



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFICACIA DE LA TERAPIA INTRAVESICAL CON MITOMICINA C EN
PACIENTES CON CARCINOMA UROTELIAL SUPERFICIAL DE VEJIGA
POSTERIOR A RESECCIÓN TRANSURETRAL DE TUMOR VESICAL.**

PRESENTA

DR. GONZALO EDUARDO MONROY BOLAÑOS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
UROLOGÍA**

ASESOR DE TESIS

DR. RAFAEL FRANCISCO VELÁZQUEZ MACÍAS



NÚMERO DE REGISTRO: 235.2014

México, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. GUILBALDO PATIÑO
CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. MARTIN LANDA SOLER
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE UROLOGÍA

DR. RAFAEL FRANCISCO VELÁZQUEZ MACÍAS
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCION: El cáncer de vejiga representa el segundo cáncer urológico más frecuente después del de próstata.¹ En 75-85% de los pacientes con cáncer de vejiga la enfermedad está confinada a la mucosa (estadio Ta, Cis) o submucosa (estadio T1). El 75% es no musculo invasivo, 20% musculo invasivo y 5% metastásico. La forma de presentación clínica más común del cáncer de vejiga es *Hematuria macroscópica indolora*: es el síntoma más común del cáncer de vejiga. El tratamiento estandarizado para los tumores vesicales superficiales es la resección transuretral con la instilación intravesical de inmunoterapia o quimioterapia. **OBJETIVO:** Investigar la eficacia de Mitomicina C posterior a resección transuretral de tumor vesical superficial, así como identificar los factores de riesgo asociados con recidiva tumoral. **MATERIAL Y METODOS:** Se realizo un estudio analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal en pacientes con cáncer de vejiga superficial el Servicio de Urología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos atendidos de 2000 a 2013, sometidos a resección transuretral de tumor vesical en quienes se aplico terapia intravesical con Mitomicina C. Se incluyeron 28 pacientes, que se agruparon en dos grupos, G1 sin recidiva tumoral (20 pacientes) y G2 con recidiva tumoral (8 pacientes). El valor de *p* utilizado fue menor a 0.05, así como *t* de student, chi cuadrada y coeficiente de correlación de Spearman. **RESULTADOS:** La edad promedio del G1 fue 67.7 años y 66.8 años, para mujeres y hombres, respectivamente; en el G2 fue 66 años y 62.8 años, no habiendo diferencia estadística El seguimiento de los pacientes del G1 fue 41.4 meses y del G2 fue 43.8 meses. En G1 predomino el sexo masculino con 60%, en el G2 fue más frecuente el sexo femenino (62.25%) no hay diferencia estadística significativa en los dos grupos. El tiempo promedio de aparición de la recidiva fue a los 10.3 meses en promedio. En G1 mejoraron los síntomas tras el tratamiento descrito, a pesar de no haber una diferencia estadísticamente significativa con excepción de la disuria, ardor uretral y polaquiuria que lograron una mejoría clínica con significancia estadística. En el G2 se observo disminución de hematuria, urgencia, nocturia y dolor suprapubico, se mantuvieron sin cambios la disuria, ardor uretral y polaquiuria y aumento el tenesmo vesical sin ser estadísticamente significativo. En relación con la recidiva tumoral dio como resultado una asociación positiva entre la hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria post tratamiento; también resultó una asociación positiva entre el dolor suprapubico pre tratamiento y el estadio tumoral. Los efectos colaterales de la Mitomicina c se encontraron en 15 pacientes (53.6%), el más frecuente fue la infección de vías urinarias seguida de la estenosis uretral. **CONCLUSIONES:** La Mitomicina C mejora la sintomatología asociada con el tumor vesical independientemente de la recidiva. La recidiva tumoral apareció en promedio a los 10.3 meses. La hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria post tratamiento; el dolor suprapubico pre tratamiento y el estadio tumoral tienen una asociación con el desarrollo de la recidiva. La Mitomicina C fue bien tolerada, los efectos colaterales más frecuentes fueron infección de vías urinarias, estenosis uretral y fiebre.

