

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**VARIANTES HISTOLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS
PRIMARIAS DE VEJIGA Y SU IMPACTO EN LA SOBREVIVENCIA DE LOS
PACIENTES.**

TESIS

**PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:
DRA. VERÓNICA DEL ROCIO LLIGUISUPA
PELAEZ**

**DRA. JACOMINE REYES CARRASCO
TUTORA DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

I.- RESUMEN ESTRUCTURADO	3
1. ANTECEDENTES	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3. JUSTIFICACIÓN	13
4. HIPÓTESIS	13
5. OBJETIVOS	13
Objetivo general:	13
Objetivos específicos:.....	14
6. METODOLOGÍA	14
6.1 Tipo y diseño del estudio	14
6.2 Población	14
6.3 Tamaño de la muestra	15
6.4 Criterios de selección:	15
6.5 Operacionalización de variables	16
6.6 Procedimiento	17
6.7. Análisis estadístico	17
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	18
8. RESULTADOS	19
9. DISCUSIÓN	25
10. CONCLUSIONES	28
11. BIBLIOGRAFÍA:	29
12. ANEXOS	33
ANEXO N° 1	33
ANEXO N° 2	34
Imagen 1	34
Imagen 2	35
Imagen 3	35
Imagen 4	36

I.- RESUMEN ESTRUCTURADO

II.- Variantes histológicas de las neoplasias epiteliales malignas primarias de vejiga y su impacto en la sobrevida de los pacientes.

Antecedentes:

Las variantes histológicas de carcinoma urotelial y subtipos no uroteliales son poco comunes, su prevalencia es muy variada y existen escasos estudios sobre el pronóstico de cada variante histológica. Se ha demostrado que su hallazgo se asocia a una mayor tasa de recurrencia y una menor supervivencia que aquellos casos de carcinoma urotelial puro, es decir, son biológicamente más agresivas y su identificación puede guiar las decisiones clínicas.

Objetivos:

Determinar la prevalencia de las variantes histológicas del carcinoma de vejiga, sus características y su impacto en la sobrevida de los pacientes del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Justificación:

Es trascendental conocer la relación entre el hallazgo de una variante histológica y su repercusión en el pronóstico ya que podría implicar el uso de determinados algoritmos en el tratamiento e impactar en la supervivencia de los pacientes.

Metodología, material y métodos:

Se seleccionaron todos los casos de cistectomías radicales y parciales con diagnóstico de neoplasias malignas epiteliales invasoras de vejiga de los últimos 20 años, en total fueron 40 casos. Se revisaron los cortes histológicos de cada caso para la categorización de las neoplasias. Se revisaron los expedientes clínicos y posteriormente, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variantes sociodemográficas y patológicas que pueden influir en el pronóstico de aquellos

pacientes con variantes histológicas uroteliales y no uroteliales en comparación con el convencional.

Resultados obtenidos:

El 57.5% de los casos correspondieron a carcinoma urotelial convencional, el 17.5% correspondieron a variantes histológicas y el 25% restante a carcinoma primarios no uroteliales. Se identificaron tres tipos histológicos, el carcinoma urotelial con diferenciación escamosa, sarcomatoide y plasmocitoide, siendo la variante con diferenciación escamosa la más frecuente hasta en el 42.9%. El adenocarcinoma fue la variante no urotelial más común (70%). El grupo de edad más afectado fue entre los 61- 70 años, el 10% de los casos de carcinomas se presentó en el grupo de edad más joven (20-40 años) y más frecuentes fueron los de tipo no urotelial. El 77.5% de los pacientes con carcinoma de vejiga eran de sexo masculino, en el grupo de mujeres los carcinomas no uroteliales fueron los más prevalentes (15%).

Los carcinomas uroteliales convencionales se asociaron a estadios patológicos más tempranos, la variante sarcomatoide se presentó en estadios más tardíos. El grupo de variantes uroteliales y no uroteliales estuvieron más asociados a metástasis ganglionares (7.5%). Finalmente, las variantes histológicas se asociaron a márgenes quirúrgicos positivos.

III.- Palabras clave: carcinoma urotelial, variante histológica, supervivencia, impacto.

Variantes histológicas de las neoplasias epiteliales malignas primarias de vejiga y su impacto en la sobrevida de los pacientes.

1. ANTECEDENTES

El cáncer de vejiga ocupa el undécimo puesto de incidencia de neoplasias malignas a nivel mundial, siendo la sexta neoplasia más común en hombres y la décimo séptima en mujeres. (1, 2). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2016) las neoplasias de vejiga se clasifican en tumores uroteliales, neoplasias de células escamosas, glandulares, carcinoma uracal, tumores de tipo Mulleriano, tumores neuroendócrinos, tumores melanocíticos, mesenquimales y hematolinfoides. Dentro de los tumores epiteliales, el tipo histológico más frecuente es el carcinoma urotelial puro, el cual corresponde al 90% de todos los casos y el restante de casos está constituido por variantes histológicas uroteliales y no uroteliales.

Las variantes histológicas uroteliales son aquellas en las que la histología divergente no urotelial está mezclada con al menos algún grado de carcinoma urotelial convencional; entre ellas están: las variantes con diferenciación divergente (escamosa, glandular y trofoblástica), en nidos, microquístico, micropapilar, tipo linfoepitelial, plasmocitoide, con células gigantes, rico en lípidos, sarcomatoide, de células claras y poco diferenciado (1, 2, 3).

El término diferenciación divergente se refiere a que en los tumores en los cuales hay características histológicas de carcinoma urotelial convencional además se observan otras morfologías, las cuales ya se mencionaron con anterioridad. Entre ellas la diferenciación escamosa se ha encontrado hasta en el 40% de los carcinomas uroteliales invasivos. Ésta se caracteriza histológicamente por la presencia de puentes intercelulares y/o queratinización. La diferenciación glandular es la segunda más frecuente y acompaña hasta el 18% de los carcinomas uroteliales y se define morfológicamente por la presencia de espacios similares a glándulas de tipo entéricas o tubulares.

La variante micropapilar se caracteriza por nidos de células tumorales rodeadas por espacios lacunares o vacíos, por lo general invaden de forma profunda la pared vesical. Típicamente, se presenta con estadios avanzados con altos índices de invasión linfovascular, compromiso ganglionar y alta propensión a metástasis.

El carcinoma urotelial plasmocitoide se caracteriza por la presencia de células discohesivas con núcleos de localización excéntrica y abundante citoplasma eosinófilo. Algunas pueden mostrar una morfología de células en anillo de sello y una reacción estromal mínima. Esta variante se asocia a un alto índice de márgenes quirúrgicos positivos debido a que se suele diagnosticar en estadios avanzados y por su patrón de infiltración en células individuales en una sola fila con ausencia de reacción desmoplásica, por lo tanto su índice de recurrencia es alto (23). Según Li Q et al. los pacientes con esta variante tienen más probabilidades de recibir quimioterapia neoadyuvante (46% frente a 22 %, $p < 0,0001$), tienden a tener un estadio pT3/pT4 más alto (54 % frente a 38 %, $p = 0,001$) y tienen más probabilidades de ganglios linfáticos positivos que los pacientes con carcinoma urotelial puro (30 % frente a 20 %, $p = 0,038$). Aunque la tasa de márgenes uroteliales positivos fue similar entre los dos grupos ($p = 0,2$), la tasa de márgenes quirúrgicos positivos de tejidos blandos fue cinco veces mayor entre aquellos con histología plasmocitoide (21 % frente a 4,1 %, respectivamente, $p < 0,0001$) (24).

