



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFFECTIVIDAD EN LA TERAPIA INTRAVESICAL CON MITOMICINA
C EN RECURRENCIA Y PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE VEJIGA
NO MUSCULO INVASOR DE BAJO GRADO EN EL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS**

**TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:
DR. FRANCISCO ARTURO GARCÍA ARRIETA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA**

ASESOR DE TESIS: DR. JORGE LUIS GÓMEZ HERRERA



NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 22.2022

CIUDAD DE MÉXICO MAYO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFFECTIVIDAD EN LA TERAPIA INTRAVESICAL CON MITOMICINA
C EN RECURRENCIA Y PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE VEJIGA
NO MUSCULO INVASOR DE BAJO GRADO EN EL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS**

**TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:
DR. FRANCISCO ARTURO GARCÍA ARRIETA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA**

ASESOR DE TESIS: DR. JORGE LUIS GÓMEZ HERRERA



NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 22.2022

CIUDAD DE MÉXICO MAYO 2022

DR. ANDRÉS DAMIAN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ESTHER GUADALUPE
GUEVARA SANGINÉS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. JORGE LUÍS GOMEZ HERRERA
PROFESOR TITULAR

DR. JORGE LUÍS GOMEZ HERRERA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los tumores vesicales cuentan con una amplia gama de tratamientos, los cuales han ido evolucionando a través del tiempo para mejorar aspectos que son fundamentales para la toma de decisiones sobre el: ¿Qué hacer? y ¿Como actuar? En base a la decisión que se tome en conjunto como médico, paciente y familiares, esto corresponde a la evolución que se ha tenido sobre el abordaje y tratamiento de procesos oncológicos, en donde se ofrece un tratamiento multidisciplinario, priorizando la vida respecto a la función y la estética.

Gracias al aprendizaje que hemos tenido en ciencia, salud y sociedad, es que contamos con nuevos abordajes de tratamientos, los cuales van encaminados a no solo mejorar la expectativa del tiempo de vida que ofrezca alguna terapéutica, sino también a aumentar la calidad de vida como resultante de las terapéuticas empleadas y optimizando los bienes y recursos con los que cuente el paciente y/o la institución que ofrezca la atención médica. Priorizando cada vez más, tratamientos menos invasivos e inoocuos enfocados en la atención integral prioritaria de la salud con un enfoque multidisciplinario que explote los bienes y recursos con los que se cuente.

El cáncer de vejiga es una enfermedad la cual ha ido en aumento en los últimos años, la incidencia actual ocupa el lugar 21 respecto a procesos oncológicos, afectando principalmente al género masculino hasta 4 veces mayor, actualmente es considerado el cuarto cáncer más común y responsable del 7% de todos los canceres en los hombres, y se le atribuye la octava causa de muerte por cáncer. Estadísticamente hablando hasta un 60-70% de los cánceres de vejiga son uroteliales no musculo invasivos, es decir, se encuentran en un estadio acorde a la TNM (Ta, T1 y Tis), la supervivencia global varía según el estadio de la enfermedad, al encontrarse no musculo inasor tiene una sobrevida a 5 años del 70%, la cual se ve disminuida si este tiende a la progresión o metástasis, disminuyendo la sobrevida a 5 años en pacientes con metástasis a un 5%.

Al observar el porcentaje de supervivencia con la que se cuenta en el cáncer de vejiga no musculo inasor de bajo grado, se observa un área de oportunidad para enfocar los tratamientos de los cuales se pueda disponer y que estos se puedan ver reflejados en un aumento no solo en la sobre vida del paciente, sino también en apoyar a mantener el estilo de vida de este, independientemente de la terapéutica la cual sea candidato para utilizar.

La enfermedad sin invasión muscular se trata a menudo con resección de los tumores, seguido de quimioterapia intravesical.

La inmunoterapia y quimioterapia intravesical para el cáncer de vejiga no musculo invasor es un tratamiento establecido para prevenir o retrasar la recurrencia y progresión del tumor después de una resección de este.

En este estudio se describirá, analizará y reportará la efectividad de la terapia intravesical con Mitomicina C en recurrencia y progresión del cáncer de vejiga no musculo invasor de bajo grado en un hospital de tercer nivel.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, cuantitativo y no experimental, en el cual se tomó la totalidad de los pacientes con diagnóstico de tumor vesical no musculo invasor de bajo grado, sometidos a resección transuretral de tumor vesical y que fueron tratados mediante terapia intravesical con mitomicina C a partir del primero de junio 2020 al primero enero de 2022, por parte del servicio de urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Las variables estudiadas se obtuvieron de los expedientes clínicos de cada paciente.

Resultados: Se incluyeron un total de 14 pacientes con el diagnóstico de cáncer de vejiga, de los cuales el 35.7% eran mujeres y el 64.3% eran hombres. La edad media de los pacientes fue de 63 años, y la moda de 57 años, el patrón de crecimiento característico predominó en dos variantes: Papilar en un 64.3% y sésil un 35.7%, el número de tumores máximo fue 5 y el mínimo de 1, con una media y moda 1, con un predominio de 1 tumor en el 64% de los pacientes al momento del diagnóstico, la multicentricidad se encontró presente en el 21.4%, respecto al tamaño de los tumores encontramos aquellos menores de 3 cm correspondiente con el 71.4% y mayores de 3 cm al 28.6%, las citologías las encontramos negativas en un 71.4% y positivas en un 28.6%, respecto a la estirpe histológica encontramos que la más frecuente fue el papilar urotelial no musculo invasor de bajo grado con un 57%, seguida del carcinoma neuroendocrino con el 21.4%, el papilar urotelial de alto grado con se presentó en un 14.2% y el reporte de inflamación mixta se presentó en el 7.14%. De los cuales presentaron infiltración muscular un 14.3%, al 14.3% se le realizó mapeo vesical, dentro de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para recibir terapia intravesical corresponde al 64.2.1%, de los cuales el 100% concluyo la terapia intravesical coadyuvante, presentando recurrencia a los 6 meses el 33.3% y a los 12 meses el 22.2% presento recurrencia, y no se presentó progresión a los 6 y 12 meses.

Conclusiones:

Dentro de los tratamientos que existen para los tumores de vejiga no musculo invasores existen múltiples beneficios que ofrece la terapia intravesical con mitomicina C, los cuales la hacen una opción terapéutica idónea posterior a la resección tumoral independientemente de la modalidad con la que se realice ya sea mediante resección transuretral o enucleación del tumor.

Los cuales incluyen menor recurrencia y progresión tumoral, menores eventos de resección o enucleación tumoral, menor tasa de fracaso a tratamiento médico, menor riesgo de evolución a estadios de mayor agresión e invasión tumoral y la capacidad de mantener la calidad de vida con la que se contaba al momento del diagnóstico. Al presentar menor riesgo de recurrencia y progresión tumoral se disminuyen los cuadros por ingreso hospitalario derivado de los síntomas y efectos propios del cáncer de vejiga. Por lo que el beneficio no solo lo podemos encontrar reflejado en la salud del paciente, si no también, en una optimización de los bienes y recursos de las instituciones de salud o en su defecto de un ahorro económico sobre el paciente.

ABSTRACT

Introduction: Bladder tumors have a wide range of treatments, which have evolved to improve aspects that are essential for decision-making about: What to do? and how to act? Based on the decision that is made together as a doctor, patient, and relatives, this corresponds to the evolution that has taken place in the approach and treatment of oncological processes, where a multidisciplinary treatment is offered, prioritizing life over function and aesthetics.

Due to the learning that we have had in science, health, and society, is that we have new treatment approaches, which are aimed at not only improving the life expectancy offered by any therapeutic but also increasing the life quality as a result of the therapies used and optimizing the assets and resources available to the patient and/or the institution that offers medical care. Increasingly prioritizing less invasive and safe treatments focused on priority comprehensive health care with a multidisciplinary approach that exploits the assets and resources available.

Bladder cancer is a disease that has been increasing in recent years, the current incidence ranks 21st regarding oncological processes, mainly affecting the male gender up to 4 times more, it is currently considered the fourth most common cancer and responsible for 7% of all cancers in men, and is credited as the eighth leading cause of cancer death. Statistically, up to 60-70% of bladder cancers are non-muscle-invasive urothelial cancers, that is, they are at a stage according to TNM (Ta, T1, and Tis), overall survival varies according to the stage of the disease, being non-muscle-invasive it has a 5-year survival of 70%, which is decreased if it tends to progression or metastasis, decreasing the 5-year survival in patients with metastasis to 5%.

Observing the survival percentage of low-grade non-muscle-invasive bladder cancer, an area of opportunity is observed to focus on the treatments that may be available and that these can be reflected in an increase not only in the patient's survival but also in supporting to maintain the patient's lifestyle, regardless of the therapeutic that the patient is a candidate to use.

The non-muscle-invasive disease is often treated with resection of the tumors followed by intravesical chemotherapy.

Immunotherapy and intravesical chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer are established treatments to prevent or delay tumor recurrence and progression after tumor resection.

This study will describe, analyze and report the effectiveness of intravesical therapy with Mitomycin C in recurrence and progression of low-grade non-muscle-invasive bladder cancer in a tertiary referral hospital.

Material and method: A retrospective, descriptive, quantitative, and non-experimental study was carried out, in which all the patients with a diagnosis of low-grade non-muscle-invasive bladder tumor were taken, submitted to transurethral resection of bladder tumor and who were treated through intravesical therapy with mitomycin C from June 1, 2020, to January 1, 2022, by the urology service of the Lic. Adolfo López Mateos Regional Hospital. The variables studied were obtained from the clinical records of each patient.

Results:

A total of 14 patients diagnosed with bladder cancer were included, of whom 35.7% were women and 64.3% were men. The mean age of the patients was 63 years old, and the mode was 57 years old, the growth pattern characteristic predominated in two variants: Papillary in 64.3% and sessile in 35.7%, the maximum number of tumors was 5 and the minimum was 1, with a mean and mode of 1, with a predominance of 1 tumor in 64% of the patients at the time of diagnosis, multicentricity was present in 21.4%, regarding the size of the tumors we found those smaller than 3 cm corresponding to 71.4% and greater than 3 cm to 28.6%, the cytologies were found to be negative in 71.4% and positive in 28.6%, regarding the histological lineage we found that the most frequent was the low-grade non-muscle-invasive papillary urothelial with 57%, followed by neuroendocrine carcinoma with 21.4%, high-grade papillary urothelial carcinoma with 14.2%, and mixed inflammation reported with 7.14%. Of which 14.3% presented muscle infiltration, 14.3% underwent bladder mapping, among the patients who met the inclusion criteria to receive intravesical therapy corresponds with 64.21%, of whom 100% concluded the adjuvant intravesical therapy, presenting recurrence of 33.3% at 6 months and recurrence of 22.2% at 12 months, and no progression at 6 and 12 months.

Conclusions:

Among the treatments that exist for non-muscle-invasive bladder tumors, there are multiple benefits offered by intravesical therapy with mitomycin C, which make it an ideal therapeutic option after tumor resection regardless of the modality with which it is performed, either by transurethral resection or enucleation of the tumor.

These include lower recurrence and tumor progression, fewer tumor resections or enucleations, lower rate of failure to medical treatment, lower risk of evolution to stages of greater aggression and tumor invasion, and the ability to maintain the life quality with which the patient had at the time of diagnosis. By presenting a lower risk of recurrence and tumor progression, hospital admissions derived from the symptoms and effects of bladder cancer are reduced. Therefore, the benefit can be found reflected in the patient's health and optimization of the assets and resources of health institutions or economic savings for the patient.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por estar en este camino siendo lo que más necesitaba en todo momento, ayudando, apoyando, consolando, aconsejando, animando, enseñando, pero sobre todo amando en todo momento, has sido la mano de apoyo y el abrazo consolador cuando más lo he necesitado, me has enseñado desde amarrarme las agujetas, hasta el cómo ser un excelente médico y futuro urólogo.

A mi hermano Jesús por enseñarme la bondad y el arte de ser médico, y ver más allá de las dolencias físicas y escuchar el alma.

A mi hermano Alejandro por apoyarme y alentarme en todo momento.

A mi futura esposa Karla, por compartir junto a mí esta travesía, por apoyarme académica y anímicamente en el transcurso de la subespecialidad, por haberme esperado infinidad de ocasiones hasta la madrugada para poder compartir las pocas horas que lograba estar despierto, por haber dedicado su tiempo, por ayudarme inclusive en mis labores como residente, por motivarme a ser mejor en todos los aspectos y mostrarme su amor en todas sus acciones.

A mi amigo y maestro el Dr. Rubio por mostrarme lo maravilloso que es el curar con las manos.

A mi amigo Rodrigo por ser la voz de aliento para todas mis locuras.

A mi abuelo Ignacio por enseñarme la bondad de las personas y ser el guía para que descubriera a la urología.

A mi abuela Susana por mostrarme que todo paciente necesita un poco de afecto.

A todos los médicos, cirujanos y urólogos que han sido mis maestros, por sus enseñanzas, la paciencia, por guiar mi mente y mis manos a través de sus conocimientos, y darme su confianza para tocar a sus pacientes.

