tratamiento. Unicamente 10 a 15% de los tumores vesicales que son inicialmente superficiales, progresan para invadir las capas musculares en forma asintomática unos meses antes, y cuando es diagnosticado el CV se ha extendido en forma sistémica, más del 60% de los pacientes con CV invasor no tienen historia de enfermedad superficial, ⁴⁶ de ahí que la cirugía radical sola o combinada con radioterapia, o quimioterapia sistémica fracase tan a menudo, y que solo el 20 al 40% de estos enfermos sobreviva 5 años, varios de ellos presentan metástasis al año de la cirugía radical ⁸.

El manejo del CV invasor es controvertido en Uro-Oncología. Los méritos de la cirugía y radiación por separado o en combinación son discutidos ⁴⁷.

La experiencia con tratamiento quirúrgico solo en el CV invasor se ha obtenido una tasa de sobrevida de 15 a 30% en 5 años. ^{48,49,50}.

Las fallas quirúrgicas son atribuidas a resección incompleta y diseminación del tumor (locales o a distancia), como resultado de la manipulación o metástasis preexistentes no reconocidas ⁴⁷.

La radioterapia sola con 6000 a 7000 rads, ha dado una tasa de sobrevida de 15 a 35% a 5 años ⁵¹.

El tratamiento con radioterapia preoperatoria y cistectomía radical ha dado una tasa de sobrevida de 30 a 50% a 5 años. ^{48,49}

Hay evidencias que la radioterapia preoperatoria reduce significativamente el riesgo de recurrencia pélvica en pacientes con estadios

altos. 52

Por otra parte se ha observado que la radioterapia preoperatoria - de 4000 a 5000 rads, reduce en un 50% el estadio de patología, y en un tercio ya no se encuentra en la pieza quirúrgica (estadio PTO) 48,

52. Estos datos reflejan la eficacia de la radioterapia preoperatoria con cirugía radical o solamente la identificación de pacientes con mejor pronóstico. Es claro que algunos tumores son radiosensibles y otros radioresistentes.

Pero aún en las mejores manos el 50% de los pacientes mueren con radioterapia combinada. La presencia de metástasis a distancia continúa siendo la causa de falla en la mayoría de estos pacientes. 48, 49.

Quimioterapia sistémica. Varios agentes quimioterapéuticos han de mostrado ser efectivos en el CV, como el Cisplatino, Methotrexate, Ciclofosfamida, Doxorubicina y 5 FU. 53

La respuesta obtenida con el empleo de un solo fármaco es pobre - del 20 al 40% y completa en el 0 al 10%, pero a menudo esta respuesta es transitoria y de corta duración.

Cuando se combinan varios agentes la eficacia aumenta a 45 y 50% - pero aún así son parciales y efímeras. 53 Oliver y col. empleando un régimen de Methotrexate y Cisplatino, Doxorubicina y Cisplatino (M-VAC) obtuvieron una respuesta de 64% 54. Stember empleó Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina y Cisplatino (M-VAC), encontró una remisión total en 18 de 45 pacientes (40%), y una respuesta global de 67%. En 8 pacientes con respuesta total fue corroborada por estudio histopatológico. El empleo del M-VAC es tóxico y estuvo relacionado a 3 muertes. Consideran que las fallas se debieron a la rapidez de las metástasis que se observan en cualquier tratamiento de cáncer vesical 55.

Logothetis y col. informa la efectividad de quimioterapia posterior a la cistectomía para el CV invasor con Cisplatino, Ciclofosfamida y Doxorubicina en pacientes de alto riesgo. La quimioterapia adyuvante mostró un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes de alto riesgo comparado con el grupo control, y la tasa de supervivencia fue igual a los pacientes tratados simultáneamente con bajo riesgo. 48

El Grupo A de Cooperación Contra el Cáncer Vesical, estudiaron un total de 27 pacientes con estadios B1-T2, B2,C-T3, D-T4, no fueron candidatos a realizar la cistectomía, fueron tratados con RTU, - Cisplatino y 6500 rads. El seguimiento cistoscópico reveló una respuesta completa en 19 de 23 pacientes (83%). En 17 pacientes en los que se dejó tumor residual posterior a la RTU, 13 (67%) obtuvieron una respuesta completa. 48

Rayo Laser. El avance de la tecnología ha permitido que el rayo laser, sea un elemento de tratamiento en medicina. El rayo laser reúne ciertas características que lo hacen útil como instrumento quirúrgico. Cuando la luz del laser es absorbida por los tejidos se transforma en energía calórica, creando un efecto térmico. Por arriba de 60°C las proteínas se desnaturalizan y coagulan, cuando la temperatura alcanza los 100°C el agua intracelular se evapora ocasionando pérdida del tejido por carbonización y quemadura.