La variante sarcomatoide está compuesta por células tumorales fusiformes de alto grado y exhiben características morfológicas e inmunohistoquímicas de diferenciación tanto epitelial como mesenquimal, puede ser de difícil diagnóstico ya que puede imitar neoplasia no epiteliales. Por lo general, se presenta en estadios avanzados y se asocia a una peor sobrevida. El 41.1% se suele presentar en un estadio clínico T2 y el 15.3% en T3 y una media de sobrevida de 18 meses. Además, se ha confirmado la ausencia de beneficio de la quimioterapia en esta variante. Según Almassi N et al. los pacientes con histología sarcomatoide tienen un estadio T más alto (94 % $\geq T2$ frente a 62 %, $P < 0,001$), definido como el estadio más alto entre el estadio clínico y patológico, y tenían más probabilidades de recibir quimioterapia neoadyuvante (29 % frente a 18 %, $P = 0.004$). Alternativamente, el

porcentaje de patrón sarcomatoide en un tumor dado, o la presencia de alteraciones genómicas específicas, pueden predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Hay que tomar en cuenta que los resultados de supervivencia a largo plazo en pacientes con carcinoma urotelial con diferenciación sarcomatoide tratados con cistectomía radical son limitados (25).

La variante en nidos, es rara, que se caracteriza por una gran cantidad de nidos pequeños de células uroteliales que infiltran la lámina propia y la muscular, las células tumorales tienen una apariencia blanda. Por su apariencia puede llegar a confundirse con los nidos de Von Brunn, cistitis quística y adenomas nefrogénicos. Tiene altos índices de invasión muscular, extensión extravesical y mayor propensión a metástasis. Se suele asociar a enfermedad localmente avanzada pT3-pT4 hasta en el 69% (23).

Un segundo grupo de variantes histológicas menos frecuentes son las neoplasias epiteliales no uroteliales donde un único fenotipo histológico no urotelial está presente. Dentro de éste están las neoplasias de células escamosas y glandulares puras, las cuales corresponden al 3% y 2% de todos los tumores primarios de vejiga respectivamente (1, 2, 3).

El carcinoma de células escamosas es la variante no urotelial más común, puede ocurrir de novo o en personas infectadas por *Schistosoma haematobium*. Se caracteriza por características clásicas escamosas como la presencia de perlas de queratina y gránulos intracitoplasmáticos de queratina. Se suelen presentar en estadios avanzados con enfermedad músculo invasiva al momento del diagnóstico. Su mal pronóstico se debe a la tendencia para la recurrencia local (23).

Aunque los datos disponibles son limitados y en gran parte de naturaleza retrospectiva, la cistectomía es el tratamiento definitivo de elección en el carcinoma de células escamosas de vejiga con invasión muscular y hay datos que sugieren que la quimiorradioterapia con preservación de la vejiga es un tratamiento menos eficaz (26).

Otro carcinoma no urotelial común es el adenocarcinoma de vejiga; la esquistosomiasis, los defectos congénitos que implican extrofia vesical y otras causas de irritación crónica de las mucosas son factores de riesgo para su desarrollo. En una comparación del estadio patológico del adenocarcinoma de vejiga con el carcinoma urotelial tras cistectomías radicales, los datos mostraron que el 61,4 % de los adenocarcinomas y el 47 % de los carcinomas uroteliales presentaban enfermedad T3-4 y el 26,5 % y el 21,7 %, respectivamente, tenían metástasis a ganglios linfáticos en el momento de la cirugía.

Algunos autores enfatizan que la desventaja para los pacientes con adenocarcinoma parece estar basada en el estadio de la cistectomía y enfatizaron la necesidad de considerar una cistectomía temprana (26).

El adenocarcinoma mucinoso es una neoplasia epitelial caracterizada por una estructura glandular neoplásica revestida por células secretoras de mucina similar al carcinoma intestinal. Las células crecen por infiltración en la capa muscular profunda; por lo tanto, la cistoscopia y la ecografía en modo B pueden no ser capaces de evaluar la extensión de la infiltración. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma mucinoso de vejiga se encuentran en estadio T2 o T3 en el momento del diagnóstico. Cuando se identifica un tumor en la cúpula, el trígono o la pared lateral de la vejiga, o en pacientes que presentan flóculos mucosos en la vejiga durante la micción o la cistoscopia, se debe considerar el diagnóstico de mucinoso. Una serie retrospectiva del Instituto Nacional del Cáncer de Egipto mostró que la supervivencia libre de enfermedad fue del 37% en pacientes que se sometieron a cistectomía sola en comparación con el 61 % de los pacientes tratados con cistectomía seguida de radioterapia (27).

La incidencia de las variantes histológicas varía en la literatura, desde 1.4% con predominio de las variantes micropapilar y sarcomatoide y en otros estudios una incidencia hasta del 25.5% con predominio de la variante con diferenciación escamosa (13.7% - 75.7%); seguido de aquellos con diferenciación glandular (2.9%) y variante mixta escamosa y glandular (2.9%). Las menos frecuentes son las variantes sarcomatoide, micropapilar y tipo linfopitelioma, todos ellos con una

incidencia del 1%. Se cree que este amplio rango en las frecuencias reportadas de variantes histológicas es la falta de metodología estandarizada en el reporte para carcinoma urotelial (4, 5, 6, 1). Algunos autores indican que los pacientes con variantes histológicas de carcinoma urotelial tienen una menor supervivencia que aquellos con carcinoma urotelial puro, de tal manera que el 42.3% de casos con variantes fallecieron comparado con el 26.5% de aquellos con carcinoma urotelial puro (6).

Existen pocos estudios sobre el pronóstico de cada variante histológica, en algunos la variante sarcomatoide augura un mal pronóstico debido a una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico y peor sobrevida, pero contradictoriamente en otros esta misma variante no tuvo significancia en la sobrevida en general (5, 7). No todas las variantes muestran la misma agresividad, las variantes escamosa, glandular, micropapilar, en nidos, microquístico tienen menor sobrevida libre de enfermedad, que los de tipo, basaloide y el tipo linfopitelioma. Siendo los carcinomas de vejiga con características micropapilares y en nidos encasillados como categoría de alto riesgo. La variante plasmocitoide también ha demostrado una significativa asociación con una pobre sobrevida (7, 8, 9). De forma contradictoria en otra investigación, ninguna variante mostró una menor supervivencia comparado con el carcinoma urotelial convencional (4). Se ha identificado que las variantes morfológicas que difieren de carcinoma urotelial son biológicamente agresivas. Cuando comparamos el carcinoma de células escamosas puro con tumores con diferenciación escamosa predominante/extensa, no se observan diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes. De todas maneras, la supervivencia a los 2 años después de una cistectomía radical es del 61% y en otros estudios es del 38% a los 5 años incluso similar a la del carcinoma urotelial puro; sin embargo, en los primeros 2 años el carcinoma escamoso puro tiene una progresión más rápida de la enfermedad. (10, 11, 12). En 2017 en un estudio de pacientes con carcinoma vesical metastásico, sólo el carcinoma de células escamosas tuvo un peor pronóstico comparado con el urotelial. Asimismo, aquellos pacientes con adenocarcinoma tuvieron una mayor supervivencia que el carcinoma urotelial convencional. Las diferencias observadas en el pronóstico de

los carcinomas no uroteliales, se relacionan con un estadio avanzado en el momento del diagnóstico (13, 14).

La literatura sugiere que el riesgo de recurrencia después del tratamiento es mayor con la presencia de variantes morfológicas. Es así que, la presencia de más de una variante en un mismo espécimen (mixto) muestra un mayor riesgo de recurrencia después de una cistectomía radical. En pacientes con carcinoma urotelial puro, la tasa de recurrencia es del 27.6% y hasta 50% en aquellos con variantes histológicas. Contradictoriamente, según Komina et al. la presencia de las variantes histológicas como factor predictor independiente en la supervivencia y recurrencia (1, 4, 6, 14, 15).