A mis pacientes que más pacientes han sido amigos, confidentes, consejeros y maestros.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	8
AGRADECIMIENTOS	11
ÍNDICE	12
MARCO TEORICO	13
I.7.1. Tamaño de la muestra.	41
I.7.2. Definición de unidades de observación	42
I.7.3. Grupo control.	42
I.7.4. Criterios de inclusión	42
I.7.6. Criterios de eliminación	42
I.7.7. Definición de variables y unidades de medida.	43
RESULTADOS	51
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	65
BIBLIOGRAFÍA	66

I. MARCO TEÓRICO

I.1. Definición del problema

La necesidad de una terapia adyuvante en pacientes con cáncer de vejiga no musculo invasor de bajo grado que han sido intervenidos a resección transuretral de tumor vesical, y la búsqueda de opciones terapéuticas complementarias que se disponen en nuestra institución como lo es la terapia intravesical con Mitomicina C, aplicada de forma intravesical, con la finalidad de disminuir la recurrencia y progresión del cáncer de vejiga no musculo invasor de bajo grado. Así como de obtener resultados de recurrencia y progresión en nuestra población de estudio.

I.2. Antecedentes

Marco teórico

“Primum non nocere” (Lo primero es no hacer daño), su origen se remonta a Hipócrates o Galeno, nos recuerda que toda intervención sanitaria puede provocar un daño que hay que evaluar y evitar.¹

Derivado de la frase previa, la cual nos hace mención respecto a las bases científicas y éticas sobre las cuales se forjaron los cimientos de la medicina y por per se la práctica actual, en donde a pesar de contar con un poco más de dos mil años de diferencia, se continua edificando sobre las bases de los principios básicos, las cuales se ven reflejadas en el actuar diario de cada médico, trascendiendo a las terapéuticas actuales, por medio de la implementación de los avances que hemos tenido como humanidad, dirigiendo los esfuerzos y conocimientos a perpetuar el principio de “Primum non nocere”, enfocando las terapéuticas medicas hacia procedimientos menos invasivos y con menos efectos para la salud que repercutan en un aumento no solo en la esperanza de vida, sino también a continuar, mejorar o no alterar la calidad de vida.

Esto como resultado del avance que se ha tenido con un enfoque multidisciplinario de los enfermos, priorizando no solo la longevidad, si no también calidad de vida.

A través de los años la humanidad se ha preguntado sobre cuál es el origen del cáncer dato histórico que data del año 1500 a.C, el cual se encuentra plasmado en el papiro de Edwin Smith, donde se describió por Imhotep un físico y arquitecto egipcio ocho casos de cáncer de mama, los cuales desde ese tiempo se optaba por tratamientos radicales como la extirpación de este. ²

A pesar de que el cáncer al igual que miles de enfermedades han existido y coexistido como parte de nuestra humanidad, no se había podido explicar el origen, los factores ni otro tratamiento posible de este, que no fuese la extirpación del mismo, no fue sino hasta inicios de 1900, que el zoólogo alemán Theodor Boveri, descubriera la relación que existe entre los genes y los tumores malignos, desarrollando por primera vez la teoría moderna sobre el cáncer, en la cual propuso que podían existir anomalías cromosómicas provocadas por factores químicos, físicos o infecciosos que alterarían los cromosomas, dando como resultado la aparición del cáncer. ³

Este descubrimiento fue un parteaguas que radicalizo la manera ver al cáncer, enfocando los esfuerzo y conocimiento hacia una visión molecular del cáncer.

En el año de 1958 el Instituto Nacional contra el Cáncer de los Estados Unidos empleo por primera vez la quimioterapia para el tratamiento del cáncer, dando otro salto y otra perspectiva sobre la visión del cáncer que se vería reflejada a partir de eso entonces con las múltiples terapéuticas con las que hoy contamos.

La gran mayoría de los tratamientos oncológicos, y claro uro oncológicos siguen el trayecto de la evolución que se ha tenido en este ámbito, es decir en lo que respecta a los cánceres del campo urológico, se opta en su mayoría no como una regla en general a la resección del tumor y posteriormente en caso de que lo amerite o fracase esa primera terapéutica, se dispondrá de otras modalidades de tratamiento.

Caso que no excluye al cáncer de vejiga, y las opciones con las que hoy contamos para su tratamiento.

Dentro de los padecimientos uro oncológicos, “el cáncer de vejiga es la entidad maligna más común en el tracto urinario”. ⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad mundial, con 540000 casos y 188000 muertes en el 2015 en todo el mundo. Tan solo en el 2018 en los Estados Unidos 81190 pacientes fueron diagnosticados y aproximadamente 17240 fallecerán a consecuencia de este.⁵

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El cáncer de vejiga es una enfermedad la cual ha ido en aumento en los últimos años, la incidencia actual ocupa el lugar 21 de prevalencia y mortalidad en México, afectando principalmente el género masculino hasta 4 veces mayor, actualmente es considerado el cuarto cáncer más común y responsable del 7% de todos los cánceres en los hombres, y se le atribuye la octava causa de muerte por cáncer.

Estadísticamente hablando hasta un 60-70 % de los cánceres de vejiga son uroteliales no músculo invasivos, es decir, se encuentran en un estadio acorde a la TNM (Ta, T1 y Tis), la supervivencia global varía según el estadio de la enfermedad, al encontrarse no músculo invasor tiene una supervivencia a 5 años del 70%, la cual se ve disminuida si este tiende a la progresión o metástasis, disminuyendo la supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis a un 5%.

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Breast	27 283	1	14.3	4.32	6 884	2	8.2	1.14	83 287	126.86
Prostate	25 049	2	13.1	5.25	6 915	11	8.3	0.84	55 565	85.34
Thyroid	12 122	3	6.4	0.89	881	20	1.1	0.08	42 005	32.12
Colon	10 457	4	5.5	0.91	5 700	6	6.8	0.47	24 940	19.07
Cervix uteri	7 869	5	4.1	1.14	4 121	9	4.9	0.64	22 769	34.68
Lung	7 811	6	4.1	0.70	6 733	4	8.1	0.58	7 328	5.60
Stomach	7 546	7	4.0	0.64	6 034	5	7.2	0.49	10 298	7.88
Corpus uteri	7 266	8	3.8	1.21	1 128	18	1.4	0.20	21 940	33.42
Liver	7 265	9	3.8	0.63	6 868	3	8.2	0.60	5 434	4.16
Leukaemia	6 406	10	3.4	0.41	4 470	8	5.4	0.30	18 960	14.50
Non-Hodgkin lymphoma	5 174	11	2.7	0.42	2 741	11	3.3	0.23	14 189	10.85
Pancreas	4 849	12	2.5	0.43	4 475	7	5.4	0.39	3 144	2.40
Ovary	4 759	13	2.5	0.73	2 765	10	3.3	0.46	12 942	19.71
Testis	4 603	14	2.4	0.48	571	24	0.68	0.06	15 764	24.21
Kidney	4 492	15	2.4	0.40	2 720	12	3.3	0.25	10 821	8.28
Rectum	4 132	16	2.2	0.37	1 325	16	1.6	0.11	10 488	8.02
Brain, nervous system	3 451	17	1.8	0.25	2 663	13	3.2	0.22	9 163	7.01
Melanoma of skin	3 079	18	1.6	0.22	734	22	0.88	0.06	9 081	6.94
Gallbladder	2 956	19	1.6	0.27	1 889	14	2.3	0.17	3 165	2.42
Hodgkin lymphoma	2 388	20	1.3	0.16	543	25	0.65	0.04	8 101	6.20
Bladder	2 042	21	1.1	0.18	1 105	19	1.3	0.08	5 657	4.33
Lip, oral cavity	2 017	22	1.1	0.17	674	23	0.81	0.05	5 647	4.32
Multiple myeloma	1 642	23	0.86	0.15	1 387	15	1.7	0.13	3 812	2.92
Larynx	1 364	24	0.72	0.13	801	21	0.96	0.07	3 951	3.02
Oesophagus	1 225	25	0.64	0.10	1 183	17	1.4	0.10	1 108	0.85

Tabla 1.0: se observa la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer por sitio.

(<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>)

La estadística actual nos muestra que la incidencia del cáncer de vejiga es más alta en los países de altos ingresos y más bajas en países de bajos ingresos. Tan solo en el 2015 la tasa de incidencia específica por edad fueron más altas en América del Norte presentando 31.6 casos por cada 100000 habitantes, en comparación con América Latina (México) con un promedio de casos por cada 100000 habitantes de 5.9.

Lo cual ha persisten afectando principalmente en incidencia y por se en mortalidad a los países desarrollados, sin embargo, se ha notado un cambio de zona demográfica, afectando con a Asia en un 36.3% y a Europa en segundo lugar. La brecha existente entre rango de edades y localidad geográfica cada vez ha disminuido, como consecuencia de la disminución en la brecha de longevidad existente actualmente.

Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region																			
	Incidence						Mortality												
	Both sexes			Males			Females			Both sexes			Males			Females			
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)		New cases	Cum. risk 0-74 (%)		New cases	Cum. risk 0-74 (%)		Deaths	Cum. risk 0-74 (%)		Deaths	Cum. risk 0-74 (%)		Deaths	Cum. risk 0-74 (%)		
Eastern Africa	6 894	0.35		4 020	0.45		2 874	0.26		3 926	0.19		2 298	0.25		1 628	0.15		
Middle Africa	1 366	0.19		841	0.25		525	0.13		784	0.10		483	0.14		301	0.07		
Northern Africa	18 589	1.08		15 131	1.83		3 458	0.37		10 787	0.53		8 769	0.91		2 018	0.18		
Southern Africa	2 208	0.47		1 605	0.82		603	0.21		833	0.17		566	0.28		287	0.09		
Western Africa	4 139	0.24		2 399	0.30		1 740	0.19		2 397	0.15		1 386	0.18		1 011	0.11		
Caribbean	2 562	0.44		1 830	0.70		732	0.22		1 302	0.18		917	0.28		385	0.09		
Central America	4 119	0.26		2 963	0.42		1 156	0.13		1 690	0.08		1 207	0.13		483	0.04		
South America	27 159	0.53		19 618	0.85		7 541	0.26		10 108	0.16		7 067	0.25		3 041	0.08		
Northern America	89 997	1.26		89 080	2.03		20 917	0.55		21 045	0.19		15 129	0.30		9 918	0.10		
Eastern Asia	132 316	0.49		102 408	0.80		29 908	0.20		54 206	0.15		39 717	0.23		14 489	0.06		
South-Eastern Asia	18 911	0.30		14 620	0.51		4 291	0.12		10 327	0.14		7 857	0.23		2 470	0.05		
South-Central Asia	35 949	0.23		29 000	0.39		6 949	0.08		18 243	0.11		14 838	0.19		3 405	0.04		
Western Asia	20 915	1.05		17 498	1.85		3 417	0.31		7 834	0.34		6 472	0.61		1 362	0.10		
Central and Eastern Europe	51 027	1.08		38 764	2.04		12 263	0.40		18 929	0.32		14 797	0.66		4 132	0.09		
Western Europe	68 143	1.53		51 854	2.47		16 289	0.67		20 866	0.29		15 341	0.46		5 525	0.13		
Southern Europe	61 480	1.86		48 889	3.15		12 591	0.67		17 931	0.33		14 000	0.56		3 931	0.11		
Northern Europe	23 333	1.02		17 151	1.58		6 182	0.49		9 563	0.25		6 678	0.37		2 885	0.14		
Australia and New Zealand	3 923	0.59		2 995	0.94		928	0.26		1 615	0.14		1 160	0.19		455	0.08		
Melanesia	201	0.35		163	0.60		38	0.12		104	0.18		85	0.32		19	0.07		
Polynesia	33	0.63		24	0.91		9	0.35		19	0.35		12	0.42		7	0.28		
Micronesia	14	0.21		11	0.43		3	0		7	0.16		6	0.33		1	0		
Low HDI	13 025	0.30		8 076	0.40		4 949	0.20		7 693	0.17		4 812	0.24		2 881	0.12		
Medium HDI	38 712	0.22		30 178	0.37		8 534	0.09		20 719	0.11		16 414	0.19		4 305	0.04		
High HDI	164 626	0.48		126 996	0.78		37 630	0.20		75 297	0.17		57 133	0.29		18 164	0.07		
Very high HDI	356 601	1.20		275 369	2.02		81 232	0.48		108 713	0.24		80 336	0.41		28 377	0.10		
World	573 278	0.64		440 864	1.05		132 414	0.26		212 536	0.18		158 785	0.30		53 751	0.08		

Tabla 2.0 incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga a nivel mundial por región
(<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>)

Aunque la incidencia es más frecuente en Asia y Europa dejando en cuarto lugar por sitio geográfico de afección a países de América latina entre ellos México, la mortalidad parece mostrar un incremento respecto al número de casos en estos últimos. Correspondiente con la última actualización de Global Cancer observatory 2020 (GLOBOCAN)

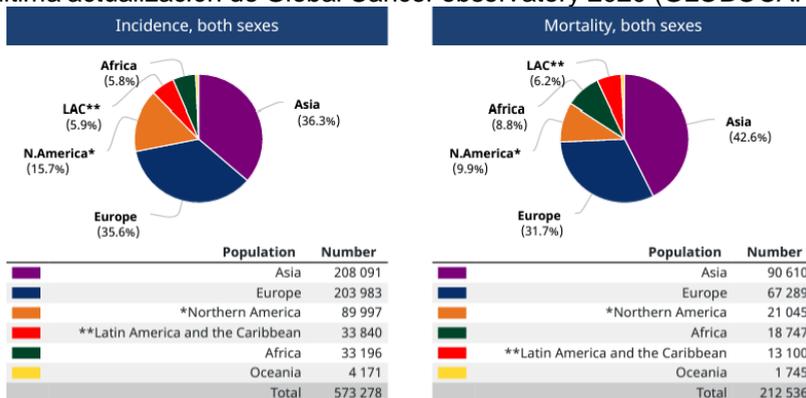


Tabla 3.0 Incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga
(<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>)

Respecto a la relación que guardan entre casos nuevos y mortalidad, debemos de tener en cuenta lo siguiente:

La incidencia del cáncer de vejiga independientemente de la edad y el sexo la encontramos en el lugar número 10, por debajo de otros más comunes como lo es el cáncer de mama, de pulmón y colorrectal, así como por debajo del cáncer de próstata, sin embargo es importante resaltar que esto es no se toma en cuenta el género y respecto a la mortalidad ocupa el lugar número 13 en mortalidad por cáncer, lo que lo vuelve un problema de salud pública independientemente de la localidad geográfica, así como del sexo y edad de los pacientes.