El Neodymium YAG (Yttrium-aluminum-garnet), laser es el más empleado por no ser muy absorbido por los tejidos, y su uniformidad en la zona de penetración con una máxima profundidad de 4 a 5 mm, además se transmite por una fibra que facilita su uso con equipo endoscópico. Heisland y Seland, trataron 122 pacientes con CV en estadios A-T1, B1-T2, 62 con Neodymium YAG laser y 60 con RTU, el seguimiento fue cada 3 meses por 2 años. La recurrencia del tumor en el área tratada fue de 3 pacientes (4.8%) con laser y de 19 (31.6%) en el grupo de RTU. En el grupo laser se presentaron nuevos tumores en 12 pacientes y en el grupo de RTU en 13 pacientes. Ellos concluyen que el laser es seguro y eficiente en CV estadio A-T1, y es superior a RTU excepto en pequeños tumores en los cuales la RTU quita totalmente el tumor. En los tumores en estadio B1-T2 la RTU en combinación con el laser el éxito es mayor que cuando se emplea la RTU sola 57.

Se está iniciando el uso del laser en estadios B2-T3 y C-T4, con resultados favorables, pero el tiempo es el mejor juez. 58

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 115 pacientes entre marzo de 1981 y noviembre de 1987, 97 hombres (84.3%), y 18 mujeres (15.6%), con una relación de 5.3 a 1 respectivamente. El rango de edad fué de 23 a 93 años con una media de 63.5 años. Ingresaron con el diagnóstico de CV, o bien el diagnóstico se hizo en la Unidad.

A su ingreso se les realizo historia clínica, estudios de laboratorio (biometria hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación, examen de orina, etc.) además U. Exc, ultrasonografía, tomografía computada.

Se realizo cistoscopia diagnóstica con toma de biopsia en los casos en los que no se realizo RTU.

El tejido tumoral se mando a la Unidad de Patología donde fué procesado y clasificado con los criterios de Broders, informando además el nivel de invasión a la pared vesical.

Los pacientes se estadificaron clínicamente de acuerdo a los criterios de Jewett y Marshall.

El tratamiento se decidio de acuerdo al estadio clínico y resultado de patología.

A los estadios A, se les realizo RTU del tumor como tratamiento inicial y posteriormente la administración de quimioterapia en el inicio del protocolo, que se modifico posteriormente al emplear BCG-intravesical por los mejores resultados obtenidos por este.

A los estadios B1, se les realizo RTU del tumor vesical y posteriormente se administraron 6000 rads con Co.60 en 6 semanas.

A los estadios B2 y C, menores de 65 años candidatos a cirugía radical se realizo RTU del tumor, posteriormente se administraron 4000 rads en 4 semanas, se ingresaron para cirugía radical y posteriormente se aplicaron 3000 rads complementarios con Co.60. A los pacientes que no aceptaron la cirugía radical se les realizo RTU del tumor, se aplicaron 6000 rads complementarios. A los pacientes mayores de 65 años se manejaron con RTU del tumor y posteriormente se aplicaron 7000 rads.

A los pacientes en estadio D, se les realizo RTU del tumor, 4000 rads, cirugía radical y 3000 rads complementarios, y en los esta -

dios avanzados D1 y D2 se aplico en algunos casos quimioterapia sistémica.

RESULTADOS.

En 115 pacientes estudiados el lugar de residencia en 79 (68.6%) correspondio al Distrito Federal y areas suburbanas, y en 36 (31.3%) a otros estados.

Ocupación; la mayoría son campesinos, comerciantes, obreros y amas de casa.

El tabaquismo fué positivo en 56 pacientes (48.6%), negativo en 52 casos (45%), y no consignado en 7 (6%). El tiempo de tabaquismo fué de 5 a 63 años con una media de 37 años. Fumadores de más de media cajetilla 69.6%, menos de media cajetilla 40.4%.

El sintoma dominante fué la hematuria en 111 casos (96.5%), y los otros cuatro acudieron por presentar sintomatología obstructiva baja, de estos una paciente se le habia sometido a uretrosuspensión un mes antes a nivel Hospitalario. En 24 casos (20.8%) la hematuria fué tan importante que acudieron al médico por presentar retención-agüda de orina.