Se ha observado una recurrencia del 84.4% entre los pacientes con terapia intravesical de epirubicina, lo que sugiere que una cistectomía radical temprana debería ser realizada en pacientes con variantes raras de carcinoma de vejiga y, desafortunadamente, la quimioterapia adyuvante podría no mejorar el pronóstico en este tipo de variantes ya que se ha observado una recurrencia del 64.7% a pesar de la quimioterapia. Esto podría ser por las mutaciones halladas en este tipo de variantes (TP53 Y RB1) (6). Los pacientes con carcinomas músculo invasivos, deben ser tratados con cistectomía radical; además, la terapia neoadyuvante podría ser beneficiosa en aquellos con carcinoma micropapilar, sarcomatoide, plasmocitoide y variantes mixtas (16). La respuesta a la quimioterapia también es diferente en el caso de las variantes histológicas. Es así que, en un estudio tras el uso de tres líneas terapéuticas, los pacientes con variantes histológicas tuvieron una respuesta incompleta con doble quimioterapia (17). La presencia de una variante histológica no urotelial también representa un alto riesgo, incluso sin invasión muscular y por lo tanto se recomienda realizar una cistectomía radical temprana en variantes como carcinoma de células escamosas puro y adenocarcinoma (13). El grado tumoral, es un factor pronóstico, en el caso los pacientes con variantes histológicas tanto las neoplasias de bajo y alto grado tienen la misma supervivencia; por lo que deberían de tratarse todos como de alto grado (5).

En un estudio realizado en Iran por Mozhdeh A et al. para evaluar las características de los pacientes con cáncer de vejiga el 82,2 % eran hombres y el 17,7 % eran mujeres, el 53,9% tenían más de 65 años, además 96 de los 321 participantes fallecieron, 86 por cáncer de vejiga y 10 por otras causas y la supervivencia media (47,1-53,7) fue de $50,4 \pm 1,7$ meses. Además, las tasas de supervivencia de uno a cinco años fueron del 87 %, 76 %, 68 %, 61 % y 54 %, respectivamente. Además, las tasas de supervivencia fueron más bajas en pacientes solteros, pacientes mayores de 65 años y pacientes que vivían en áreas rurales. la supervivencia de cinco años es mayor en las mujeres que en los hombres. En este estudio, el 64,9% de los pacientes con cáncer de vejiga (18). Del tercio de los pacientes a los que inicialmente se les diagnosticó enfermedad músculo-invasiva, el estándar de atención es la cistectomía radical versus la terapia trimodal.

Existen algunos factores socio demográficos asociados a una mayor o menor supervivencia, si bien la prevalencia de carcinoma vesical es más alta en los hombres blancos, parece haber peor pronóstico entre las mujeres y los de raza negra. El género femenino parece también augurar un mal pronóstico Williams et al. descubrieron que las mujeres tenían más probabilidades de someterse a cistectomía radical que los hombres para todas las etapas de carcinoma de vejiga músculo-invasivo. Las mujeres presentaban enfermedad musculo invasiva con más frecuencia que los hombres además, de que las tasas de recurrencia también son más altas en las mujeres después de ajustar las características clinicopatológicas, además de que también tienen tasas más altas de variantes de carcinoma no uroteliales que los hombres, que se sabe que tienen peores pronósticos; sin embargo, aún no se ha determinado una explicación clara de esta tendencia.

Los pacientes de raza negra también tienen menor sobrevida en muchas de las revisiones sistemáticas. Los fumadores activos y también pasivos tienen altos índices de enfermedad avanzada, afección ganglionar y por lo tanto una mayor tendencia a la recurrencia y peor pronóstico en la sobrevida además en la respuesta a la terapia neoadyuvante (19). Igualmente, si se analizan las características clinicopatológicas de acuerdo a las variantes histológicas según Pranjal A et al. en

su estudio encontró una prevalencia de 3.58% de carcinoma escamoso puro de vejiga, 87.81% con carcinoma urotelial y 8.61% de casos con histología urotelial y diferenciación escamosa. Entre los pacientes con carcinoma escamoso la mayoría eran de raza negra y en mayor proporción eran mujeres (20)

Según Jue JS et al. los factores predictores de un mal pronóstico en aquellos pacientes con variantes histológicas de carcinoma de vejiga además incluyen la edad avanzada, el estadio, y el carcinoma urotelial variante micropapilar tiene mayor tendencia a la positividad ganglionar y en los márgenes después de una cistectomía radical comparado con en urotelial convencional. También de acuerdo a la edad, el carcinoma de células escamosas se presenta en pacientes más jóvenes y según Matulay J. et al. el carcinoma epidermoide se asocia con un estadio T significativamente más alto en el momento del diagnóstico, con invasión muscular presente en el 70 % en comparación con solo el 19 % para el carcinoma urotelial. No hay una explicación clara de por qué el carcinoma de células escamosas exhibe un fenotipo más agresivo pero la búsqueda de la información genética puede ayudar a arrojar a la luz la razón porque probablemente exista una diferencia genética subyacente de este raro subtipo que vale la pena explorar a nivel molecular. (21, 22)

Finalmente, los estudios son contradictorios; ya que, en algunas literaturas el hallazgo de una variante histológica predice un mal pronóstico y en otras no influyen en el pronóstico. Es importante conocer la incidencia de las variantes histológicas ya que su presencia puede guiar las decisiones en el manejo, tratamiento y consecuentemente cambiar el pronóstico en los pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de vejiga es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Existen numerosos estudios sobre la prevalencia, pronóstico y tratamiento de esta neoplasia; sin embargo, en su mayoría tratan el subtipo histológico más frecuente (carcinoma urotelial convencional). En algunas publicaciones se ha observado que la presencia de las variantes histológicas es un factor de mal pronóstico y conlleva a una menor supervivencia en los pacientes y en otros estudios los resultados sobre el impacto de las variantes histológicas en la supervivencia son inconsistentes ya que no encuentran diferencias en la supervivencia entre aquellos pacientes con carcinoma urotelial convencional y los que presentan variantes morfológicas.

3. JUSTIFICACIÓN

La literatura internacional presenta discrepancias significativas con respecto al impacto que tienen las variantes morfológicas del carcinoma de vejiga en el pronóstico y supervivencia. Además, hay que tomar en cuenta que existen escasos datos en México donde se evalúan las características morfológicas de estas variantes y su implicación.

Es trascendental conocer la relación entre el hallazgo de una variante histológica y su repercusión en el pronóstico ya que podría implicar el uso de determinados algoritmos en el tratamiento e impactar en la supervivencia de los pacientes.

4. HIPÓTESIS

El hallazgo de una variante histológica de carcinoma de vejiga se relaciona a una menor supervivencia en comparación con aquellos pacientes con carcinoma urotelial convencional puro.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la prevalencia de las variantes histológicas del carcinoma de vejiga y su impacto en la supervivencia de los pacientes del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Objetivos específicos:

1. Seleccionar casos con diagnóstico de carcinoma de vejiga.
2. Revisar el tipo de variante histológica al que corresponde.
3. Revisar el expediente de los pacientes
4. Establecer la prevalencia de los carcinomas de vejiga y sus variantes histológicas.
5. Determinar las tasas de recurrencia en los pacientes con variantes histológicas de carcinoma de vejiga.
6. Definir las tasas de supervivencia de los pacientes con variables histológicas de carcinoma de vejiga y de carcinomas de vejiga convencionales.
7. Comparar la supervivencia de los pacientes con variables histológicas de carcinoma de vejiga y de carcinomas de vejiga convencionales.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

6.2 Población

La población del presente estudio se constituyó mediante la revisión de expedientes médicos, base de datos y material de patología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo 2002-2022 con diagnóstico de tumores epiteliales malignos de vejiga.

Entre el 2002- 2022 se realizaron en total 54 cistectomías, de las cuales 49 fueron radicales y 5 fueron parciales. De los 54 casos, se descartaron 14 casos debido a que 5 especímenes correspondían a carcinoma uroteliales no invasores, otros 5 casos eran secundarios a metástasis de primarios fuera del tracto urinario, 2 más correspondían a neoplasias de origen mesenquimal, 1 de ellos a una lesión benigna (papiloma invertido) y finalmente, 1 caso no presentaba material en el departamento de patología.