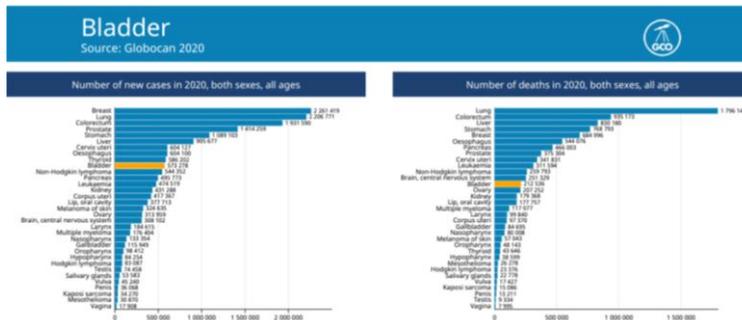


Tabla 4.0 A) Número de casos nuevos. B) Número de muertes en 2020 por cáncer de vejiga en ambos sexos y todas las edades. (<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>)

Aunque la incidencia es más alta en países desarrollados existen variaciones regionales, el cáncer de vejiga fue el cáncer diagnosticado con más frecuencia en el 2015 entre los hombres de Egipto, principalmente por las altas tasas de *Schistosoma haematobium*, responsable del carcinoma de células escamosas de la vejiga⁶

“También se ha observado una disminución en algunos registros, posiblemente reflejando el impacto de la disminución de los agentes causales, principalmente tabaco y la exposición ocupacional”⁷

“El cáncer de vejiga surge de lesiones crónicas y constantes en el tracto urinario a lo largo del tiempo, por lo tanto, es una enfermedad de envejecimiento y exposición ambiental, lo cual se ve reflejado en su incidencia y prevalencia las cuales aumentan con la edad. La edad promedio del diagnóstico es de 73 años en los Estados Unidos, con aproximadamente 9 de cada 10 pacientes diagnosticados después de los 55 años”⁸

Las tasas de incidencia específicas aumenta con la edad gradualmente, alrededor de los 50 a los 54 años en hombres y mujeres.⁸

Llegando el punto máximo de diagnóstico a la edad entre 65 a 74 años, las tasas de incidencia ajustadas por edad más altas se encuentran en el grupo de mayor edad para ambos sexos.⁹

Tendencias recientes en las tasas de incidencia ajustadas por edad de SEER, 2000-2019

Por Edad , tasa de incidencia SEER ajustada por retraso, ambos sexos, todas las razas, todas las etapas

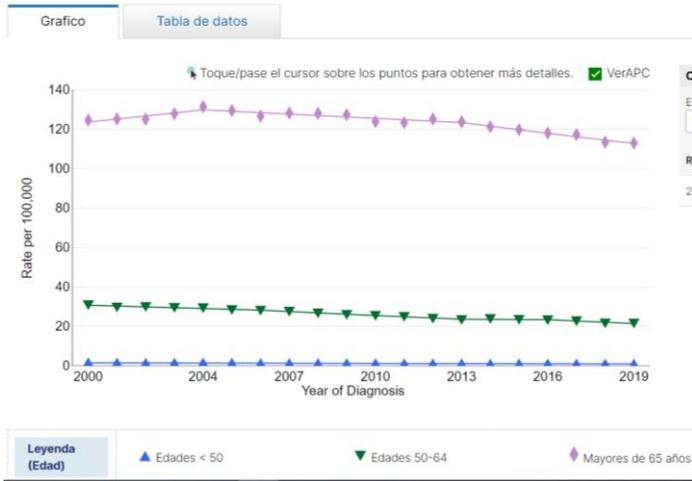


Tabla 5.0 Tasa de incidencia ajustada para la edad 2000-2019, en el cáncer de vejiga.⁹

Casi tres cuartas partes de los casos del cáncer de vejiga se presenta en hombres, los cuales presentan una incidencia más alta (9 por 100000) en su contra parte de género femenino (2.2). Es decir, es hasta tres veces más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 3:1.⁹

Vejiga urinaria (invasiva e in situ)

Tasas de incidencia SEER por edad en el momento del diagnóstico, 2015-2019

Por Sexo, tasa de incidencia SEER ajustada por retraso, todas las razas

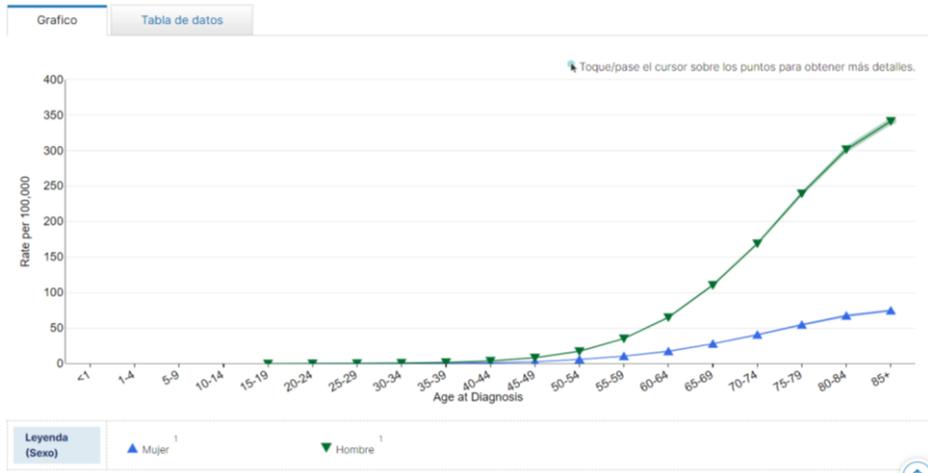


Tabla 6.0 Tasa de incidencia por edad y género en el momento del diagnóstico 2015-2019.

Se han propuesto varias hipótesis sobre el aumento de las tasas de cáncer de vejiga en los hombres, lo cual puede ser secundario de conductas o labores que conlleven a la exposición con factores predisponentes:

- 1) En primer lugar, el tabaquismo, el cual es mucho más común en hombres que en mujeres. Sin embargo, cuando se controla el tabaquismo, aún persisten el predominio de género, por lo que se ha planteado la hipótesis de que la exposición a carcinógenos puede no tener en cuenta las diferencias entre los sexos.
- 2) El metabolismo celular de los carcinógenos puede ser diferente. Las enzimas:
 - a) 5-difosfoglucoronosiltransferasa (UGT), que participa en el metabolismo de las aminas aromáticas

- b) Glutación-S-transferasa M1 (GSTM1), han sido implicadas en el metabolismo carcinógeno asociado al cáncer de vejiga.¹⁰

Se ha encontrado una relación entre la producción de esteroides sexuales y la expresión del receptor de andrógenos (AR), que parece estar ligada a tumores de mayor estadio y grado. Lo anterior dio la pauta para que en modelos experimentales de ratones transgénicos con cáncer de vejiga implantado han demostrado que la castración o eliminación directa del receptor androgénico supriman el crecimiento y desarrollo del cáncer de vejiga.¹¹

A pesar de que se presente en incidencia con una relación 3:1 con cuadros en porcentaje mucho mayores en hombres, las mujeres tienen más probabilidades de tener tumores en estadios más avanzados y por ende pronósticos menos favorables, con un rango de esperanza de vida perdida de 26% para hombres y de 36% para mujeres.¹²

Cabe resaltar que esta esperanza de vida no tiene relación con la esperanza de vida perdida a razón de un mayor estadiaje, invasión o gravedad propia del cáncer ni con los aspectos sociodemográficos y étnicos que le confieren en algunos casos peor pronóstico, como la raza afroamericana, con una supervivencia relativa a 5 años con enfermedad localizada de un 61-70%, enfermedad regionalmente avanzada 28-36% en comparación con el resto de la población estadounidense.

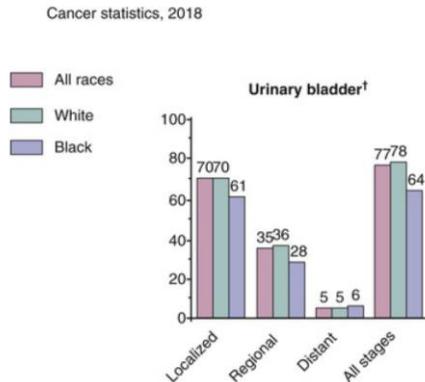


Imagen 1.0 Tasa de supervivencia relativa a cinco años para cáncer de vejiga seleccionado por raza y estadio al momento del diagnóstico de los Estados Unidos.¹³

GEOGRAFIA

La incidencia varía entre regiones y países, la tasa de incidencia estandarizada más alta por genero también puede variar dependiendo del género. Lo cual lo podemos observar en las siguientes imágenes:

- a) Incidencia mundial estandarizada en hombres, localización geográfica.

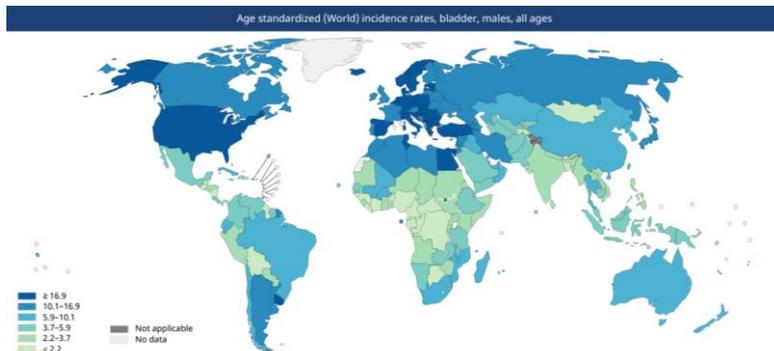


Imagen 2.0 Tasas de incidencia (mundial) estandarizadas por edad, hombres, todas las edades.⁹

- b) Incidencia mundial estandarizada en mujeres, localización geográfica.

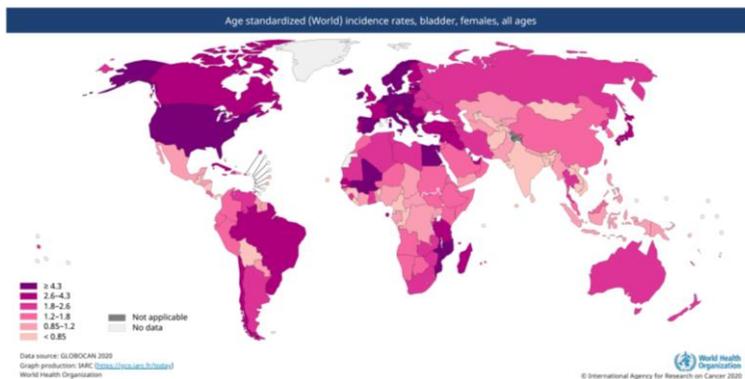


Imagen 3.0 Tasas de incidencia (mundial) estandarizadas por edad, mujeres, todas las edades.⁹

IMPLICACIONES FINANCIERAS

Para comenzar a hablar del impacto económico que se tiene al tener cáncer de vejiga es necesario delimitar la zona geográfica, así como la gravedad de la enfermedad, lo cual nos llevara a determinar un aproximado de costo económico que generara la enfermedad desde cualquier ámbito que se desee visualizar, por un lado los pacientes que cuenten con seguro de gastos médicos ya sea a nivel público o privado, y por otro lado el costo económico que generara directamente a la economía del paciente al no contar con algún tipo de seguro.

El cáncer de vejiga es el cáncer más costoso de tratar por paciente durante la vida de un paciente. El costo de por vida por paciente en los estados unidos es de \$129000 a \$251000. Estimado a la población que padece cáncer de vejiga, se estima un ingreso para la enfermedad anual que superan los 4000 millones de dólares.¹⁴

Los gastos implícitos forman parte de la atención medica que se otorga a los pacientes, es decir al diagnóstico y tratamiento, lo que incluye: Concepto por hospitalización, consultas médicas, medicamentos, análisis, cirugías, procedimientos, honorarios de los profesionales de la salud.

Pero existen otros gastos derivados de la enfermedad los cuales no son cubiertos por las instituciones de salud o aseguradoras privadas en México, elevando los costos que se pudieran generar derivados de tener cáncer y no son considerados, pero deberían en las implicaciones del impacto financiero, como lo son:

Transporte, alojamiento, ayuda con los gastos personales al cuidado de los pacientes, ayuda con las necesidades de vivienda o pagos hipotecarios al tener cáncer, costos de alimentación. Todo lo anterior a consecuencia de los efectos propios del cáncer y su atención, así como de la disminución de la calidad de vida al afectar todo el entorno de los pacientes que lo padecen, y por consecuente disminuir su calidad de vida.