El tiempo perdido entre el primer cuadro de hematuria y el diagnóstico fué de 1 a 60 meses con una media de 11.42 meses, y solo el 54.4% se presentaron en los primeros 6 meses. Practicamente todos los pacientes presentaron sintomatología urinaria baja.

En 25 casos (21.7%) presentaron dolor lumbar.

Se encontraron en 21 casos (19.1%) sintomas generales como astenia, adinamia y perdida de peso.

Sintomas dominantes

Sintomas urinarios bajos	95.0 %
Hematuria	96.5 %
Dolor lumbar	21.7 %
Sintomas obstructivos bajos	3.4 %
Sintomas generales	19.1 %

De los estudios de laboratorio realizados se encontro las siguientes anomalías.

Anemia en 74 casos (64.3%), y de estos 25 (33.3%), requirieron - transfusión sanguínea por sangrado activo o hemoglobinas menores de 10 g.

Se encontro elevación de productos nitrogenados en 9 pacientes - (8.5%)

El examen general de orina mostro hematuria microscópica en 105 - casos (91.3%).

Se tipificaron 47 pacientes (40.9%), grupo A 13 casos (27.4%), - grupo B 6 casos (12.7%), y del grupo O 28 (59.7%).

Se realizo U.Exc. a 106 pacientes, en 9 no fué posible por encontrarse elevados los azoados. En el siguiente cuadro se muestran las alteraciones encontradas.

Alteraciones Urográficas.

Urografía normal	19, 17.2%
Defecto vesical como único dato	42, 48.2%
Defecto vesical con otra alteración	45, 51.6%
Exclusión funcional	14, 31.1%
Hidronefrosis	12, 26.6%
Retardo en la eliminación	11, 24.4%
Ureteropielocaliectasia	9, 20.0%
Litiasis vesical	4, 8.8%

De las teleradiografías de torax realizadas en la mayoría de los - casos, solo se encontraron metástasis en 2 pacientes en estadio D.

La ultrasonografía se realizo solamente en 21 pacientes en los - que la U. Exc. no fué posible por elevación de los productos nitrogenados, o en los que la U.Exc. dejaba dudas, con respecto al defecto vesical, permitiendonos ver la invasión a la pared vesical.

La tomografía computada se efectua en 12 pacientes, este estudio - se realizo a los pacientes que fueron sometidos a cirugía radical, - mostrando una gran utilidad en la estadificación de los tumores invasores.

La cistoscopia se hizo en todos los pacientes.

Hallazgos cistoscópicos.

Tumores en la base	75, 66.1%
Techo	20, 17.4%
Fiso y techo con más de 2 tumores .	20, 17.4%

Se realizaron 109 estudios de patología.

Diagnóstico histopatológico.

Carcinoma de células transicionales	103, 94.4%
Carcinoma epidermoide	4, 3.9%
Adenocarcinoma	1, 0.9%
Adenocarcinoma con células en anillo de sello .	1, 0.9%

En 4 pacientes se encontro un doble primario, carcinoma de célula - las transicionales en vejiga y adenocarcinoma de prostata.

En 26 casos (23.8%) no se informa el grado de diferenciación celular y en 34 (31.1%) no se menciona el grado de invasión a la pared-vesical.

Se estadificaron 113 pacientes, ya que dos murieron a los pocos días de su ingreso.

Estadio clínico al ingreso.

Estadio	Nº	%
A	19	16.2
B1	10	9.0
B2	20	18.0
C	56	51.4
D1	4	3.6
D2	4	3.6

Tratamiento; De los 115 pacientes estudiados, 4 solicitaron su alta del servicio, 2 murieron a su ingreso a la Unidad.

De 109 pacientes tratados de diferente forma, en 56 (51.4%) no hay seguimiento posterior, se esquematiza en el cuadro 1. Hubo un seguimiento irregular en 53 casos tratados (48.6%).

Cuadro I. Pacientes tratados en diferente forma sin seguimiento.

RTU	RTU más 4000 rads Prev. C. Radical.	RTU más 6000 rads o 7000 rads.
A 7		
B1 5		B1 2
B2 4	B2 3	B2 5
C 9	C 6	C 15

De 19 pacientes tratados en estadio A hubo un seguimiento en 12 - el cual se muestra en el siguiente cuadro.