6.3 Tamaño de la muestra

El diseño metodológico de este protocolo no requirió tamaño de muestra pues se tomaron todos los casos completos de manera consecutiva del año 2002 al 2022.

6.4 Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Casos de pacientes con diagnóstico de neoplasias epiteliales primarias malignas de vejiga infiltrantes.
- Especímenes producto de cistectomía radical y parcial
- Ambos sexos
- Cualquier edad

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de neoplasias primarias de vejiga de origen no epitelial.
- Neoplasias metastásicas a vejiga
- Neoplasias epiteliales no infiltrantes
- Especímenes producto de resección transuretral.
- Especímenes producto de biopsia incisional
- Casos que no cuenten con el material en el archivo de patología
- Casos que cuenten con el expediente clínico
- Casos con expediente incompleto.

6.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	unidad de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa Discontinua	Años	No aplica
Sexo	Fenotipo de la persona	Cualitativa nominal	Hombre/Mujer	0: masculino 1: femenino
Tipo histológico	Fenotipo histológico del tumor	Cualitativa nominal	Carcinoma urotelial convencional puro/ variante histológica/ carcinoma no urotelial	0: carcinoma urotelial convencional 1: variante histológica de carcinoma urotelial 2: carcinoma no urotelial
Recurrencia	Reaparición de la enfermedad en un intervalo de tiempo	Cualitativa nominal	Presente/ausente	No aplica
Supervivencia	Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento.	Cuantitativa Discontinua	meses	No aplica
Tratamiento adyuvante	Terapia adicional administrado posterior a la cirugía.	Cualitativa nominal	Presente/ausente	No aplica

6.6 Procedimiento

Se seleccionaron todos los casos de cistectomías radicales y parciales con diagnóstico de neoplasias malignas de vejiga de los últimos 20 años (54 casos).

Se revisaron los cortes histológicos de cada caso y se verificaron los hallazgos para la categorización de las neoplasias usando la quinta edición de la clasificación de la OMS de Tumores de Vejiga, la revisión morfológica fué corroborada por el patólogo tutor acreditado por el Consejo Mexicano de Patólogos. En total la población de estudio quedó conformada por 40 casos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

Se revisaron los expedientes clínicos de los casos para obtener datos como el tratamiento realizado posterior al diagnóstico, recurrencia de la neoplasia y conocer el desenlace final ya sea curación o fallecimiento del paciente. Por motivo de depuración de historiales clínicos por parte del departamento de archivo institucional, solamente se mantuvieron a disposición las fichas clínicas de los pacientes a partir del 2019.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para ello se dividieron los casos en 3 grupos: carcinoma urotelial convencional puro invasor, variantes histológicas de carcinoma urotelial y carcinoma no urotelial, de los cuales se determinaron las variantes sociodemográficas que pueden influir en el pronóstico de aquellos pacientes con variantes histológicas uroteliales y no uroteliales en comparación con el convencional. Además, se analizaron otras variantes histológicas como el estadio patológico T y N de los carcinomas y el estado de los bordes de disección quirúrgica los cuales influyen en el pronóstico a largo plazo.

Se realizaron las conclusiones pertinentes, discusión y se definieron nuevas líneas de investigación y aplicación.

6.7. Análisis estadístico

La información se recolectó en una base de datos electrónica diseñada específicamente para este estudio en el programa de Excel y posteriormente fue codificada en el paquete estadístico SPSS v.24. Se reportaron medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable acorde al tipo de la misma,

frecuencias y porcentajes de cada variable. Se utilizaron tablas simples y de doble entrada, además de gráficos para presentar la información analizada.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se considera un estudio sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud, al realizar el análisis de laminillas de casos con diagnóstico ya emitido. No se conoce la identidad de los pacientes y el resultado de este estudio se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

8. RESULTADOS

Entre el 2002- 2022 se realizaron en total 54 cistectomías, de las cuales 49 fueron radicales y 5 fueron parciales.

De los 54 casos, se descartaron 14 casos debido a que 5 especímenes correspondían a carcinoma uroteliales no invasores, otros 5 casos eran secundarios a metástasis de primarios fuera del tracto urinario, 2 más correspondían a neoplasias de origen mesenquimal, 1 de ellos a una lesión benigna (papiloma invertido) y finalmente, 1 caso no presentaba material en el departamento de patología.

Tabla 1. Tipos histológicos de las neoplasias primarias epiteliales invasoras de vejiga

Tipos histológicos	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma urotelial convencional	23	57.5
Variantes del carcinoma urotelial	7	17.5
Carcinomas no uroteliales	10	25.0
Total	40	100.0

Se examinaron 40 casos en total de neoplasias primarias epiteliales invasoras de vejiga de los cuales 30 casos correspondieron a carcinoma urotelial, 23 de ellos con histología convencional (57.5%) y 7 casos (17.5%) de variantes histológicas. Los 10 casos restantes correspondieron a carcinoma primarios no uroteliales (25%). (Ver tabla 1).

Tabla 2. Tipos de variantes histológicas del carcinoma urotelial

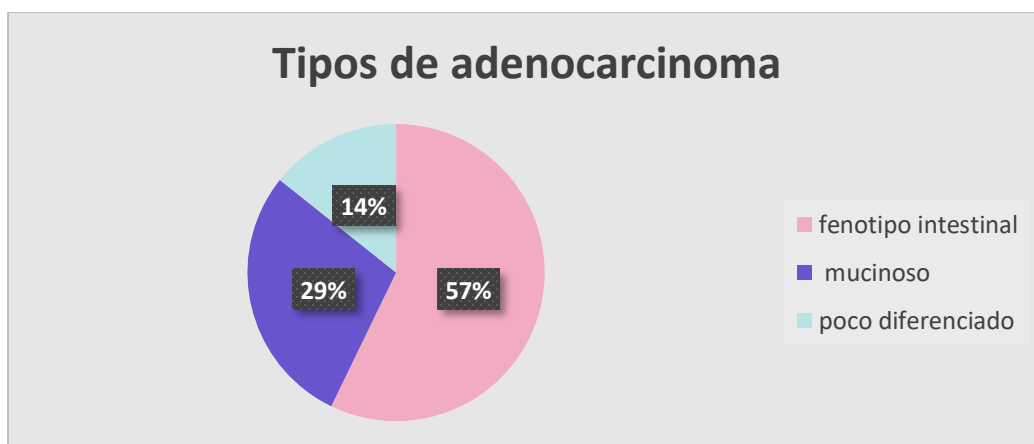
	Frecuencia	Porcentaje
Diferenciación escamosa	3	42.9
Sarcomatoide	2	28.6
Plasmocitoide	2	28.6
Total	7	100.0

En la tabla 2 se puede observar que la variante histológica más frecuentemente hallada fué el carcinoma urotelial con diferenciación escamosa en el 42.9% de los casos (n=3), seguido por la variante sarcomatoide que estuvo presente en el 28.6% de los especímenes (n=2) al igual que la variante plasmocitoide que correspondió al 28.6% de los casos.

Tabla 3. Carcinomas no uroteliales

Tipos	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma vesical	7	70.0
Carcinoma epidermoide vesical	3	30.0
Total	10	100.0

Gráfico 1.



Los carcinomas no uroteliales hallados en los cortes histológicos analizados correspondieron al 25% del total, incluso fueron más frecuentes que el grupo de variantes histológicas del carcinoma urotelial, de éstos el 70% de las neoplasias correspondieron a adenocarcinoma (n=7) como se identifica en la tabla 3. De los casos de adenocarcinoma: 4 tuvieron fenotipo intestinal moderadamente diferenciados, 2 casos de adenocarcinoma mucinoso y 1 caso poco diferenciado (Ver gráfico 1). El 30% restante analizados fueron carcinomas epidermoides puros (n=3), de éstos 1 caso bien diferenciado y 2 casos moderadamente diferenciados.