Existen dos áreas en las cuales se ha enfocado la atención para dirigir las investigaciones como las intervenciones que se puedan realizar y que estas ocasionen una menor pérdida económica:

- a) Cáncer de vejiga no músculo invasor
- b) Cáncer de vejiga metastásico

Existiendo una diferencia abismal entre el abordaje y tratamiento de ellos, lo que se ve reflejo en las implicaciones económicas de los mismos, por lo que es factible el priorizar los esfuerzos y conocimientos a la detección oportuna o en su defecto a un abordaje terapéutico lo más eficaz, acto que está enfocado en el cáncer de vejiga no músculo invasor y por otra parte cuando la enfermedad se encuentra en estadios más avanzados los esfuerzos van enfocados a una terapia paliativa y la atención al final de la vida como resultante de la escasa respuesta que se tiene una vez que la enfermedad avanza. ¹⁵

FACTORES DE RIESGO

La vejiga es sensible a los carcinógenos ambientales y a la inflamación, las aminas aromáticas (2-naftilamina, 4-aminobifenilo y becinidina) son el agente causal de la carcinogénesis vesical.

Obteniendo derivado de ello dos factores de riesgo principales:

- a) Tabaquismo
- b) Ocupación

Ambos factores tanto el tabaquismo como la ocupación es a consecuencia de la exposición ambiental a los carcinógenos, ocasionando la hidroxilación de las aminas aromáticas, produciendo la aducción y daño del ADN.

Existen otros factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición del cáncer de vejiga como lo es la genética y la herencia.

- a) Genética: Genes más estudiados asociados con el cáncer de vejiga son: NAT2 y GSTM1, ambos genes se encuentran asociados con la capacidad de metabolizar aminas aromáticas. Lo que conlleva a tener una asociación entre los genes y la exposición con aminas aromáticas para el desarrollo de cáncer de vejiga. ¹⁶

- b) Hereditario: Los familiares de primer grado tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar cáncer de vejiga, no existe una evidencia clara para confirmar este factor, ya que es raro encontrar familias con cáncer de vejiga, por lo que se ha desarrollado una teoría multifactorial en donde por un lado se cuenta con los genes que hidroxilan las aminas y por otro lado la exposición ambiental.

Tabaquismo

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, este representa un 30%-40% de la incidencia de cáncer de vejiga.

Aproximadamente existen mil millones de fumadores actuales, los cuales tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de desarrollar cáncer de vejiga.¹⁷

Es el factor de riesgo más importante relacionado al estilo de vida, causante del 50 a 65% de los casos de cáncer de vejiga en hombres y del 20-30% de los casos en mujeres, la incidencia es tres a cuatro veces mayor respecto a los no fumadores, así como también la incidencia se encuentra directamente relacionada con la duración y el número de cigarrillos por día (índice tabáquico).

“El riesgo relativo para fumadores y el desarrollo de cáncer de vejiga es de 2.77 vs los exfumadores a pesar de haber abandonado el hábito tabáquico permanece elevado el riesgo de desarrollarlo a lo largo de la vida con un riesgo relativo de 1.72.”¹⁸

Reduciendo el riesgo hasta un 40% de 1 a 4 años tras abandonar el hábito tabáquico y un 60% después de los 25 años del abandono del tabaquismo.

Un 20% de los pacientes con cáncer de vejiga son fumadores al momento del diagnóstico y estos tienen un riesgo mayor de recurrencia y muerte, inclusive un gran número de pacientes persisten con el hábito posterior al diagnóstico y el conocimiento de las complicaciones.

Las sustancias carcinogénicas derivadas de la exposición al humo de cigarro son:

- a) 2- Naftilamina

- b) Nitrosamina
- c) 4-aminobifenilo
- d) N-acetil-transferasa 1

Otros productos como fumar pipa y puros también se encuentran asociados con la formación de cáncer de vejiga, y recientemente se encuentran en estudio diversos productos electrónicos (cigarros electrónicos y vapeadores “Vape”), para identificar el rol que juegan con el desarrollo de cáncer incluyendo el cáncer de vejiga. Por lo que actualmente no se podría definir el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga.

Riesgo laboral

Las exposiciones laborales producen un 5-10% de todos los cánceres de vejiga, las cuales se le atribuye a la exposición directa con productos químicos y tintes. Ocupaciones en donde se tiene contacto con aminas aromáticas que incluyen trabajadores del tabaco, tintes, caucho, peluqueros, pintores, trabajadores de cuero, trabajadores en contacto con hidrocarburos, enfermeras, meseros, petroleros, marinos. ¹⁹

Inflamación crónica

Un proceso inflamatorio crónico, independientemente de su origen que se encuentre ocasionando una lesión constante y crónica directamente sobre el urotelio, con posterior metaplasia escamosa queratinizante es considerado un factor de riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, dentro de los procesos inflamatorios crónicos tenemos:

- a) Cálculos vesicales
- b) Obstrucción del flujo urinario
- c) Infección de vías urinarias recurrentes
- d) Inflamación por traumatismo directo del catéter
- e) Extrofia vesical
- f) Esquistosomiasis

Cuadro clínico

El principal síntoma que caracteriza al cáncer vesical es la hematuria, teniendo que la hematuria macroscópica indolora la podemos encontrar presente hasta en el 85% de los pacientes con cáncer de vejiga, por otra parte, la hematuria microscópica la encontramos en casi todos los pacientes con cáncer de vejiga. ²⁰

Las características de la hematuria es que suele ser intermitente, indolora y la podemos encontrar relacionada con maniobras de esfuerzo o Valsalva.

Es tan alta la relación que existe con el cáncer que no debe pasar desapercibido el realizar un adecuado seguimiento ante la presencia de un episodio de hematuria, independientemente de que este fuese único o se encuentre relacionado con el uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

Es un hecho que la hematuria se relaciona más a un proceso maligno en hombres que en mujeres, y que en estas últimas tiende a ser infravalorada atribuyéndose su origen a otras causas no oncológicas, desestimando el alto valor predictivo con el que se podría contar, lo anterior es una teoría del por qué el cáncer de vejiga en mujeres cuenta con un peor pronóstico al momento del diagnóstico.

Cerca del 50% de los pacientes con hematuria macroscópica tienen una causa identificable, asociado a un proceso maligno en un 20.4% en comparación con la hematuria microscópica asociada a un 2.6-5.2% a un proceso maligno.²⁰

Podemos encontrar aislados o concomitantes con la hematuria síntomas de micción irritativa (polaquiuria, urgencia) los cuales también se encuentran asociados al cáncer de vejiga hasta un 20%, sobre todo a un carcinoma in situ (CIS).

Una evaluación completa del paciente con sospecha de cáncer de vejiga debe incluir la historia clínica, un examen físico dirigido, una cistoscopia e imágenes del tracto urinario, así como examen general de orina para detectar casos de hematuria macroscópica y apoyo en el diagnóstico diferencial del origen de la hematuria y urocultivo.

Como parte de la exploración física se deberá realizar un examen bimanual, pero este deberá de realizarse previo a la cistoscopia o resección transuretral del tumor, una vez anestesiado el paciente. El estudio de imagen considerado gold standar ante la presencia de hematuria es la urotomografía, así como también en presencia de hematuria macroscópica parte del protocolo deberá de realizarse citología urinaria y/o marcadores de orina.

La prueba de oro para el diagnóstico de cáncer de vejiga es la visualización directa de la vejiga en busca de lesiones, es decir una cistoscopia y toma de biopsia.

Actualmente se cuenta con dos métodos para realizarla

- a) Cistoscopia con cistoscopio rígido
- b) Cistoscopia con cistoscopio flexible

La cistoscopia con cistoscopio flexible ha mostrado superioridad en cuanto a efectos secundarios y traumatismo, por lo que deberá de considerar este método respecto al uso del cistoscopio rígido.

Se cuenta con variables en al momento de realizar la cistoscopia que mejoran aún más la sensibilidad y especificidad de la cistoscopia para el diagnóstico de cáncer de vejiga, por lo que es recomendable emplear dos tipos de luz:

- a) Cistoscopia con luz blanca: la cual cuenta con alta sensibilidad para el diagnóstico de tumores de vejiga y realizar el mapeo vesical, sin embargo, para tumores papilares pequeños es menos eficaz.
- b) Cistoscopia con fluorescencia incluida por porfirinas: En esta se deberá de emplear hexaminolevulinato (HAL), el cual se acumula en el tejido neoplásico y emitirá fluorescencia al pasar la luz con longitud de onda azul. A pesar de contar con dos porfirinas para poderlas emplear para obtener esta reacción y aumentar la especificidad de la cistoscopia, que son: hexaminolevulinato y el ácido 5-aminolevulinico (5-ALA), solo se encuentra aprobado por la FDA el primero.

Citología urinaria

Corresponde a un examen de las células exfoliadas de tumores vesicales, considerado un marcador no invasivo estándar, con alta especificidad para detectar tumores de alto grado.

La especificidad de este estudio es de un 90%, con baja sensibilidad de un 20-53%.

Para tumores de bajo grado la sensibilidad es del 12% y para tumores de alto grado de un 75-80%, tan alta es la sensibilidad de la citología que, en caso de presentarse el caso de una cistoscopia negativa con citología positiva, se deberán de realizar biopsias sistematizadas de la vejiga (Mapeo vesical), para excluir algún proceso neoplásico.

Biomarcadores

Derivada de la baja sensibilidad para el diagnóstico de los estudios no invasivos para la detección de cáncer de vejiga es que se han enfocado los esfuerzos en encontrar un marcador tumoral el cual sea no invasivo y que ayude a un proceso de detección oportuna para la población, por lo que se han creado diversos marcadores tumorales los cuales ninguno de ellos ha sido aceptado para diagnóstico o seguimiento en la práctica habitual.

Los cuales son:

- a) BTA
- b) BTA TRAK
- c) BTA STAT
- d) NMP22
- e) FISH
- f) ImmunoCyt/uCyt+
- g) CxBladder
- h) Ácido hialurónico y hialuronidasa
- i) Telomerasa
- j) BCLA4. ²¹

Anatomía patológica

“La vejiga la podemos dividir acorde a sus capas de la siguiente manera:

- 1) Capa serosa: Es un recubrimiento externo de la vejiga
- 2) Capa muscular: Formada por músculo liso y que en conjunto forman el musculo detrusor
 - a) Capa externa o superficial: constituida por fibras longitudinales
 - b) Capa media: Fibras circulares
 - c) Capa interna o profunda: Fibras longitudinales
- 3) Capa mucosa
 - a) Epitelio de transición: También llamado urotelio, constituido por un epitelio estratificado de hasta ocho capas de células

b) Lamina propia: Conformada por tejido conjuntivo” 22

El urotelio normal comprende una mucosa con 4 a 7 capas de células de espesor, que presentan una transición entre el epitelio escamoso no queratinizante y el epitelio cilíndrico pseudoestratificado. Las células maduran desde las células de la membrana basal que son pequeñas y cubicas, hasta las células intermedias y las células en paraguas superficiales. Es normal que las células en paraguas sean grandes y que puedan tener atipia nuclear y formar unidades asimétricas. Estas células forman una barrera de la vejiga que evita que las toxinas transformen a las células uroteliales.

Estas se clasifican en células basales, intermedias, superficiales y células planas o también llamadas celular en paraguas.

Las células de las capas profundas son pequeñas con un único núcleo, en comparación con las células superficiales las cuales tienden a ser más grandes y multinucleadas con alrededor de 2-55 núcleos. Cada célula superficial cubre más de dos células basales de ahí el nombre de células en paraguas.

El objetivo es crear una barrera impermeable para las toxinas. El urotelio descansa sobre la membrana basal de la lámina propia, en la cual existe una capa muscular.

Lesiones premalignas

Existen cuatro lesiones premalignas que condicionan un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de vejiga, las cuales son:

- a) Leucoplasia
- b) Cistitis glandular
- c) Papiloma invertido
- d) Displasia

Antes de abordar las lesiones malignas y las múltiples variantes que se pueden presentar es importante el conocer los patrones de crecimiento tumoral que presentan las lesiones tumorales vesicales los cuales los podemos dividir en:

- a) Papilar: Es el crecimiento más común, alrededor del 70% de los tumores crece en esta presentación, y está relacionado a un buen pronostico

- b) Sésil: Se presenta en un 10% de los tumores, y suele tener un mal pronóstico ya que se relaciona con un crecimiento nodular e infiltrante
- c) Plano: Esta es la presentación clásica del cáncer in situ, el cual se limita por la manera de crecimiento a la mucosa
- d) Mixto: Se caracteriza por un patrón mixto de crecimiento de carácter papilar y sésil, cerca del 20% de las lesiones se presentan de esta forma

Otras características macroscópicas de crecimiento son:

- A) Multicentricidad
- B) Multiplicidad
- C) Sincronía
- D) Asincronía

Lesiones malignas

La lesión neoplásica más común del tracto urinario es el carcinoma urotelial, y este a su vez es la causante de la segunda causa de muerte de todos los tumores genitourinarios.