Nº	Tratamiento	Seguimiento
3	RTU sola	10,24,55 meses respectivamente sin actividad tumoral
1	RTU, mitomicina 1 dosis	No hay
1	RTU, tiothepa 4 dosis	4 años sin actividad
4	RTU y BCG intravesical	2 años sin actividad
2	RTU y BCG intravesical*	2 años varias recurrencias
1	RTU y cistectomía parcial**	8 meses sin actividad

* Varias recurrencias que han sido tratadas con RTU y prolongación del tratamiento con BCG

** Sin tumor en la pieza quirúrgica.

De 10 pacientes tratados en estadio B1 hay un seguimiento en 3, - en uno tratado con RTU únicamente se siguió por 32 meses sin actividad tumoral. A uno se realizó RTU y se administraron 6000 rads fué seguido por 6 meses sin presentar actividad. Finalmente a otro se le realizó RTU y cistectomía parcial, no encontrando tumor en la pieza quirúrgica, no hubo seguimiento posterior.

De 20 pacientes tratados en estadio B2 hubo un seguimiento en 8 - el cual se muestra en el siguiente cuadro.

Nº	Tratamiento	Seguimiento
2	RTU	2 y 8 meses sin actividad tumoral
1	RTU	1 año sin actividad tumoral, fallece de insuficiencia cardiaca.
1	RTU	Reingresa 2 años después en E D2 y fallece.
2	RTU y 6000 rads	10 meses fallece en estadio D2 8 meses sin actividad
1	RTU y 7000 rads	26 meses, fallece de IRC terminal
1	RTU, 4000 rads y C.R.*	10 meses fallece con actividad tumoral y estado septico.

* Prostatocistocotomía radical con linfadenectomía y ureterosig -- moideanastomosis. Se encontro tumor en la pieza quirúrgica.

De 56 pacientes en estadio C, 4 solicitaron su alta del servicio - sin ningun tratamiento, en 30 no hay seguimiento y solo se cuenta - con seguimiento de 22 casos

Nº	Tratamiento	Seguimiento.
6	RTU	3 meses fallecieron con actividad tumoral e IRC terminal.
2	RTU	2 y 3 meses con actividad tumoral - y doble primario.*
5	RTU y 6000 rads	7,7,14,24,36 meses sin actividad - tumoral.
2	RTU y 6000 rads	Acude 12 meses después en estadio - D2 y fallece. 3 meses con actividad e IRC

IRC, insuficiencia renal crónica.

* Carcinoma de células transicionales en vejiga y adenocarcinoma - de prostata en prostata.

En el siguiente cuadro se muestra a los pacientes en estadio C - que se les realizo cirugía radical.

Nº	Tratamiento	Seguimiento
3	RTU,4000 rads, C.R*	Se ignora (TPQ) Se ignora (STPQ) Fallece en el postoperatorio de <u>de</u> sequilibrio hidroelectrolítico(TPQ)
2	RTU,4000 rads, C.R:** C. PC.	Recien operada (STPQ) 16 meses libre de actividad tumo - ral (TPQ)
1	RTU,4000 rads, C.R:**	Se ignora,"(TPQ)"
1	RTU,4000 rads,****	Fallece de septicemia.

TPQ, tumor en pieza quirúrgica

STPQ, sin tumor en pieza quirúrgica

C, cistectomía

PC, prostatocistectomía.

* CR, cirugía radical con prostatocistectomía, linfadenectomía,
y ureterosigmoidoanastomosis

** CR, cirugía radical, cistectomía o prostatocistectomía, linfa-
denectomía radical y conducto colónico.

*** CR, cirugía radical con cistectomía, linfadenectomía radical,
con conducto ileal.

**** El cirujano no pudo realizar la cistectomía por lo que se limi
to a realizar linfadenectomía pelvica y conducto ileal.

"" Doble primario, adenocarcinoma de células transicionales en ve
jiga y adenocarcinoma de prostata en prostata.

El paciente con adenocarcinoma con células en anillo dello, se le
realizo prostatocistectomía y linfadenectomía radical, el paciente
fallece de septicemia.

Se estudiaron 8 pacientes en estadios avanzados, 4 en estadio D1- y 4 en estadio D2, dos pacientes fallecen a los pocos días de su ingreso a la Unidad, manejados únicamente con medidas paliativas. En el siguiente cuadro se muestra el tratamiento y seguimiento.