Tabla 4. Grupos de edad por tipo histológico

Edad	Carcinoma urotelial convencional	Variantes del carcinoma urotelial	Carcinoma no urotelial	Total
20-30	0	0	1	1
31-40	1	0	2	3
41-50	6	0	3	9
51-60	7	3	1	11
61-70	8	3	2	13
71-80	1	1	1	3
Total	23	7	10	40

La edad media en el grupo de estudio fue 55.67 años con una desviación estándar de 11.80, el grupo de edad con más frecuencia de carcinoma de vejiga fue entre 61-70 años (32.5%) y el 10% (n=4) de casos se presentaron en adultos jóvenes (20-40 años). A pesar de que el carcinoma urotelial convencional fue el más frecuente, se puede observar que en los individuos más jóvenes entre 20 a 40 años, los carcinomas no uroteliales (adenocarcinoma y carcinoma escamoso) fueron las neoplasias más frecuentes en este grupo. (Ver tabla 4)

Tabla 5. Variantes histológicas de acuerdo al sexo

		Carcinoma urotelial convencional	Variantes del carcinoma urotelial	Carcinoma no urotelial	Total
sexo	Hombre	21	6	4	31
	Mujer	2	1	6	9
Total		23	7	10	40

Como se puede apreciar en la tabla 5, en el grupo estudiado el 77.5% eran hombres (n=31) y el 22.5% mujeres (n=9), por lo tanto, el carcinoma vesical fue más frecuente en el sexo masculino. El tipo histológico predominante en los hombres fue el carcinoma urotelial convencional (52.5%) seguido de las variantes uroteliales (15%). En el grupo de mujeres se observó una frecuencia invertida los carcinomas no uroteliales fueron los que se presentaron de forma más frecuente (15%) y solamente en el 5% de ellas se registró carcinoma urotelial convencional.

Además, se analizaron otras características histológicas en cada variante que pueden influir en el pronóstico de los pacientes como estadio de la enfermedad, compromiso ganglionar y estado de los bordes quirúrgicos de los especímenes, los mismos que se observarán a continuación.

Tabla 6. Tipos histológicos y estadio patológico

		Estadio patológico T				Estadio patológico N				Total
		pT2a	pT2b	pT3a	pT4a	pN	pN0	pN1	pN2	
	Carcinoma urotelial convencional	15	3	4	1	0	21	0	2	23
	Variantes del carcinoma urotelial	1	3	2	1	0	5	1	1	7
	Carcinoma no urotelial	2	6	2	0	1	8	1	0	10
Total		18	12	8	2	1	34	2	3	40

En la tabla 6, se puede observar que los carcinomas uroteliales convencionales se asociaron de forma más frecuente a estadios patológicos más tempranos (pT2a), es decir que el 65.2% (n=15) de los carcinomas uroteliales convencionales invadían la capa muscular propia superficial, 13% (n=3) invadían hasta la parte profunda de la muscular de la vejiga (pT2b), 17.3% (n=4) invadían microscópicamente el tejido perivesical (pT3a) y solo el 4.3% (n=1) se extendían a órganos adyacentes (pT4a).

En cambio, en relación a las variantes del carcinoma urotelial en general el 42.8% (n=3) se presentaron en estadio pT2b. Analizando a más detalle las variantes: la variante urotelial con diferenciación escamosa se presentó en 1 caso con estadio pT3a, 1 en estadio pT2a y 1 en estadio pT2b; la sarcomatoide se presentó en estadios más tardíos con 1 caso pT3a y 1 caso en pT4a; finalmente, los 2 casos de la variante plasmocitoide se presentaron en estadio pT2b.

El 60% de los carcinomas no uroteliales se presentaron en estadio pT2b; de los casos correspondientes a adenocarcinomas, 6 se presentaron en estadio pT2, 1 en estadio pT3 y los 3 casos de carcinoma epidermoide en estadio pT2.

La mayoría de los casos no estuvieron asociados a metástasis ganglionares en el estudio, se determinó que el 12.5% (n=5) de los casos estudiados tuvieron compromiso ganglionar ya sea pN1 o pN2, dentro de este grupo el 7.5% de los casos estuvieron asociados tanto a las variantes uroteliales como las no uroteliales y solo el 5% estuvo asociado a el carcinoma urotelial convencional.

Tabla 7. Tipo histológico y su relación con bordes quirúrgicos

		Bordes quirúrgicos		Total
		Libres de neoplasia	Positivos para células neoplásicas	
Tipo histológico	Carcinoma urotelial convencional	23	0	23
	Variante del carcinoma urotelial	5	2	7
	Carcinoma no urotelial	9	1	10
Total		37	3	40

Hay que tomar en cuenta además la presencia de células neoplásicas en los bordes quirúrgicos, como un factor importante predictor, como se puede identificar en la tabla 7, en esta investigación la gran mayoría de especímenes tuvieron los bordes quirúrgicos libres de neoplasia (92.5%) y el 7.5% de los casos (n=3) en la revisión microscópica presentaron células neoplásicas en los bordes de disección quirúrgica y todos ellos correspondientes a carcinomas no uroteliales y a variantes del urotelial. El 100% de los especímenes con carcinomas uroteliales convencionales estuvieron libres de neoplasia.

De los 40 casos estudiados, 27 expedientes no fueron hallados, por lo tanto 13 historiales clínicos fueron recabados de los cuales 4 de los casos fueron sometidos a quimioterapia adyuvante y solo 1 de estos casos correspondía a carcinoma urotelial con diferenciación escamosa y los 3 restantes a histología convencional. Además, hubo 1 solo caso de recurrencia a los 12 meses en un paciente con carcinoma urotelial convencional con estadio pT4a con invasión a glándula prostática.

Con respecto a el tiempo de sobrevida sin enfermedad 9 de los 13 pacientes tuvieron una sobrevida media de 60 meses, con un mínimo de 5 meses. Finalmente, de los casos analizados 4 pacientes fallecieron hasta la fecha, uno de ellos inmediatamente posterior a la cirugía (cistoprostatectomía) y 3 por complicaciones secundarias a la neoplasia.

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio el 57.5% de los casos estudiados correspondieron a carcinoma urotelial convencional o puro, el 17.5% correspondieron a variantes histológicas y el 25% restante correspondió a carcinoma primarios no uroteliales, los resultados son similares aunque con tasas algo menores a la literatura internacional en la cual aproximadamente entre el 80-90% de los carcinoma uroteliales son puros y el 10-20% están representados por las variantes histológicas y no uroteliales ^(1, 24) . Por lo tanto, el carcinoma urotelial convencional o puro es el tipo histológico predominante o más frecuente. Al comparar las tasas de frecuencia de las variantes del carcinoma urotelial en nuestro estudio se identificaron tres tipos histológicos, el carcinoma urotelial con diferenciación escamosa, sarcomatoide y plasmocitoide, siendo la variante con diferenciación escamosa la más frecuente hasta en el 42.9% resultados similares a los de Moschini M, et al. en cuyo estudio la diferenciación escamosa fue el subtipo histológico predominante (10.2%), seguido de la micropapilar (8.3%), la variante sarcomatoide fue la menos común (0.9%) y no reportaron casos de la plasmocitoide ⁽⁵⁾, al igual que Krasnow R, et al. que demostró que las variantes con diferenciación escamosa (76%), seguida de la sarcomatoide (12%), son los hallazgos más frecuentes ⁽⁶⁾ ;sin embargo, al igual que en el Moschini M, tampoco hallaron casos de variante plasmocitoide, en cambio en la presente estudio la variante plasmocitoide estuvo presente en la misma frecuencia que la sarcomatoide (28.6%), demostrando que aunque esta variante sea un hallazgo histológico muy raro en nuestro medio es prevalente.