El cáncer de vejiga no músculo invasor se encuentra en el 90% de los cánceres de vejiga, lo caracteriza el número de capas elevado con plegamientos papilares de la mucosa y pérdida de la polaridad celular. Anteriormente se clasificaban acorde al grado de diferenciación en tres grados: 1,2 y 3. Actualmente el carcinoma urotelial lo dividimos en bajo grado y alto grado.

Diferenciándolos en la arquitectura y organización de las células, el tamaño del núcleo, la mitosis y los nucléolos.

La importancia radica en la agresividad de cada uno de ellos lo cual lo evaluamos por medio de la recidiva y la progresión:

- a) Bajo grado: Recidiva 50-70%, progresa 5% a 3 años
- b) Alto grado: Recidiva 80%, progresa 50% a 3 años

El grado de diferenciación ha sufrido varios cambios, los cuales se enfocan al grado de diferenciación celular, confiriendo riesgo para recidiva, progresión y gravedad.

Tabla 7. Graduación de la OMS 1973 y 2004

Graduación de la OMS 1973	
Papiloma urotelial	
Grado 1	Bien diferenciado
Grado 2	Moderadamente diferenciado
Grado 3	Mal diferenciado
Graduación de la IMS 2004	
Papiloma urotelial completamente benigno	
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno	
Carcinoma urotelial de bajo grado	
Carcinoma urotelial de alto grado	

Actualmente se ha eliminado el grupo intermedio y es considerado dos grados actuales según la OMS.

Grado	Descripción	Clasificación
1	Bien diferenciado	Bajo grado de malignidad
2	Moderadamente diferenciado	
3	Anaplásico de peor pronóstico	Alto grado de malignidad

Tabla 7ª. Clasificación de AHS.

Cáncer in situ (CIS)

Se presenta en forma de foco aterciopelado de la mucosa eritematosa, limitado al urotelio y casi siempre es multifocal. Es característico la atipia celular severa denominado aplasia nuclear.

Presenta una citología urinaria positiva en un 80-90%, su progresión está presente en un 40-83% a musculo invasor.

Sin tratamiento complementario a la resección puede progresar hasta un 54%.

Uno de los mejores tratamientos post resección tumoral es la inmunoterapia intravesical con BCG. Aumentado la tasa libre de enfermedad, así como disminuyendo su progresión.

En caso de presentar fracaso, intolerancia o contar con factores de mal pronóstico es posible realizar tratamientos más invasivos y radicales como lo es la cistectomía temprana, aunque hasta un 50% de los pacientes pueden tener un tratamiento excesivo.

Carcinoma de células escamosas

También llamado epidermoide, se presenta en un 3-7% de la población mundial, excepto en regiones endémicas de *Schistosoma haematobium* que principalmente lo encontramos en países como Egipto, Sudan, Arabia Saudita y Sudáfrica.

Ocasionado como previamente se mencionó por la inflamación crónica y persistente, excluyendo la infección parasitaria y en regiones endémicas, se tendrá que sospechar en todo paciente parapléjico, ya que hasta un 80% de ellos que tengan estatus de sonda permanente presentan cambios escamosos en la vejiga y el 5% de ellos lo desarrollara.

A pesar de ser las dos estirpes tumorales más frecuentes no son las únicas, por mencionar otros tipos de celularidad o tipos histológicos de tumores de vejiga encontramos:

0. "Adenocarcinoma primario
1. Adenocarcinoma del uraco
2. Adenocarcinoma metastásico
3. Carcinoma micro papilar de vejiga
4. Carcinoma neuroendocrino
5. Carcinosarcoma
6. Carcinoma metastásico
7. Neurofibroma
8. Feocromocitoma
9. Leiomiomasarcoma" ¹⁸

Clasificación TNM

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE VEJIGA (TNM 2020).

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma in situ: "tumor plano"
T1	El tumor invade la lámina propia (tejido conectivo subepitelial)
T2	El tumor invade la muscularis propia
pT2a	El tumor invade la muscularis propia superficial (mitad interna)

pT2b	El tumor invade la muscularis propia profunda (mitad exterior)
T3	El tumor invade el tejido perivesical
pT3a	Microscópicamente
pT3b	Macroscópicamente (masa extravesical)
T4	El tumor invade cualquiera de los siguientes: estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal
T4a	El tumor invade el estroma prostático, el útero y la vagina
T4b	El tumor invade la pared pélvica, la pared abdominal
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Los ganglios linfáticos regionales incluyen regiones de drenaje tanto primarias como secundarias. Todos los demás ganglios por encima de la bifurcación aórtica se consideran ganglios linfáticos distantes.	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos
N1	Metástasis de ganglio linfático regional único en la pelvis verdadera (ganglio linfático perivesical, obturador, ilíaco interno y externo o sacro)
N2	Metástasis en ganglios linfáticos regionales múltiples en la pelvis verdadera (metástasis en ganglios linfáticos perivesicales, obturadores, ilíacos internos y externos o sacros)
N3	Metástasis de los ganglios linfáticos a los ganglios linfáticos ilíacos comunes
Metástasis a distancia (M)	
mes	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis distante
M1a	Metástasis a distancia limitada a los ganglios linfáticos más allá de los ilíacos comunes
M1b	Metástasis a distancia no ganglionares

Tabla 8. American Joint Committee on Cancer (AJCC), TNM Staging System for Bladder Cancer 8th, 2017

De acuerdo con la tabla anterior, se cuenta con otra estadificación pronóstica para el cáncer de vejiga

Table 2. AJCC Prognostic Groups

	T	N	M		T	N	M
Stage 0a	Ta	NO	M0	Stage IIIB	T1-T4a	N2,N3	M0
Stage 0is	Tis	NO	M0	Stage IVA	T4b	Any N	M0
Stage I	T1	NO	M0		Any T	Any N	M1a
Stage II	T2a	NO	M0	Stage IVB	Any T	Any N	M1b
	T2b	NO	M0				
Stage IIIA	T3a	NO	M0				
	T3b	NO	M0				
	T4a	NO	M0				
	T1-T4a	N1	M0				

Continued

Tabla 9. American Joint Committee on Cancer (AJCC), pronóstico de grupos

La principal importancia de su clasificación va enfocada a las siguientes características que se encontraran según el nivel de invasión, así como de las características histológicas que se presenten.

- 1) Sobrevida
- 2) Progresión
- 3) Tratamiento

Panorama del Carcinoma Urotelial → 2020 (FDA)

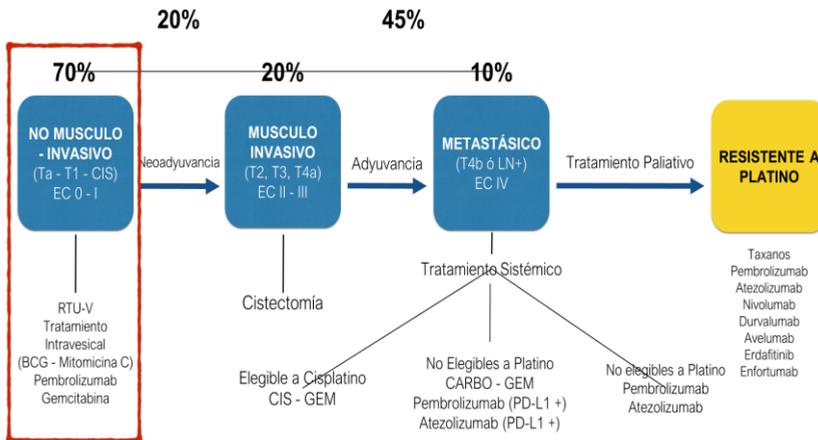


Imagen 4.0 Panorama actual del carcinoma urotelial 2020 FDA.

Los tumores papilares confinados a la mucosa o que invaden la lámina propia se clasifican en estadios TNM Ta y T1. Los tumores planos de alto grado confinados a la mucosa se clasifican como CIS. Estos tumores pueden tratarse mediante resección transuretral de tumor vesical (RTUV), en combinación con terapia intravesical.

Como se observa en la imagen 4.0 hasta un 70% del cáncer urotelial es candidato a la terapéutica

Intravesical, teniendo no solo como hemos visto una alta probabilidad de curación con tasa libre de enfermedad, si no también que es posible el prolongar el tiempo de vida, así como los efectos derivados de la enfermedad, condicionando el mantener y/o no disminuir la calidad de vida con la que se encontraba el paciente al momento del diagnóstico, lo que no se ve reflejado en los demás estadios de la enfermedad.

Todos aquellos pacientes que salgan de los criterios mencionados es decir tumores uroteliales con invasión más allá de la mucosa, no serán candidatos a algún tipo de terapia intravesical, así como también por el alto riesgo de progresión los tumores de alto grado no musculo invasor serán tratados mediante otro tipo de terapia intravesical llamada inmunoterapia.

Resección transuretral de vejiga (RTUV)

Es el tratamiento de elección en pacientes con estadio clínico 0-1, es decir Ta, T1 o Tis, N0,M0. Este puede ser con dos fines inicialmente diagnóstico para determinar como parte del protocolo de sospecha de tumor vesical, ya que deberá de realizarse un análisis histopatológico en conjunto de las muestras obtenidas, y terapéutico ya que se deberá de realizar la resección tumoral, durante este procedimiento deberá de ir precedido de un examen bimanual bajo el paciente anestesiado, así como se deberán de cumplir con aspectos técnicos esenciales como parte del procedimiento los cuales consisten:

- a) Cistoscopia
- b) Resección completa del o los tumores
- c) Resección de corte profundo
- d) Marcaje adecuado de las piezas para patología y por separado (resección de tumor/ resección de corte profundo)
- e) Evitar la cauterización de los tejidos

Biopsias de vejiga

Es posible encontrar áreas sospechosas de cáncer como lo es el carcinoma in situ, las cuales se pueden visualizar como áreas rojizas aterciopeladas con dificultad para su diferenciación respecto al urotelio sano, por lo que toda alteración a la estructura macroscópica normal debería ser considerada sospechosa y realizarse toma de biopsia y en presencia de lesiones sospechosas con citología positiva deberá de realizarse mapeo vesical los cuales deberán de incluir (trígono, cúpula, pared vesical derecha, izquierda, anterior y posterior).

Terapia intravesical

A pesar de que la resección transuretral de tumor vesical en estadio clínico 0-1 del cáncer de vejiga no musculo invasor de bajo grado es una terapéutica razonable por si sola ya que podría llevar al paciente a un estadio libre de enfermedad, es importante el saber que se cree que existe cierta implantación de células tumorales resecaadas mediante la RTUV inmediatamente después de la resección, por lo que a estas se les atribuye el riesgo de recidiva y progresión.

Lo anterior se puede suponer por la ubicación en donde los principales sitios de detección del cáncer de vejiga suele ser el piso y las paredes laterales de la vejiga y las recidivas suelen encontrarse en la cúpula vesical. Por lo que como terapia complementaria y enfocada a esta "siembra tumoral" es que se ha implementado la terapia intravesical.

La terapia intravesical ha sido un aspecto importante del tratamiento del cáncer de vejiga no musculo invasor, durante 40 años el Bacillus Calmette-Guerin (BCG) se considera el estándar para tratamiento de la enfermedad no musculo invasor de grado intermedio y alto. La inmunoterapia o quimioterapia intravesical para el cáncer de vejiga no musculo invasor es un tratamiento establecido para prevenir o retrasar la recurrencia y progresión del tumor después de una resección del tumor. Sin embargo, hasta el 70% de los pacientes pueden fallar y requerir algún otro tipo de tratamiento complementario. La mitomicina C es un medicamento contra el cáncer la cual ha mostrado actividad contra el cáncer de vejiga, el cual es una opción adecuada para el tratamiento adyuvante intravesical.

La quimioterapia intravesical postoperatoria inmediata se administra en una instilación dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, idealmente dentro de las primeras 6 horas, es posible utilizar Gemcitabina o mitomicina.

La quimioterapia intravesical posoperatoria inmediata reduce la tasa de recurrencia a los 5 años en aproximadamente un 35%, sin embargo, no reduce el riesgo de progresión o el riesgo de mortalidad por cáncer.

Terapias intravesicales para cáncer de vejiga

- 1) Mitomicina
- 2) Gemcitabina
- 3) Doxorubicina
- 4) BCG
- 5) Interferones
- 6) Tiotepa
- 7) Valrubicina
- 8) Hemocianina

Mecanismo de acción de terapia intravesical enfocado en riesgo bajo

Terapia intravesical para riesgo bajo	Mecanismo de acción
Mitomicina C	Antibiótico, actúa como agente alquilante de 334 kDa, inhibe la síntesis de ADN. Disminuye la progresión tumoral en un 38% y la recurrencia.
Gemcitabina	Análogo de la desoxicitidina; inhibe la síntesis de ADN, posee mínima absorción sistémica, útil en la reducción de recurrencia de 39 hasta 70%
Doxorubicina, Epirubicina, Valrubicina, Adriamicina.	Antraciclina de 580 kDa. Al igual que la mitomicina es un antibiótico el cual actúa mediante la unión de pares de bases de ADN, inhibiendo la topoisomerasa II y la síntesis de proteínas. Es útil disminuyendo la recurrencia.