Nº	Tratamiento	Seguimiento
1	RTU	Fallece de IRC terminal, con gran actividad tumoral.
1	RTU, perforación vesical, u- terostomias cutaneas.	No hay
1	RTU, 4000 rads y conducto i- leal.	Fallece de desequilibrio hidro- electrolítico.
1	RTU y quimioterapia sistémi- ca*.	No hay
2	RTU y quimioterapia sistémi- ca *	3 meses con actividad tumoral No hay.

* La quimioterapia se administro en una sola ocasión a base de Ci-
clofosfamida 600 mg, 5FU 1 gr, Cisplatino 150 mg. por falta de re-
cursos económicos.

DISCUSION .

En nuestra Unidad el CV ocupa el segundo lugar en frecuencia de todos los tumores genitourinarios, y solo es superado por el de próstata, dichos datos concuerdan con las diferentes estadísticas publicadas nacionales y extranjeras ^{4,5,6}. En nuestro país es difícil saber si esta neoplasia va o no en aumento, por la falta de estadísticas bien llevadas a nivel Hospitalario.

Se ha mencionado que en países industrializados esta neoplasia va en franco aumento, ya que existen factores de riesgo como contaminantes industriales, el empleo de sustancias químicas como conservadores de alimentos, edulcorantes artificiales, tabaquismo etc. En nuestro estudio encontramos que de 115 pacientes, 79 (68.6%) habitaban el Distrito Federal y áreas suburbanas, y en 36 casos (31.3%) habitaban en estados aledaños al Edo. de México. Este dato debe tomarse con reserva, porque puede ser el indicio de que la contaminación ambiental por desechos industriales en el D.F. y áreas suburbanas, sea un factor más de riesgo para padecer esta enfermedad ^{6,7,9}.

Se ha mencionado que el tabaquismo se asocia en un 30 a 40% con CV, nosotros encontramos una asociación de 48.6%, que es un poco más alto que lo publicado. Si al tabaquismo le agregamos los contaminantes industriales y la predisposición genética las probabilidades de tener un CV aumentan. ^{6,9,10,11}.

En estadísticas de U.S.A. se encuentra una relación hombre-mujer de 4 a 1, y en México en los trabajos publicados la relación es de 3 a 1, nosotros encontramos una relación de 5 a 1, este hecho puede estar explicado, ya que la población femenina que manejamos el tabaquismo es negativo y son amas de casa. ^{4,5,6,7}.

La edad de presentación del CV fué de 23 a 93 años con una media de 63, encontramos cuatro menores de 30 años, dichos resultados no concuerdan con las estadísticas Mexicanas. ^{4,5}.

El síntoma dominante en nuestros casos fué la hematuria en 96.5% y practicamente en todos síntomas urinarios bajos, con un tiempo perdido entre la aparición de la hematuria y la consulta de 11.4 (promedio) meses. En 20.8% de los casos, los pacientes acudieron al servicio de Urgencias por presentar retención aguda de orina por -

coágulos, o bien por presentar un estado anémico tan importante que obligo a los familiares a acudir a nuestra Institución, dichos datos concuerdan con lo publicado en México. .

El 74.3% de los casos acudieron en estadios avanzados B2,C,D, Estos datos traducen la ignorancia, decidia y falta de recursos de la población tratada.

Hay autores que han estudiados los grupos sanguíneos unicamente - en el CV, encontraron que el CV es más frecuente en el grupo O, y - que los pacientes con grupo sanguíneo A tenían tumores de bajo grado y con menor tasa de mortalidad, mientras que los del grupo O presentaron tumores de mayor grado y la tasa de mortalidad fué mayor - en un seguimiento de 5 años. De 47 pacientes tipificados encontra - mos 59.7% con grupo O, los demas datos no se consiguieron por no informarse el grado de diferenciación celular de los tumores y el - tiempo de seguimiento es mínimo. Estos datos deben tenerse en cuenta para estudios posteriores. ³⁵

Dentro de los métodos de diagnóstico con que contamos, la U. Exc. aparecio como normal en un 17.2%, que correspondio a tumores infiltrantes que no causaron defecto de llenado, o bien que su tamaño - fué menor de 2 cm. La ultrasonografía mostro su utilidad en el diag - nóstico del CV en pacientes en los que la U. Exc, no fué posible - realizar por la elevación de los productos nitrogenados, mostrando - los cambios producidos por el CV en el tracto superior, así como la invasión de la pared vesical. La tomografía computada mostro su utilidad en la estadificación de los pacientes sometidos a cirugía radical, al demostrar con gran definición el grado de invasión de la - pared vesical y las metástasis a ganglios pélvicos, abdominales e - hígado.