Según otras investigaciones los carcinomas no uroteliales grupo conformado por el carcinoma epidermoide y adenocarcinoma puros más frecuentemente, son un grupo menos común llegando a presentarse en el 3% y 2% de todos los tumores primarios de vejiga respectivamente ^(1,2,3) concordando con Praniel A, et al. quienes tuvieron una prevalencia de 3.58% de carcinoma escamoso puro⁽²⁰⁾, a diferencia del presente estudio en el cual se determinó que el adenocarcinoma fue el más común con una tasa elevada hasta del 70% y a pesar de ser el segundo más frecuente el carcinoma escamoso puro registró una prevalencia del 30% aún más alta que los estudios ya mencionados. También, cabe señalar que dentro de los subtipos de

adenocarcinoma, el mucinoso estuvo prevalente con un porcentaje nada despreciable del 29%, siendo este una neoplasia primaria de vejiga aún más rara de encontrar y hay que tomar en cuenta que por lo general suele presentarse en estadíos T2 o T3 al momento del diagnóstico y en una serie retrospectiva en Egipto los pacientes con esta variante tuvieron una mayor supervivencia cuando fueron sometidos a cistectomía seguida de radioterapia ⁽²⁷⁾, es decir, que puede llegar a ser una variante que amerita un manejo más agresivo cuando se diagnostica.

La edad de diagnóstico de carcinoma de vejiga suele ser de 65-70 años ⁽³⁾, la edad media de presentación de este tipo de neoplasia fue de 55 años y el grupo de edad más afectado fue entre los 61- 70 años coincidiendo con la literatura; sin embargo, el 10% de los casos de carcinomas se presentó en el grupo de edad más joven (20-40 años) y en este grupo las neoplasias más frecuentes fueron los de tipo no urotelial, a diferencia de la mayoría de estudios en los cuales las edades de presentación para este tipo de carcinomas está entre los 50 -60 años para el adenocarcinoma y 70-80 años para el epidermoide ^(22, 27, 28); sin embargo, en un estudio realizado por Jue J et al. el carcinoma epidermoide se presentó en pacientes más jóvenes ⁽²¹⁾.

El carcinoma de vejiga es más común en los hombres ⁽³⁾, en esta investigación de igual forma el 77.5% de los pacientes con carcinoma de vejiga eran de sexo masculino y el tipo histológico predominante en ellos fue el urotelial convencional, seguido por las variantes histológicas; por lo contrario, en el grupo de mujeres los carcinomas no uroteliales fueron los más prevalentes (15%), seguido de el urotelial convencional, a diferencia de otros estudios, como en el de Deuker M et al. en el cual los hombres presentaron mayores porcentajes de carcinoma escamoso y adenocarcinoma que las mujeres ⁽²⁸⁾.

El estadio patológico es una variante de gran importancia que influye en el pronóstico y tratamiento de los pacientes, según Matulay J et al. el carcinoma epidermoide se asocia a un estadio T más alto al momento del diagnóstico en comparación con el urotelial convencional con una invasión muscular hasta en el 70% de los casos ⁽²²⁾, al igual que los adenocarcinomas que suelen presentarse en

estadios T2-T3 y en otros estudios incluso se presentaron en estadios T3-4 hasta en el 61.4% de los casos por lo cual algunos autores enfatizaron la necesidad de considerar cistectomías tempranas cuando se diagnostican estos tipos histológicos. (13,14, 26, 27, 28). Igualmente, las variantes uroteliales también suelen tener alto índices de invasión muscular, extensión extravesical ⁽²³⁾, es así que según Almassi N et al. los especímenes con histología sarcomatoide tienen un estadio T más alto por lo tanto más probabilidades de recibir quimioterapia neoadyuvante ⁽²⁵⁾ y la variante plasmocitoide sigue el mismo lineamiento, según Li Q et al. los pacientes con esta variante tienen más probabilidades de recibir quimioterapia neoadyuvante, tienden a tener un estadio pT3/pT4 más alto y tienen más probabilidades de ganglios linfáticos positivos que los pacientes con carcinoma urotelial puro (30% frente a 20%), al igual que los márgenes quirúrgicos positivos en esta variante fue 5 veces mayor en comparación al convencional ⁽²⁴⁾. Los resultados en nuestra investigación en parte fueron similares, al comparar, los carcinomas uroteliales convencionales (65.2%) se asociaron a estadios patológicos más tempranos (pT2a) y en un caso se extendía a órganos adyacentes (pT4a), la variante sarcomatoide resultó la que más frecuentemente se presentaba en estadios más tardíos entre pT3a y pT4a y el resto de variantes fueron de presentación más heterogénea entre pT2 a pT3. Además, el grupo de variantes uroteliales y no uroteliales estuvieron más asociados a metástasis ganglionares (7.5%) en comparación con el tipo convencional (5%). Finalmente, con respecto al compromiso de los bordes quirúrgicos de los especímenes; el 100% de los casos de carcinoma urotelial convencional estuvieron libres de neoplasia y los 3 casos (7.5%) con bordes positivos correspondían a las variantes histológicas, tomando en cuenta que es un factor predictor en la posterior recurrencia que suele asociarse a este tipo de neoplasias.

10. CONCLUSIONES

El carcinoma urotelial convencional o puro sigue siendo el más común de los tipos de carcinoma de vejiga; sin embargo, las variantes histológicas del carcinoma urotelial y las no uroteliales tuvieron tasas más altas de prevalencia que en la literatura internacional. La variante con diferenciación escamosa fue la más común y la plasmocitoide estuvo presente en un buen porcentaje de casos a pesar de tener muy bajas frecuencias de presentación en otras investigaciones.

Las variantes uroteliales y no uroteliales fueron diagnosticadas en grupos de edades más jóvenes (20-40 años), fueron más frecuentes en las mujeres y se presentaron en estadios más avanzados con mioinvasión profunda y estuvieron más asociados a metástasis ganglionares y a márgenes quirúrgicos positivos lo que podría influir en mayor recurrencia y mal pronóstico por la necesidad de una terapéutica más agresiva, por lo tanto, las variantes histológicas conllevan importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. El diagnóstico preciso permite la estratificación del riesgo, determina el pronóstico y orienta las decisiones de tratamiento, en particular cuando el tratamiento de la variante histológica puede diferir del carcinoma urotelial puro.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Komina S, Petrussevska G, Janevska V, Jovanovic R, Zdravkovski P, Saidi S, et al. Effect of bladder cancer variant histology on survival outcome in patients treated with radical cystectomy: A single-centre experience. *Urol Ann. Epub.* 2021; 13(3):288-295.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2016
4. Moschini M, Dell'Oglio P, Luciano' R, Gandaglia G, Soria F, Mattei A, et al. Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *Urol Oncol.* 2017;35(6):335-341.
5. Krasnow RE, Drumm M, Roberts HJ, Niemierko A, Wu CL, Wu S, et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol.* 2017;72(1):54-60.
6. Takemoto K, Teishima J, Kohada Y, Ikeda K, Nagamatsu H, Goriki A, et al. The Impact of Histological Variant on Oncological Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. *Anticancer Res.* 2020;40(8):4787-4793.
7. Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, Quhal F, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Variant Histology in Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated with Radical Cystectomy. *J Urol.* 2020;204(6):1129-1140.
8. Miyake M, Nishimura N, Lida K, Fujii T, Nishikawa R, Teraoka S et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment for T1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer with divergent differentiation or variant morphologies. *Cancers (Basel)* 2021, 26:13.
9. Lopez A, Blanca A, Cimadamore A, Montironi R, Luque RJ, Volavšek M, et al. T1 bladder carcinoma with variant histology: pathological features and clinical significance. *Virchows Arch. Epub* 2022;480(5):989-998.