Agentes intravesicales enfocados en riesgo bajo, uso y toxicidad

Agente	Concentración/ dosis	Uso peri-op	Grupo de riesgo	Cistitis (%)	Otra toxicidad
Doxorrubicina	50 mg/ 50 ml	Si	Bajo-intermedio	20-40	Fiebre, alergia, contracciones vesicales
Mitomicina C	40 mg/20-40 ml, (20-60 mg) x 4-6 sem	Si	Bajo-intermedio	30-40	Rash 8-19%, contracciones vesicales
Gemcitabina	1-2 g/50-100 ml, semanal x 6, luego mensual x 12 sem	Si	Bajo-intermedio	10%	Nauseas

Para los pacientes con cáncer vesical de bajo grado la Asociación Europea de Urología (EAU), así como la Red Nacional Integral de Cáncer por sus siglas en inglés (NCCN) al igual que la Sociedad Americana de Urología, han recomendado la instilación inmediata de quimioterapia intravesical después de una resección transuretral completa, sin embargo y a pesar de estas recomendaciones no se utiliza de manera universal para la práctica clínica diaria.²³

Se ha demostrado que una puntuación de riesgo de recurrencia EORTC elevada mayor de 5 puntos: incluyendo pacientes con más de ocho tumores y aquellos con recurrencia mayor a un año, no es eficaz dicha terapia independiente del estadio o grado.

Dentro del grupo de riesgo EORTC, incluye diversos factores y se le otorga una puntuación a cada uno, dentro de los parámetros a evaluar se cuenta con:

- Numero de tumores
- Diámetro de los tumores
- Recurrencia

Estadificación T de escala TNM
 Concomitante con un carcinoma in-situ
 Grado

Lo anterior para dividirlo en tres grupos de riesgo:

Grupo de riesgo	Características
Riesgo bajo	Primario, solitario, Ta G1, diámetro menor de 3cm, no carcinoma in situ
Riesgo Intermedio	Todos los tumores no definidos en la categoría de bajo riesgo o alto riesgo
Riesgo alto	Tumor T1 G3 Carcinoma in situ (CIS) Tumores múltiples, recurrentes Tumores con diámetro mayor de 3 cm Ta G1,G2/ Tumor T1G3 asociado con CIS, tumores múltiples con T1G3/HG y recurrentes, alto grado con CIS en la uretra prostática, algunas variantes histológicas y carcinoma urotelial e invasión linfovascular.

La implementación de la terapia intravesical adyuvante adicional, en pacientes de riesgo bajo e intermedio (5 instilaciones) después de la instalación perioperatoria, la cual podrá realizarse hasta 24 horas postquirúrgicas, recomendándose realizar en las 2 primeras horas para tener un mayor beneficio, mejoran la sobrevida libre de recurrencia y un aumento del intervalo libre de recurrencia. Se ha mostrado hasta una reducción significativa 44% en las probabilidades de recurrencia al año a favor de la quimioterapia vs la resección transuretral sola. Y una reducción a los tres años del 70%

I.3. Justificación.

Ampliar la gama de recursos que se tienen en la actualidad en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos respecto a el tratamiento de los tumores vesicales no musculo invasores de bajo grado.

Obtener evidencia respecto a la eficacia de la mitomicina C como terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de vejiga no musculo invasor, en cuanto a la población que acude a el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Evaluar la tasa de respuesta de la terapia intravesical posterior a una resección de tumor vesical, en cuanto a los fármacos que se disponen en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

I.4. Hipótesis.

La Mitomicina C mostrara disminución en cuanto a la tasa de recidiva y progresión

El uso de Mitomicina c llevara a una disminución de reintervenciones en pacientes con tumores uroteliales de bajo grado

I.5. Objetivo general.

Valorar la tasa de recidiva y progresión en pacientes que sean tratados con Mitomicina C intravesical posterior a una resección transuretral de tumor vesical, en pacientes con tumor vesical no musculo invasor de bajo grado

I.6. Objetivos específicos.

- Determinar la tasa de recurrencia y progresión de la Mitomicina C a seis meses y un año
- Comparar la tasa de recurrencia y progresión de la Mitomicina C obtenidos en la población estudiada, en comparación con la estadística descrita a nivel mundial en la actualidad

I.7. Diseño.

Cuantitativo no experimental, retrospectivo, descriptivo y observacional

I.7.1. Tamaño de la muestra.

Muestreo no probabilístico por conveniencia y retrospectivo en donde estudiaremos todos los casos de cáncer vesical no musculo invasor de bajo grado que inicien tratamiento con Mitomicina C intravesical del periodo de 01 junio de 2020 al 01 de enero 2022.

I.7.2. Definición de unidades de observación.

Pacientes del hospital Lic. Adolfo López Mateos con diagnóstico de cáncer de vejiga no musculo invasor de bajo grado que se sometan a resección transuretral de tumor vesical y requieran quimioterapia intravesical adyuvante con Mitomicina C

I.7.3. Grupo control.

Estudio retrospectivo, no aplica grupo control

I.7.4. Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical no musculo invasor de bajo grado Ta y T1
- Pacientes que cuenten con consentimiento informado para la resección transuretral de tumor vesical y tratamiento adyuvante.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con BCG

I.7.5. Criterios de exclusión.

- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesical no musculo invasor de bajo grado que no se sometan a no acepten tratamiento con quimioterapia intravesical
- Pacientes con cáncer vesical no musculo invasor de alto grado

I.7.6. Criterios de eliminación.

- Pacientes que no toleren la terapia intravesical con Mitomicina C
- Pacientes que presenten alergia a la Mitomicina C

I.7.7. Definición de variables y unidades de medida.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	ITEMS	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Genotipo del paciente	Masculino o femenino	0. Masculino 1. Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Números de años cumplidos al momento de la instilación con terapia intravesical	Numero en años	0. 18-40 años 1. 41-60 años 2. 60-70 años 3. >70 años	Cuantitativa discreta
Patrón de crecimiento	Características macroscópicas del tumor vesical	Patrón de crecimiento del tumor, evaluado mediante visualización endoscópica	0. Arboriforme 1. Sésil 2. Plano 3. Mixto	Cualitativa nominal
Numero de tumores	Numero de tumores encontrados al momento de realizar la resección tumoral	Numero de tumores	0 1 2 3 4 5 6...	Cuantitativa discreta
Tumor multicéntrico	Focalidad de los tumores, si son únicos en un	Numero de tumores sobre un mismo	0. Si 1. No	Cuantitativo discreto

	cuadrante o tumores múltiples, en donde cada uno puede depender de una estirpe histológica diferente	cuadrante, formados por separado uno del otro		
Tamaño en diámetro	Tamaño de los tumores vesicales mediante visualización endoscópica	Tamaño en centímetros, por visualización endoscópica	0. Menor de 3 cm 1. Mayor de 3 cm	Cuantitativa discreta
Citología urinaria	Examen microscópico de células exfoliadas de tumores vesicales	Positivo con atipia celular. Negativa sin atipia celular.	0. Negativo 1. Positivo	Cuantitativa discreta
Invasión muscular	Infiltración tumoral a la capa muscular de la vejiga	Con invasión muscular y sin invasión muscular	0. No muscular o invasor 1. Muscular o invasor	Cuantitativa discreta
Anatomía patológica	Características histopatológicas del epitelio, definido como neoplasia maligna con	Evaluación microscópica del epitelio resecado, pudiendo o no	10. Epitelio normal 11. Cáncer in situ 12. Carcinoma de células	Cualitativo nominal

	fenotipo puro de células escamosas generalmente con queratinización, pueden ser bien o pobremente diferenciados	presentar malignización de las estructuras e infiltración en diferentes niveles de las capas de la vejiga, con o sin grado de diferenciación.	<p>escamosas</p> <p>13. Carcinoma de células transicionales de bajo grado</p> <p>14. Carcinoma de células transicionales de alto grado</p> <p>15. Adenocarcinoma primario</p> <p>16. Adenocarcinoma del uraco</p> <p>17. Adenocarcinoma metastásico</p> <p>18. Carcinoma micro papilar de vejiga</p> <p>19. Carcinoma</p>	
--	---	---	---	--

			neuroendocrino	
Tipo de terapia intravesical	Terapéutica intravesical empleada posterior a la resección de tumor vesical	Con terapia intravesical y sin terapia intravesical posterior a la resección tumoral	<ol style="list-style-type: none"> 0. Sin terapia intravesical 1. Mitomicina 2. Gemcitabina 3. BCG 	Cualitativo nominal
Efectos secundarios	Cualquier eventualidad que haya ocurrido en curso previsto posterior a la administración de la terapia intravesical	Si o no	<ol style="list-style-type: none"> 0. Si 1. No 	Cuantitativo discreto
Cistoscopia	Terapéutica empleada mediante procedimiento endoscópico para visualizar de manera sistemática las características macroscópicas	Si o no	<ol style="list-style-type: none"> 0. Si 1. No 	Cuantitativo discreto

	cas de la vejiga			
Tumor recidivante	Tumor que recidivo posterior a resección e instilación de terapia intravesical	Si o no	<ul style="list-style-type: none"> 0. Si 1. No 	Cuantitativo discreto
Progresión tumoral	Cambio anatomo patológico de la diferenciación celular, caracterizada por un aumento en la diferenciación del epitelio sano por el epitelio maligno	Reporte patológico	<ul style="list-style-type: none"> 0. Epitelio normal 1. Cáncer in situ 2. Carcinoma de células escamosas 3. Carcinoma de células transicionales de bajo grado 4. Carcinoma de células transicionales de alto grado 5. Adenocarcinoma 	Cualitativo nominal

			primario 6. Adenocarcinoma del uraco 7. Adenocarcinoma metastásico 8. Carcinoma micro papilar de vejiga Carcinoma neuroendocrino	
Mapeo vesical	Biopsia sistematizada intravesical	Si o no	0. Si 1. No	Cuantitativo discreto
Concluso terapia intravesical	Término de la terapia intravesical satisfactoriamente	Si o no	0. Si 1. No	Cuantitativo discreto

I.7.8. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Las fuentes principales serán los expedientes clínicos, reportes de histopatología, la hoja de cirugía y hallazgos cistoscópicos y el uso de quimioterapia intravesical con Mitomicina C

I.7.9. Prueba piloto.

No se realizó.

I.7.10. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

De la totalidad de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión se obtendrá la información de los expedientes clínicos disponibles en el archivo de la institución, y se creará una base de datos, posteriormente se analizarán los datos en el programa informático SPSS edición 22, al final se elaborara un documento con los resultados obtenidos, el cual se presentara como tesis de titulación de médico especialista en urología y se enviara para su publicación.

I.8. Consideraciones éticas.

Protección de datos personales

I.9. Consideraciones de bioseguridad.

No aplica, para este protocolo de investigación no se usará:

- a) Agentes biológicos patógenos
- b) Microorganismos, plásmidos o cualquier producto modificado genéticamente

Fuentes radiactivas ionizantes, rayos X o rayos gamma

I.10. Programa de trabajo

Actividad	Junio-Diciembre 2021	Enero-2022	Enero-Febrero 2022	Marzo-Abril 2022	Abril-Mayo 2022
Revisión de la literatura					
Realización de proyecto					
Aprobación de proyecto					
Recolección de datos					
Análisis de datos					
Realización de tesis					

I.11. Recursos humanos.

García Arrieta Francisco Arturo: Investigador principal y médico residente de urología, tiempo dedicado a la investigación: a partir de la fecha previamente indicada de lunes a viernes posterior a las labores propias de su función como médico residente

I.11.1. Recursos materiales.

Computadoras, sistema de almacenamiento del HRLALM (SIMEF), expedientes clínicos.

I.11.2. Recursos financieros.

Propios

I.11.3. Difusión.

Se presentará como tesis de Especialidad Médica en urología y se enviará para su publicación a la revista nacional o internacional de urología.

I.12. Patrocinadores.

Nombre del Fondo	Propio
Nombre del Laboratorio	Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos
Nombre de la Institución u Organismo	Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática de la base de datos del hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de los pacientes con el diagnóstico de tumor vesical, que cumpliera con el tiempo previamente establecido, y por medio de los expedientes clínicos y el sistema SIMEF, se logró recabar la información en donde se obtuvo los siguientes resultados:

Tabla 1. Edad

Rangos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 45,0	1	7,1	7,1	7,1
51,0	1	7,1	7,1	14,3
56,0	1	7,1	7,1	21,4
57,0	2	14,3	14,3	35,7
61,0	2	14,3	14,3	50,0
67,0	1	7,1	7,1	57,1
68,0	2	14,3	14,3	71,4
69,0	1	7,1	7,1	78,6
72,0	1	7,1	7,1	85,7
74,0	1	7,1	7,1	92,9
76,0	1	7,1	7,1	100,0
Total	14	100,0	100,0	

En cuanto a la edad de los pacientes, en la tabla 1 se evidencia que van en rangos de 45 a 76 años de edad, mientras que a nivel de estadística inferencial se obtiene l.

Con una media y moda respecto al análisis estadístico inferencial de:

Tabla 2.0 media y moda

Media	63,0000
Moda	57,00 ^a

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Tabla 3.0. Características macroscópicas de los tumores

EDAD	TIPO DE TUMOR		%	
	PAPILAR	SESIL		
45		1	0,00	4,35
51		1	0,00	4,35
56		5	0,00	21,74
57	1	1	4,35	4,35
61	1	3	4,35	13,04
67		1	0,00	4,35
68	2	1	8,70	4,35
69		1	0,00	4,35
72	2		8,70	0,00
74	1		4,35	0,00
76		2	0,00	8,70
Total	7	16	69,57	30,43

Como se puede observar en la tabla 3 se observa la incidencia al momento del diagnóstico con predominio en número por los tumores papilares.