La cistoscopia una vez más mostro sus bondades ya que permitio el diagnóstico definitivo del CV, así como su ayuda en el seguimiento - de los pacientes.

De 109 estudios de patología encontramos: que el 94.4% correspon - dio a carcinoma de células transicionales, ya sea en forma pura o - con areas de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide, este porcenta - je es mayor a las series publicadas en México. ^{4,5,24.}

En el 23% de los casos no se informo el grado de diferenciación -

célular y en 31.1% no se menciona el grado de invasión a la pared vesical, datos que son de vital importancia para la estadificación y decisión del tratamiento a instituir. Estos errores fueron principalmente dados por la falta de cuidado del clínico de no mandar por separado el tejido superficial del profundo y la extensión del tumor, por otro lado el residente de Patología que procesa el tejido no tiene la experiencia suficiente para diferenciar el espécimen superficial del profundo.

Con respecto al tratamiento y seguimiento tenemos una gran barrera por la escasa información vertida a los expedientes, escasos recursos económicos, y por otro lado en 48.6% de los casos no hubo seguimiento posterior a su tratamiento, ya sea por encontrarse asintomáticos o considerarse "curados", falta de recursos económicos e información de su enfermedad por el médico tratante o bien que mueren en otras Instituciones.

En estas condiciones no es posible sacar un promedio de sobrevida respuesta al tratamiento instituido, por lo que nos concretamos a mostrar en los cuadros el tiempo de seguimiento y evolución de los pacientes sin poder concluir más.

Lo que si es claro, es que la mortalidad y morbilidad en nuestro país son muy elevadas debido a que la mayoría de los pacientes acuden al Hospital cuando solo son tributarios de medidas paliativas.

Sin embargo en 6 pacientes en los que se realizó RTU del tumor y se aplicó BCG por un año, 4 se encuentran libres de tumor en un seguimiento de dos años, datos muy alentadores pero no concluyentes.

Otro dato por señalar es que algunos autores han encontrado ausencia de tumor en la pieza quirúrgica en un tercio de pacientes a los que se les administró de 4000 a 5000 rads previos a la cirugía radical. De 6 pacientes que se sometieron a cirugía radical, en dos no se encontró tumor en la pieza quirúrgica, los otros cuatro con actividad tumoral. Este dato nos obliga a realizar biopsias en sitios preseleccionados a todo paciente que se va a someter a cirugía radical, con la finalidad de ser más conservadores y no someter a nuestros pacientes a los inconvenientes de esta cirugía.

Por último mencionaremos que los mejores resultados obtenidos en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía radical, fué en los que se empleo como derivación urinaria el conducto colónico.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

1. Se presentan 115 casos de cancer vesical de la Unidad de Urología y Nefrología del Hospital General de México.
2. Se menciona el comportamiento del epitelio con respecto a los diferentes agentes etiológicos en el cancer vesical.
3. Se esquematizan las vias hipotéticas en la historia natural del CV.
4. Se ennumeran los metodos de diagnósticos en otras partes del mundo.
5. Se mencionan los diferentes resultados obtenidos con los tratamientos empleados.
6. Se muestra la realidad en nuestra Unidad de Urología, con respecto a la dificultad de realizar estudios como la ultrasonografía, tomografía computada, así como la falta de mención por parte del patólogo del grado de diferenciación celular y profundidad del tumor, que son de gran ayuda en la estadificación clínica que normara la conducta terapéutica.
7. La gran dificultad en realizar estudios comparativos sobre seguimiento y tratamiento ya que los pacientes abandonan el Hospital.
8. Se muestra el seguimiento irregular de 53 pacientes (48.6%), así como los resultados al tratamiento empleado.

BIBLIOGRAFIA.