10. Warrick JI. Clinical Significance of Histologic Variants of Bladder Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(10):1268-1274.
11. Zahoor H, Elson P, Stephenson A, Haber G-P, Kaouk J, Fergany A, et al. Patient characteristics, treatment patterns and prognostic factors in squamous cell bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(2):e437–42.
12. Izard JP, Siemens DR, Mackillop WJ, Wei X, Leveridge MJ, Berman DM, et al. Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study. *Urol Oncol*. 2015;33(10): 425.e7-13.
13. Klaile Y, Schlack K, Boegemann M, Steinestel J, Schrader AJ, Krabbe L-M. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease? *Transl Androl Urol*. 2016;5(5):692-701.
14. Chen C, Hu L, Chen Y, Hou J. The prognostic value of histological subtype in patients with metastatic bladder cancer. *Oncotarget*. 2017;8(17):28408-28417.
15. Saouli A, Karmouni T, El Khader K, Koutani A, Andaloussi AIA. Histology of variants of urothelial carcinoma of the bladder: a Moroccan series of 39 cases. *Afr J Urol* . 2021; 27 (1): 1-6.
16. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2(6):625-642.
17. Epailard N, Parent P, Lorient Y, Lavaud P, Vera E, Martinez N, et al. Treatments Outcomes in Histological Variants and Non-Urothelial Bladder Cancer: Results of a Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021; 11:671969.
18. Amiri M, Heshmatollah S, Esmailnasab, N, Khoubi J, Ghaderi, E, Roshani, D. Survival rate of patients with bladder cancer and its related factors in Kurdistan Province (2013–2018): a population-based study. *BMC Urology*. 2020; 20 (1).

19. Yip W, Cacciamani G, Bhanvadia S. Disparities in bladder cancer outcomes based on key sociodemographic characteristics. *Current Urology Reports*. 2020; 21(6).
20. Agrawal P, Rostom M, Alam R, Florissi I, Biles M, Rodriguez K, et al. Clinicopathologic and survival after cystectomy outcomes in squamous cell carcinoma of the bladder. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2023; 05 (19).
21. Jue JS, Koru-Sengul T, Moore KJ, Miao F, Alameddine M, Nahar B, et al. Sociodemographic and survival disparities for histologic variants of bladder cancer. *Can J Urol*. 2018; 25(1).
22. Matulay J, Woldu S, Lim A, Narayan V, Li G, Kamat A, et al. The impact of squamous histology on survival in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology*. 2019; 37(6).
23. Lobo N, Shariat S, Guo C, Fernandez M, Kassouf W, Choudhury A, et al. What is the significance of variant histology in urothelial carcinoma? *European Urology Focus*. 2020; 6(4), 653–663.
24. Li Q, Assel M, Benfante N, Pietzak E, Herr H, Donat M, et al. The impact of plasmacytoid variant histology on the survival of patients with urothelial carcinoma of bladder after radical cystectomy. *European Urology Focus*, 2019; 5(1), 104–108.
25. Almassi N, Vertosick E, Sjoberg D, Wong N, Huang C, Pietzak E, et al. Pathological and oncological outcomes in patients with sarcomatoid differentiation undergoing cystectomy. *BJU International*, 2022; 129(4), 463–469.
26. Brown J, Narayan V, Joshi S, Harik L, Jani A, Bilen M. Challenges and opportunities in the management of non-urothelial bladder cancers. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2023; 34(100663).
27. Vijayakumar V, Natesan G, Sudhakar M, Prakasam U, Seeralan V, Kaliyaperumal M, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the bladder: Case report and review of literature. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 2020; 11(S1), 44–47.
28. Deuker M, Martin T, Stolzenbach F, Rosiello G, Collà C, Nocera L, et al. Bladder cancer: A comparison between non-urothelial variant histology and urothelial

carcinoma across all stages and treatment modalities. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2021; 19(1), 60-68.e1.

12. ANEXOS

ANEXO N° 1

Hoja de recolección de datos.

Número de caso			
No. Biopsia	ECU	Sexo	Edad
Diagnóstico histopatológico		Tipo histológico	
Tratamiento adyuvante		Tipo de terapia adyuvante	
si	no		
Recurrencia de enfermedad		Tiempo de recurrencia	
si	no		
Sobrevida sin enfermedad		Tiempo de sobrevida	
si	no		
Fallecimiento		Causa de muerte	
si	no	Asociada al carcinoma	Otra causa

ANEXO N° 2
Imagen 1

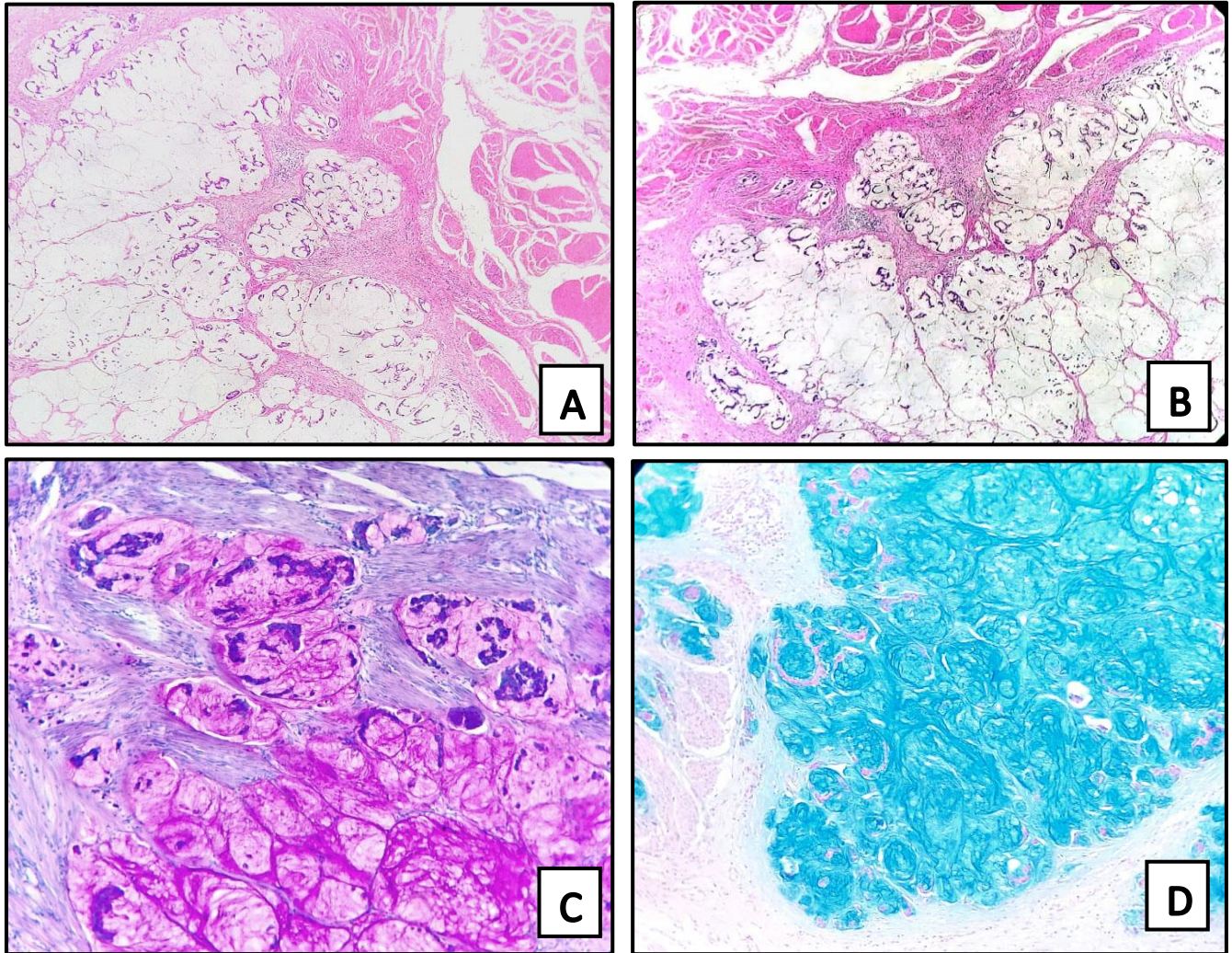


Imagen 1: a) y b) Adenocarcinoma mucinoso invadiendo la capa muscular; c) Tinción de PAS; d) tinción de Azul alciano.