Tabla 4.0. Porcentaje de tumores sésiles, en comparación con la edad

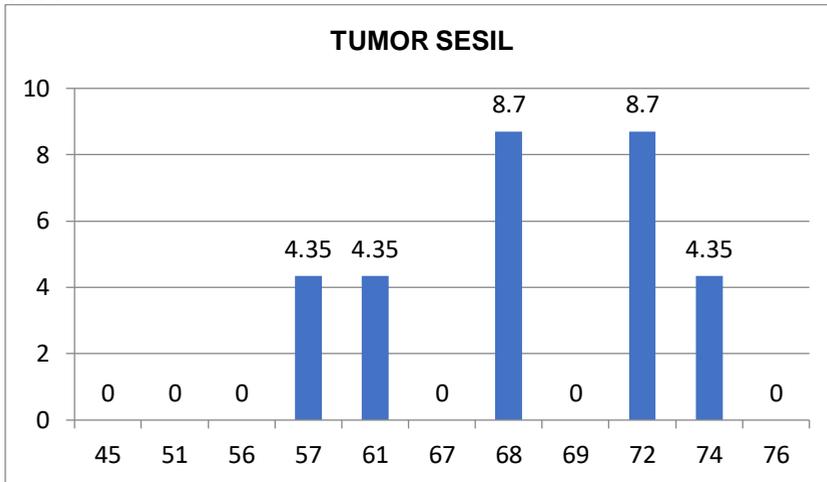
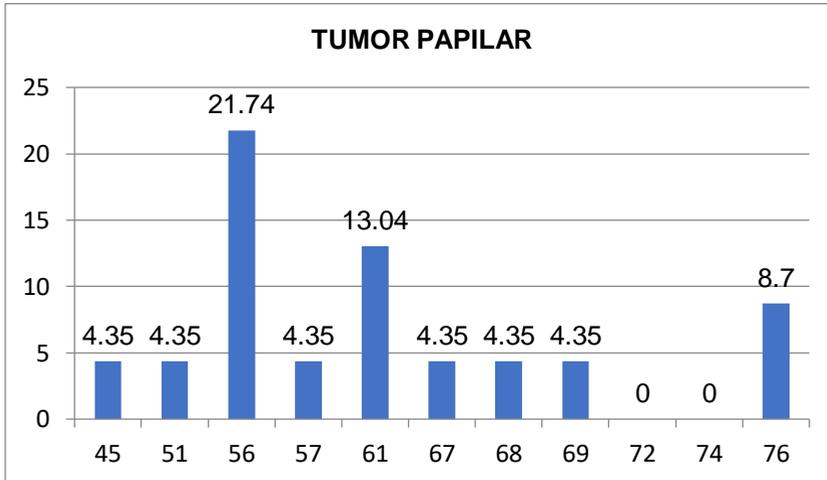
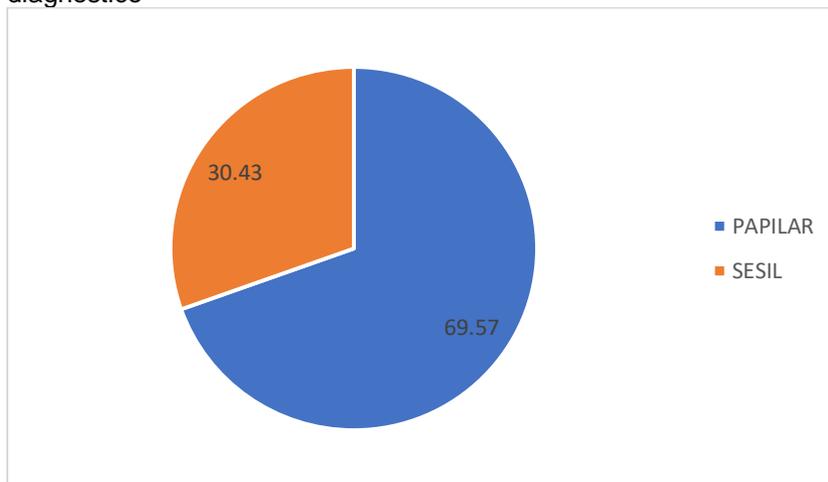


Tabla 5.0. Porcentaje de tumores papilares, en comparación con la edad



En la tabla 5.0 se puede observar el predominio respecto a las características macroscópicas de los tumores papilares encontrados en relación con la edad de los pacientes.

Imagen 1.0. Características macroscópicas de los tumores vesicales al diagnóstico



Es posible observar en la imagen 1.0, el predominio de las características macroscópicas al momento del diagnóstico mediante la cistoscopia de los tumores vesicales, en donde la gran mayoría de los tumores son papilares y en segundo lugar de aspecto sésil, no se encontró en la relación de los expedientes alguna otra morfología macroscópica de los tumores vesicales.

Tabla 6. Relación: Tamaño, multicentricidad y tipo de tumor

TIPO DE TUMOR	%			
	MAYOR DE 3 CM	MULTICÉNTRICO	MAYOR A 3 CM	MULTICÉNTRICO
PAPILAR	2	4	8,70	17,40
SESIL	2	7	8,70	30,43

En la tabla 6. Puede notarse que en el caso de los tumores sésil en gran parte son multicéntricos, mientras que en cuanto al tamaño en ambos casos arrojaron un porcentaje de 8,70%, en cuanto a los tumores mayores de 3 cm.

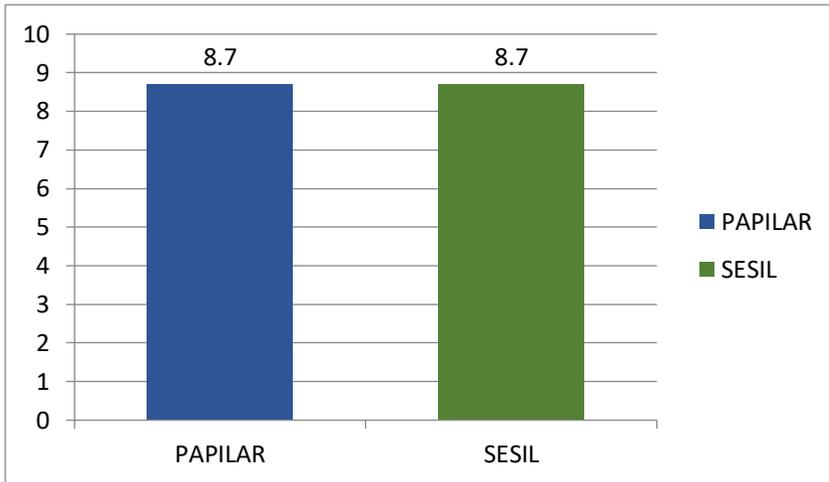


Imagen 2.0 Relación: tipo de tumor / tamaño tumor en %

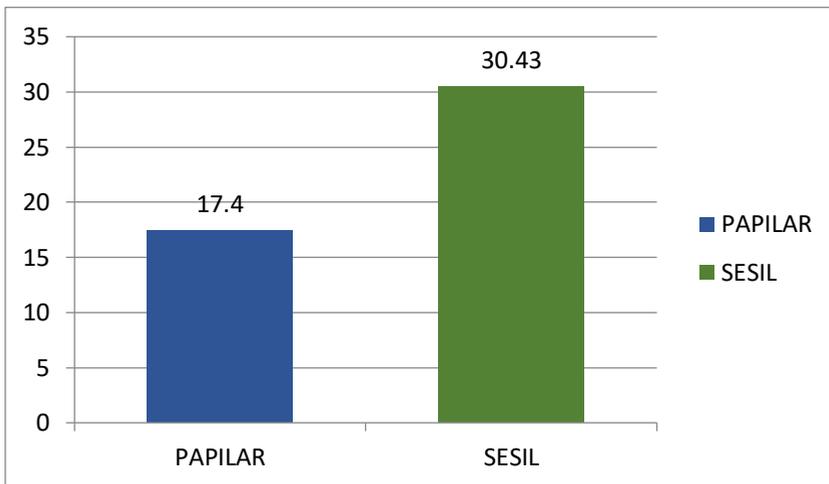


Imagen 3.0 Relación tipo de tumor/ multicentricidad tumoral

Tabla 7. Recidiva tumoral a los 6 meses

TUMOR RECIDIVANTE A LOS 6 MESES (SI/NO)		TUMOR RECIDIVANTE A LOS 6 MESES (SI/NO)		
TIPO DE TERAPIA INTRAVESICAL	TIPO DE TUMOR	NO	SI	Total general
MITOMICINA	A	1	2	3
	B	6		6
Total MITOMICINA		7	2	9
Total general		7	2	9

A) Tumor papilar urotelial no musculo invasor/ papilar, B) Papilar urotelial no musculo invasor/ sésil.

En la tabla 7. Se observa que con relación a los 9 pacientes que recibieron la terapia intravesical con mitomicina un total de 3 pacientes presentaron recidiva tumoral a los 6 meses, quienes los cuales presentaron cáncer vesical no musculo invasor de bajo grado.

A nivel de tasa de recidiva se estima que de 9 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para recibir tratamiento intravesical con mitomicina C el 77.78% no presentaron recidiva tumoral a los 6 meses y un 33.3% presento recidiva.

Gráficamente se puede representar estos resultados de la siguiente manera:



Imagen 4.0 recurrencia a los 6 meses

Tabla 6. Recidiva a los 12 meses según el tipo de terapia

TIPO DE TERAPIA INTRAVESICAL	TUMOR RECIDIVANTE A LOS 12		TUMOR RECIDIVANTE A LOS 12		Total, general
	NO	SI	SESIL	ARBERIFOR ME	
MITOMICINA	7	2			7
			1	1	2
% DE RECIDIVA					
Total general			11,11	11,11	22,22

En la tabla 6 se observa que con relación a los 9 pacientes que recibieron la terapia con mitomicina a los 12 meses solo se detectó en dos de ellos. En cuanto a los de tipo sésil, inicialmente fue detectado en siete pacientes y luego de 12 meses solo 1 de ellos presenta tumor recidivante de este tipo representando 11.11% de tasa de recidiva.

En cuanto al tipo de tumor de aspecto papilar 1 de los pacientes presento recurrencia al igual que el tumor de características sésiles. Lo que equivale a un 11.11%. Gráficamente se puede representar estos resultados de la siguiente manera:

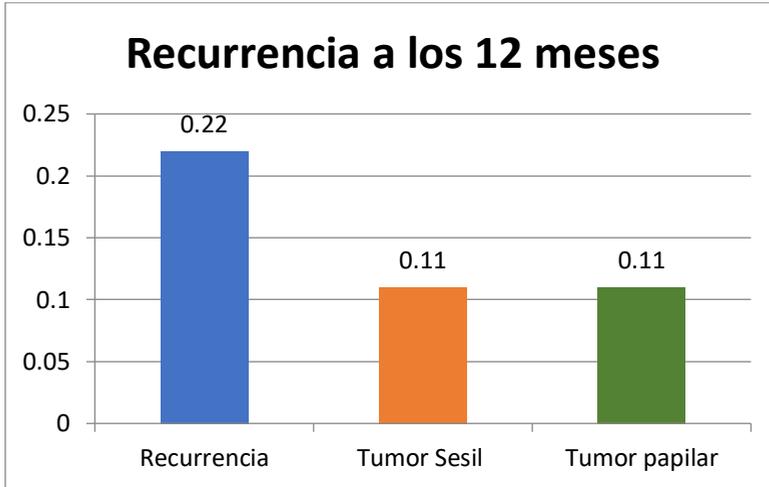


Imagen 5. Tasa de Recidiva a los 12 meses

Tabla 7.0. RHP/ Invasión muscular/ Citología positiva.

RHP	MÚSCULO INVASOR	TIPO DE TERAPIA (MITOMICINA)	REPORTE TEJIDO MUSCULAR	CITOLOGÍA
PAPILAR UROTELIAL DE BAJO GRADO	0	MITOMICINA	9	0
PAPILAR UROTELIAL DE ALTO GRADO	1	N/A	2	2
CARCINOMA NEUROENDOCRINO	1	N/A	3	2

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La hipótesis previa a realizar el proyecto de investigación fue basada en la investigación documental, así como en el conocimiento previo que se tenía de manera general respecto a la literatura mundial, recordemos, la cual fue:

“La Mitomicina C mostrara disminución en cuanto a la tasa de recidiva y progresión

El uso de Mitomicina c llevara a una disminución de reintervenciones en pacientes con tumores uroteliales de bajo grado”.

Aunado a ello, los objetivos específicos de los cuales se requería tener una evidencia solida de nuestra población enfocada hacia el tratamiento de tumores vesicales no musculo invasores fueron los siguientes:

- Determinar la tasa de recurrencia y progresión de la Mitomicina C a seis meses y un año
- Comparar la tasa de recurrencia y progresión de la Mitomicina C obtenidos en la población estudiada, en comparación con la estadística descrita a nivel mundial en la actualidad.