1. Licéaga, E. Cáncer de la vejiga (papiloma vegetante), absceso de la pared vesical. Gaceta Médica de México. 24: 58, 1877.
2. Longoria, P. Un caso de cistectomía total por invasión cancerosa de la mayor parte de la vejiga. Rev. Med. del Hosp. General. 1: 253, 1938.
3. Quevedo, A. Cáncer vesical diagnóstico y tratamiento. Rev. Mex. de Urología. 2: 543, 1944.
4. Hernández, M. Tratamiento del carcinoma vesical. Rev. Mex de Urol 23: 211, 1964.
5. Talacon, C. Cáncer vesical. Revisión estadística de 10 años. Presentada por el Hospital de la Raza. Rev. Mex. de Urol. 22: 141, 1963.
6. Morison, A.S. Advances in the etiology of urothelial cancer. Urol. Clin. N. Amer. 11: 557, 1984.
7. Kadlubar, F.F. Carcinogenesis. Urology, 23: 43, 1983.
8. Droller, M.E. Cáncer de la vejiga. Rev Mex de Urol. 47: 104, 1987.
9. Droller, M.E. Transitional cell cancer: Upper tracts and bladder. Walsh, P.C., Gittes, R.F., Formuter, A., Stamey, T.A. (Eds.) Campbell's Urology, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1943, 1986.
10. Woolrich, J. Maldonado, J. Gutierrez, F.A., Esquinca, G. Tabaquismo en Urología, efectos indeseables. Rev Mex. Urol. 31: 261, 1971.
11. Thompson, I.F., Peek, M. and Rodriguez, F.R. The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrencia of transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol., 123: 401, 1987.
12. Kaufman, J.M., Fam, B. Jacobs, S.C. Bladder cancer and squamous metaplasia in espinial cord injury patients. J. Urol. 118: 967, 1977.
13. Rathert, P., Melchor, H., and Lutzenger, W.: Phenacetin: a carcinogen for the urinary tract?. J. Urol., 113: 653, 1975.
14. Heyra, J.H., Alvarado, J.E., Sahenz, P. Cáncer superficial de vejiga adriamicina y piridoxina, su utilidad en la prevención y recurrencia. Rev. Mex. de Urol. 43: 146, 1983.
15. Heppner, G.H. Pathogenesis/tumorogenesis: normal versus abnormal growth. Urology, 23: 43, 1983.
16. Hillman, B.I., Silverth, M., Cook, G. Recognition of bladder tumors by excretory urography. Radiology, 138: 319, 1981.
17. Schuller, J.W., Schmidt, E. Intravesical ultrasound, tomography in staging bladder. Cancer. J. Urol., 128: 264, 1982.
18. Fröden, L., Heemingson, A. Computed tomography in bladder carcinoma. Radiology, 141: 564, 1981.
19. Weiserman, P.M., Follack, A. Evaluation of bladder and prostata neoplasms. T.C. Radiology, 149: 901, 1983.
20. Zonana, J.A., Medina, R., Alcantara, A. Tomografía axial computada en el cáncer vesical. Rev. Mex. Urol. 41: 251, 1981.
21. Williams, R.D. and Hircak. Magnetic resonance imagen in urology. J. Urol. 132: 641, 1984.
22. Devonec, M., Renz, P., Bouvier, R. Clinically occult bladder cancer - diagnosis. Cancer, 55: 464, 1985.
23. Jacobsen/f. Moller, C., Mommser, K. Flat intraepithelial carcinoma in situ of the urinary bladder. Scand. J. Urol. Nephrol., 19: 253, 1985.
24. Woolrich, J., Durazo, W. Comunicación preliminar sobre el metodo de Papnicolaou en el diagnóstico de cancer vesical. Rev. Mex de Urol 8: 7, 1950.