Imagen 2

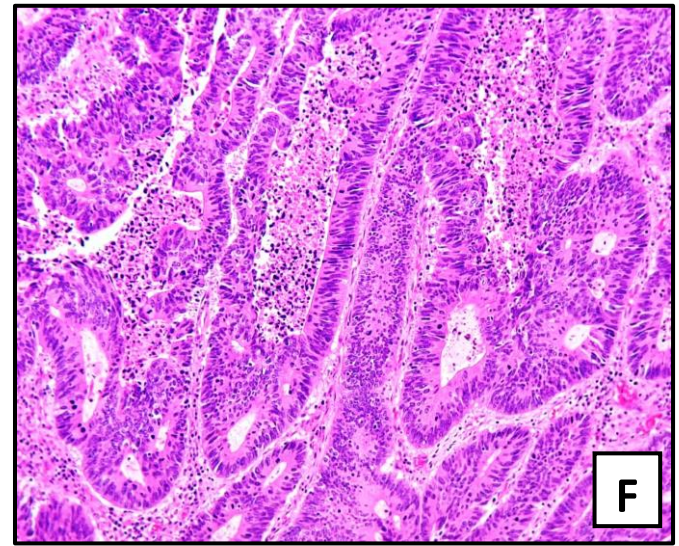
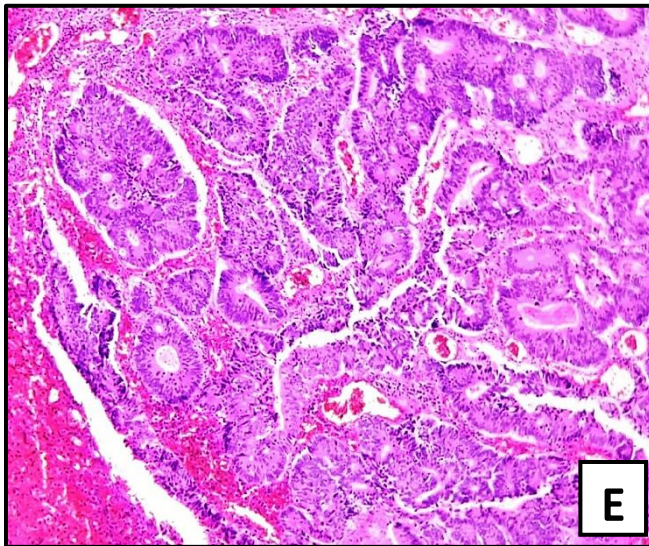


Imagen 2: e) y f), Adenocarcinoma con fenotipo intestinal.

Imagen 3

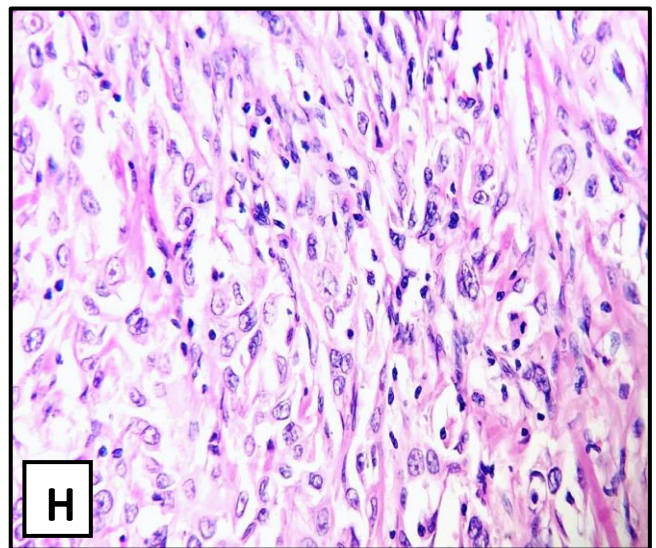
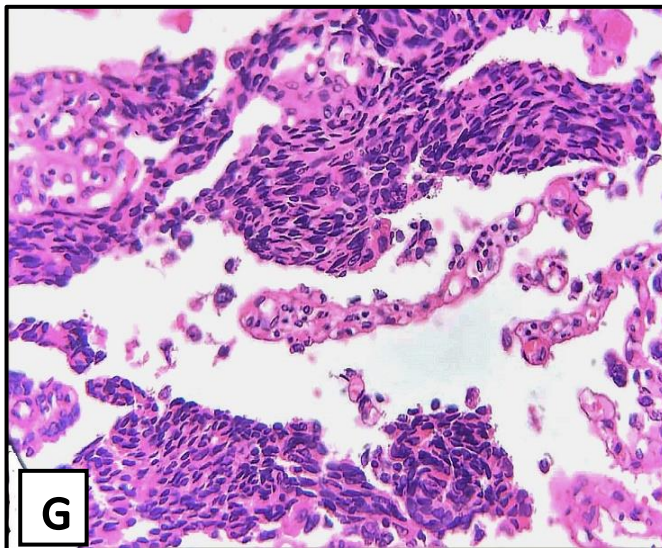


Imagen 3: g) y h) Carcinoma urotelial variante sarcomatoide.

Imagen 4

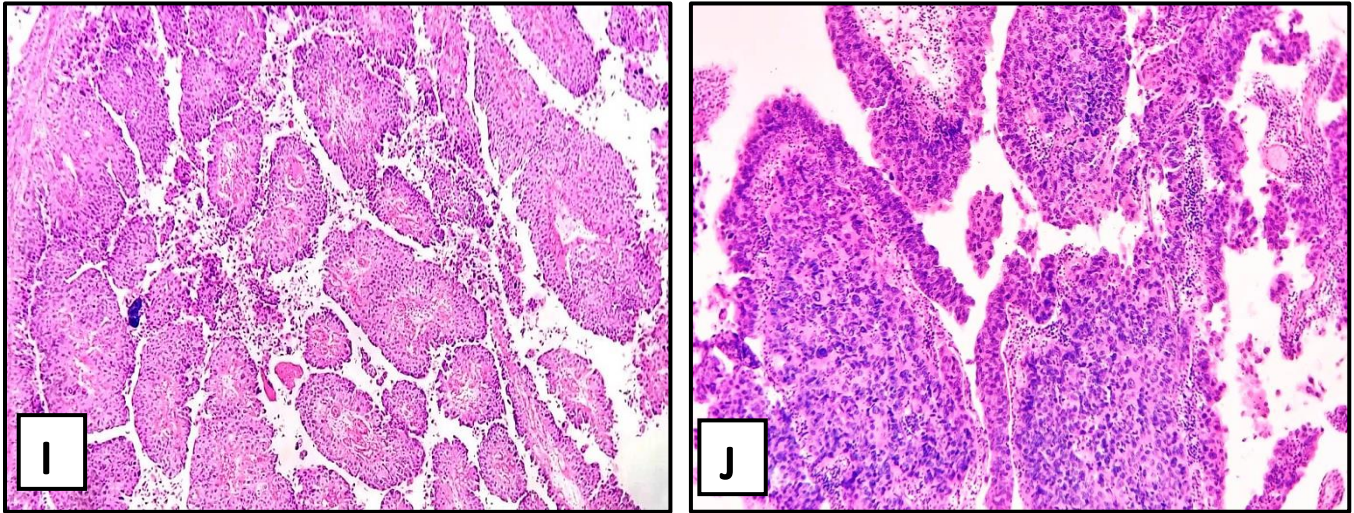


Imagen 4: Carcinoma urotelial convencional; i) y j) patrón papilar y atipia de alto grado.