Por lo que correlacionando los resultados obtenidos, así como con la evidencia mundial que se tiene respecto al cáncer de vejiga no musculo invasor, es que logramos obtener el siguiente conocimiento como parte de una muestra de nuestra población, la cual por métodos estadísticos inferenciales es que considero son el reflejo no solo de la recurrencia y progresión de la terapéutica intravesical, sino también de aspectos encontrados mediante el proceso de investigación los cuales tienden a diferir un poco en comparativa con la estadística actual. Cabe mencionar que los principales metaanálisis que se han realizado respecto al tema no incluyen series donde se considere una gran cantidad de "n" población mexicana, como única para el estudio por lo que es un factor para considerar respecto a las variaciones obtenidas.

En relación con la estadística descrita a nivel mundial, es posible el correlacionar los siguientes resultados con lo previamente descrito por otras literaturas internacionales, de los 14 pacientes con el diagnóstico de cáncer de vejiga no musculo invasor, se observó un predominio de género en cuanto a la incidencia con un 64.3% para los hombres y un 35.7% para las mujeres, ya que la estadística internacional descrita refiere que la incidencia más alta se presenta en hombres que en mujeres con una relación 3:1. Lo cual concuerda con nuestros hallazgos.⁹

La edad media de los pacientes fue de 63 años, y la moda de 57 años, lo cual guarda relación con lo descrito por (Campbell 2021), mencionando "Las tasas de incidencia específicas aumenta con la edad gradualmente, alrededor de los 50 a los 54 años en hombres y mujeres".⁸

Un factor importante a considerar es la gravedad con que se diagnostica en nuestra población, ya que la incidencia mundial indica que el sexo femenino tiende a presentar cuadros con enfermedad clínica más avanzada como derivado del retraso en el diagnóstico médico, en donde uno de los factores clave es el desconocimiento por parte de pacientes y/o médicos de dar atención médica a los cuadros de hematuria independientemente de la gravedad con la que se presenten, al igual que en otras regiones del mundo en México predominan las hombres fumadores activos, factor clave para el desarrollo de cáncer de vejiga, sin embargo en los últimos años la estadística no varía tanto respecto a este hábito por género, siendo la brecha cada vez más corta, un factor para futuros estudios de estadios de la enfermedad, en relación al género y hábitos.

El patrón de crecimiento predominante es el crecimiento papilar o arboriforme, el cual lo encontramos en un 64.3% y en segundo lugar el crecimiento sésil con un 35.7%, lo cual guarda relación con los hallazgos endoscópicos al momento del diagnóstico descrito por otros autores como el patrón de crecimiento más frecuente los tumores papilares en un 70%, sin embargo el patrón sésil se encontró con mayor frecuencia en este estudio en comparación con lo descrito en la literatura internacional el cual lo encontramos reportado hasta en un 10%. Es importante el resaltar la relación que guarda entre los hallazgos endoscópicos macroscópicos y los factores pronóstico, así como tasa libre de enfermedad y respuesta a quimioterapia intravesical, los cuales la literatura refiere que los tumores sésiles suelen cursar con un peor pronóstico y suelen estar asociados con Carcinoma in situ, lo cual es congruente con nuestros resultados, ya que de las citologías positivas las cuales corresponden a un 28.5%, solo el 7.14% se le atribuye a los tumores de aspecto papilar, y el restante 21.3% fue en relación a tumores de aspecto sésil, por lo que se considera un factor de mal pronóstico y pobre respuesta a la terapia intravesical, así como a una menor tasa libre de enfermedad, por lo que en esos pacientes será necesario llevar un seguimiento más estrecho.

La multicentricidad la encontramos en el 21.4% de los casos, la cual guarda congruencia con la literatura descrita, sin embargo, no se encontró otras variantes de crecimiento como crecimiento asincrónico o multiplicidad tumoral.

Respecto al tamaño de tumor, se tomó como punto de corte 3 cm para dividir a tumores menores de 3 cm y mayores de 3 cm, esto debido a que el metaanálisis más grande tomo como punto de corte 3 cm, como factor de mal pronóstico a los que se encuentren por arriba de ese rango, encontrando que el 28.5% de los tumores fueron mayores de 3 cm, por otra parte las citologías positivas se encontraron en el mismo porcentaje, ambas características guardan una relación directa con factores de mal pronóstico, así como poca respuesta a la terapia intravesical, lo cual se relaciona directamente con la recidiva encontrada, reflejando el grado de congruencia y confiabilidad de los hallazgos, así como la relación que existe previamente descrita por la literatura internacional por medio del metaanálisis EORTC, donde se clasifica por grupos de riesgo otorgando factores pronóstico y de respuesta al tratamiento intravesical, guardando congruencia con nuestros resultados en cuando a recidiva a los 6 y 12 meses.

La estirpe histológica más frecuente encontrada corresponde a los tumores papilares uroteliales de bajo grado con un 57%, seguida del carcinoma neuroendocrino con el 21.4% y por último el papilar urotelial de alto grado con un 14.2%. Lo anterior en relación a lo descrito de manera mundial por la OMS y guías internacionales como la NCCN, continua guardando relación respecto a la estirpe histológica más frecuente, sin embargo presentando un porcentaje en frecuencia menor ya que lo descrito en la literatura es que la incidencia para el cáncer de vejiga no musculo invasor es del 90%, y en segundo lugar con un 10% para otras estirpes histológicas siendo la más frecuente el papilar urotelial de alto grado, seguido del carcinoma epidermoide, en donde la incidencia encontrada en nuestra población no guarda relación con lo descrito en la literatura, presentándose con mayor frecuencia en la población estudiada.

Es importante el reconocer que el sistema de salud en México, cuenta con diversos eslabones los cuales nos han impedido el alcanzar los estándares de los países en desarrollo, dentro de los factores que pudieran propiciar el encontrar esta variable demográfica de los tumores de vejiga pudiera ser el retraso que existe en que un paciente reciba la atención por el especialista en este caso el medico urólogo, y el inicio de la sintomatología, haciendo que la etapificación del cáncer, así como las variantes histológicas puedan ser más agresivas por el retraso que existe, es común que los pacientes del hospital “Lic. Adolfo López Mateos”, tengan el promedio desde que acudieron al primer nivel de atención, hasta que en promedio acuden a su primer consulta al servicio de urología, pase un lapso de 1 año promedio.

En comparación con la literatura mundial el porcentaje de pacientes que fueron candidatos a terapia intravesical siendo estos papilares uroteliales no musculo invasores el 81% del estudio fueron candidatos, en comparativa con el 70% descrito a nivel mundial ²³

Dentro de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión el 100% concluyo la terapia intravesical coadyuvante, presentado recurrencia a los 6 meses un 33.3% y 22.2% a los 12 meses, y ningún paciente presento progresión tumoral. Lo cual guarda relación directa con lo descrito en la literatura mediante metaanálisis descrito en EORTC, mencionando que la terapia intravesical con mitomicina C, disminuye hasta un 35% la recurrencia a 5 años, y la progresión en un 2.5%. a pesar de no contar con progresión en el estudio, es importante el relacionar lo descrito en la literatura en donde se describe que hasta el 20% de los tumores que reciben terapia intravesical pueden progresar y que la progresión se encuentra directamente proporcional al grupo de riesgo EORTC.

Cabe resaltar que durante el periodo de tiempo que involucro el realizar esta investigación existió al menos un elemento clave que repercutió directamente sobre la atención en todas sus variables. Debido a la pandemia por COVID-19 que padecemos durante estos últimos tres años y que pudiera ser la causal de las alteraciones discordantes con la literatura mundial, no debido a un efecto directo sobre los pacientes, si no más sobre el retardo en la atención, así como en la clase de pacientes que priorizaron su atención por casos extremos de sintomatología y no como parte del seguimiento y referencia que usualmente se tenía en el hospital de tercer nivel donde se realizó el estudio.

CONCLUSIONES

La terapia intravesical ha mostrado ser un tratamiento adyuvante eficaz, por lo cual debería de ser incorporado a nuestra práctica diaria en el tratamiento para el cáncer de vejiga no musculo invasor de manera regular, si se plantea obtener los máximos beneficios mencionados en la investigación como lo son la disminución en recurrencia, progresión, tasa libre de enfermedad, disminución en la presentación de efectos propios del cáncer, mantener la calidad de vida, así como indirectamente disminuir los recursos financieros para tratar el cáncer y todos los componentes biopsicosociales que condiciona esta enfermedad, es necesario tener en cuenta los siguientes puntos observados mediante esta investigación:

- 1) Los sistemas de salud deberán de invertir en el tratamiento oportuno y temprano al presentarse un caso con cáncer de vejiga.
- 2) Se deberá de contar con los elementos mínimos indispensables en las unidades de salud correspondientes para garantizar un tratamiento temprano y oportuno, los cuales como parte de ello se deberá incluir la terapéutica intravesical para cubrir los esquemas completos de coadyuvancia y no solo una dosis única post resección tumoral.
- 3) Se deberá de contar con capacitaciones para el sector médico, enfocadas en la implementación de una terapia intravesical acorde a las guías y normas internacionales, las cuales se basan en meta-análisis que confirman la eficacia y esquemas a seguir, así como los criterios en donde al igual que esta investigación deberán de contar los pacientes para obtener un beneficio mayor.
- 4) Se deberá de seleccionar adecuadamente a los pacientes que se sometan a cualquier tipo de terapéutica intravesical, por medio de los riesgos EORTC.

- 5) Deberá de actualizarse la guía de práctica clínica de cáncer de vejiga, en el apartado de tratamiento no musculo invasor (4.3.3), para que forme parte de nuestro lex artis ad hoc y sea factible el implementar a nuestra práctica diaria la terapéutica intravesical, todo ello mediante la realización de un metaanálisis en nuestra población sobre esta terapia adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Laura, A. G. (2019), Primum Non Nocere The first thing is not to hurt, SEMERGEN, (45-1),4-5, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.12.001>
- 2) Odes, EJ, Randolph-Quinney, PS, Steyn, M., Throckmorton, Z., Smilg, JS, Zipfel, B., Augustine, TN, de Beer, F., Hoffman, JW, Franklin, RD y Berger, LR (2016). Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave,, Sudáfrica. Revista sudafricana de ciencia , 112 (7/8), 5. <https://doi.org/10.17159/sajs.2016/20150471>
- 3) Keith L. Manchester, Theodor Boveri and the origin of malignant tumours, Trends in Cell Biology, Volume 5-10, 1995, 384-387, [https://doi.org/10.1016/S09628924\(00\)89080-7](https://doi.org/10.1016/S09628924(00)89080-7).
- 4) Sánchez L. Urología de vanguardia, ZarPra. 2018, pp: 937.
- 5) Zabell J, Konety B, In Campbell-Walsh-Wein, Urology. 12th Ed., Elsevier. 2021, chapter 135, Tumors of the bladder
- 6) M.I. Sánchez-Molina Acosta, M.P. Sanz Izquierdo, B. Vicente Caro, E. Undabeitia Santisteban, M.S. Jareño Blanco, Infección vesical por Schistosoma haematobium, SEMERGEN, 36-9,2010, 529-532, <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.04.004>.
- 7) Babjank M, Bohle A, Burger M, European Association of Urology (EAU) guidelines for Non- muscle- invasive Bladder Cancer (NMIBC) Ta, T1 and CIS. 2021.
- 8) Zabell J, Konety B, In Campbell-Walsh-Wein, Urology. 12th Ed., Elsevier. 2021, chapter 135, Tumors of the bladder Pp: 3073-3090.

- 9) SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
- 10) Karagas MR, Park S, Warren A, et al. Gender, Smoking, Glutathione-S-Transferase Variants, and Incidence of Bladder Cancer: A Population-Based Study. *Cancer Lett.* 2005;219(1):63–69.
- 11) Johnson AM, O'Connell MJ, Miyamoto H, et al. androgenic dependence of exophytic tumor growth in a mouse model transgenic bladder cancer: a role for thrombospondin-1. *BMC Urol.* 2008;8.
- 12) Scosyrev E, Golijanin D, Wu G, et al. Bladder load cancer in men and women: analysis of years of life lost. *BJU international.* 2012;109:57–62.
- 13) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30.doi: 10.3322/caac.21442. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29313949.
- 14) Curtis s. Milken Institute Bladder Cancer Report 2016. [Inst. Milken] 2016.
- 15) Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmäng S, et al. the economies of bladder cancer: costs and considerations of the care of this disease. *Eur Urol.* 2014;66:253–262.
- 16) Closas M, Malats N, Silverman D, et al. slow NAT2 GSTM1 acetylation, null genotype, and breast cancer risk bladder: results of the Spanish Study of Bladder Cancer and meta-analysis. *Lancet.* 2005;366:649–659.
- 17) Islami F, Stoklosa M, Drope J, et al. World and regional smoking patterns and tobacco control policies. *Focus Urol Eur.* 2015; 1:3–16.
- 18) Sánchez L. *Urología de vanguardia, ZarPra.* 2018, pp: 938
- 19) Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, et al. The role of Tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a exposure comparison and risk meta-analysis of incidence and mortality. *Eur Urol.* 2016;70:458–466.
- 20) Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and monitoring of asymptomatic microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guide. *J Urol.* 2012;188:2473–2481. Dayyani F.

- 21) Roger Chou, John L. Gore, David Buckley, et al; Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.*2015;163:922-931. [Epub 15 December 2015]. doi:10.7326/M15-0997
- 22) Sánchez L. Manual de UROONCO, 4ta. Ed. Cuéllar Ayala, 2021, Capítulo 4, Cáncer de vejiga, Pp: 22.
- 23) Sylvester RJ, M. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation, *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):231-44. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.050.