25. Voogt, H.J., Floem, J.S. Urinary cytology today. Denis, D., Smith, R.H. Pavone-Macaluso, M. (Eds). Clinical Bladder Cancer. Press New York: 19, 1982.
26. Soloway, M.S., Murphy, W., Roo, M.K., and Cox, C. Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer. J.Urol, 120:57, 1978.
27. Gill, W.B. Strauss, F.H., In vivo mapping of bladder cancer chromocystoscopy for in vivo delimitation of neoplastic urothelial surfaces. Urology, 123:63, 1983.
28. Fuiker, K.J., Cooper, E.H., and Tumaka. Proliferation and ultrastructure of papillary transitional cell carcinoma of the human bladder. Cancer, 27:71, 1971.
29. Leighton, J., Abaza, W., Tchao, R., Geisinger, K. Development of tissue culture procedures for prediction of the individual risk of recurrence of bladder. Cancer, 37: 2854, 1977.
30. Lopez, E.R., Garcia, I.C.M.A.E.F. de Maldonado. Rev.Mex.de Urol, 24:671, 1965.
31. Guumming, K.B., Clinical versus pathologic staging and the classification of bladder cancer. Urology, 23:55, 1983.
32. Zonana, F.E. Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de cancer vesical. Rev.Mex. de Urol, 43:45, 1983.
33. Prout, G.R.Jr., Griffin, P.F., and Shipley, W.V. Bladder carcinoma - as a systemic disease. Cancer, 43:2532, 1979.
34. Sadoughi, N., Rubenstone, A., Mesna, J. Davidohn, I. The cell surface antigens bladder washing specimens in patients with bladder tumors, a new approach. J. of Urol, 123:19, 1980.
35. Srinivas, V., Khan, S.A., Holsington, S., Varma, A. Relation ship of blood groups and bladder cancer. J.Urol, 131:50, 1986.
36. Althausen, A.F., Prout, J.R.Jr., and Daly, J.J. Non invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol, 116: 575, 1976.
37. Bracken, R.A., Johnson, D.E., Von Eschenbach, A.C., Swason, D.A., DeFuria, D. and Croke, S. Role of intravesical mitomycin C, in management of superficial tumor. Urology, 16:11, 1980.
38. Horn, Y.E., Eldelman, A., Walach, K., Mannound, I. Intravesical chemotherapy in a controlled trial with thio-tepa versus doxorubicin hydrochloride. J. Urol, 125:652, 1981.
39. Koontz, W.Jr. Intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. Urology, 23:79, 1983.
40. Noqueira, M.J., Figueiredo, A.O., Diez, J.M. Evaluation of the efficacy of oral methotrexate in the prevention of recurrence of superficial bladder tumors. B.J. of Urol, 57: 306, 1985.
41. Morales, A., Eldinger, D. and Bruce, W. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol, 116: 180, 1976.
42. Kydlo, J., Usher, P., Freed, S., Retrospective study of efficacy of intravesical ECG alone in the treatment of superficial bladder cancer. Urology, 28:173, 1986.
43. Morales, A., Ottenhof, P. and Emerson, L. Treatment of residual non-infiltrating bladder with BCG. J.Urol, 125:649, 1983.
44. Brosman, S. The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. J.Urol, 134: 36, 1985.
45. Cumming, K.B., Mason, J.T. Correa, R.J.Jr. Segmental resection in the management of bladder carcinoma. J.Urol, 119:56, 1978.
46. Whitmore, W.F., Batata, N.A., Chonoine, N.A., Grabstald, H. and Cnol, H. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the

- treatment of bladder cancer. J.Urol.110:184,1977.
47. Prout,G.R.Jr., Griffin,P. and Shipley, W.V. Bladder carcinoma as a systemic disease. Cancer,43: 2532,1979
 48. Eklmberg,I.W., Wajzman,Z. Treatment for muscle invasion carcinoma of the bladder. J.Urol,136: 1169,1986.
 49. Skinner,D. and Lieskousky,G., Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus - cystectomy in the management of invasive bladder cancer. J.Urol, 131:1069,1984.
 50. Skinner,D. and Lieskousky, M.N.Radical cystectomy in the elderly-patient. J Urol,131:1065,1984.
 51. Rider, E.D. and Evans,H.D. Radiotherapy in the treatment of recurrent bladder cancer. Brit.J. Urol,48:595,1976.
 52. Whitmore,W.F.Jr., and Batata. Status of integrated irradiation - and cystectomy for bladder cancer. Urol. Clin.N.Amer, 11:681, - 1984.
 53. Soloway,K.S. Learning to integrate systemic chemotherapy into a - treatment plan patients with advanced bladder cancer. J.Urol,133 444,1985.
 54. Oliver,R.T., Denigland, H.R., Risdon,R.A. and Blandy,J.P. Methotrexate in the treatment of metastasis and recurrent primary transitional carcinoma. J.Urol, 131: 483,1984.
 55. Sternberg,C.M., Yagoda,A. Scher,H.J. Watson, R.C.Ahmed,T., Weiserberg,L.R., Geller,K., Hollander,F.S.,Hern,H.W., Sogani,P.C. Morse, K.J. and Whitmore,W.F. Preliminary results of M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. J. Urol, 133:403,1985.
 56. Shipley, W.V., Coombs,L.J. Elutoim, A.B., Soloway,W.S. Wajzman,Z. Prout,G.R. and the National Bladder Cancer Collaborative Group - A. Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma : A preliminary report of tolerance and local response. J. Urol,132:899,1984.
 57. Beisland, A.O., and Seland,P.O. A prospective randomized study on neodymium-YAG laser irradiation versus RTU in the treatment of - urinary bladder cancer. Scand.J. Urol.Nephrol, 20:209,1986.
 58. Smith,J.A.Jr. Treatment of invasive bladder cancer with a neodymium-YAG laser. J.Urol,135:55,1986.