Palabras Clave: cáncer de vejiga, Mitomicina C, quimioterapia intravesical.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bladder cancer is the second most frequent urological cancer after prostate one¹. Worldwide it represents the 3.3% of all tumors (4.7% in men and 1.6% in women)⁴. In about 75- 85% of the total patients with this type of cancer, the illness is confined to the mucosa (Ta, Cis stage) or the submucosa (T1 stage); 75% is non muscle invasive, 20% is muscle invasive and 5% is metastatic¹⁵. The most common clinical presentation of bladder cancer is like *macroscopic painless hematuria*: it appears in 70% of the times⁴. The standardized treatment for superficial bladder tumors is the transurethral resection with intravesical installation of immunotherapy or chemotherapy. **OBJECTIVE:** To investigate the efficacy of Mitomycin C after the transurethral resection of superficial bladder tumor and also to identify the risk factors associated with tumor recurrence. **MATERIAL AND METHODS:** An analytical, observational, retrospective and longitudinal study was conducted in patients with superficial bladder cancer in the Urology Department of the Regional Hospital Adolfo López Mateos, seen from 2000 to 2013, who underwent transurethral resection of bladder tumor, treated with intravesical Mitomycin C therapy. There were 28 patients included, which were grouped into two groups: G1 without tumor recurrence (20 patients) and G2 with tumor recurrence (8 patients). The p value used was < 0.05 as well as Student t, chi square and Spearman correlation coefficient. **RESULTS:** G1's mean age was 67.7 and 66.8 years, for women and men respectively; G2 was 66 and 62.8 years, with no statistical difference. The follow up for patients in the G1 was of 41.4 months and 43.8 months for G2. In G1 men predominated with 60%, in G2: women with 62.25%, without statistically significant sex difference in the two groups. The time for the onset of the recurrence was a mean of 10.3 months. In G1 symptoms were improved after the utilization of the treatment described, despite there is no statistically significant difference except for dysuria, urethral burning and polaquiuria that achieved clinical improvement with statistical significance. In G2, decreased hamaturia, urgency, nocturia and suprapubic pain was observed; dysuria, urethral burning and polaquiuria remained unchanged and urinary urgency increased but not with statistical significance. With regard to tumor recurrence, there was a positive association between hematuria, dysuria, urethral burning and polaquiuria after treatment; also proved a positive association between the pretreatment suprapubic pain and the tumor stage. The side effects of Mitomycin C were found in 15 patients (53.6%), the most common was urinary tract infection followed by urethral stenosis. **CONCLUSIONS:** Mitomycin C improves the symptomatology associated with bladder tumor regardless recurrence. Tumor recurrence

appeared at a mean of 10.3 months. Hematuria, dysuria, urethral burning and polaquiuria after treatment; pretreatment suprapubic pain and tumor stage have an association with the development of recurrence. Mitomycin C was well tolerated; the most frequent side effects were urinary tract infection, urethral stenosis and fever.

AGRADECIMIENTOS

El Ser Humano es un ser dinámico por naturaleza, posee la capacidad de aprender, innovar, decidir y emprender...

Esto, me incita a, en estas líneas, agradecer a todos esos seres humanos presentes en mi camino que fueron guía, motivación, apoyo e impulso para la realización de este trabajo y su colaboración activa en mi formación como especialista en Urología, que hoy demuestro que, el gusto, la dedicación, pasión y entrega por la profesión, nos engrandece como seres intelectuales y da plenitud día a día.

A mi madre y hermanas, a mis amigos y compañeros de generación, a mis maestros, a mis pacientes y a ti...por todas esas horas llenas de aprendizaje, fortaleza, inspiración y comprensión, teniendo siempre palabras reconfortantes en cada uno de los momentos difíciles pero también en cada uno de mis logros.

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract	5
Agradecimientos	7
Antecedentes	9
Epidemiología	9
Características Anatómicas	10
Factores de riesgo	11
Fisiopatología	15
Histopatología	16
Lesiones pre malignas	40
Sistemas de clasificación	49
Cuadro clínico	55
Diagnostico	56
Tratamiento	58
Definición del problema	66
Hipótesis	66
Objetivos generales	66
Objetivos específicos	66
Justificación	66
Material y Métodos	67
Resultados	69
Discusión	73
Conclusiones	75
Bibliografía	76

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGIA

Los tumores malignos representan aproximadamente 13% de las defunciones mundiales, 7.9 millones de muertes por año, de las cuales más del 72% se registran en países de ingresos bajos y medios.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que entre 2007 y 2030, aumentará 45% la mortalidad por cáncer a nivel mundial, pues estima que pasara de 7.9 a 11.5 millones de defunciones por año, resultado del crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población; además, estima que durante el mismo periodo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11.3 a 15.5 millones.²

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año se suman más de 128,000 casos de mexicanos. Desde el 2008, es la principal causa de muerte en el mundo. En México, el 60% de los casos son detectados en etapas avanzadas.³

El cáncer de vejiga representa el segundo cáncer urológico más frecuente después del de próstata.¹ A nivel mundial representa el 3,3% de todos los tumores (el 4,7% en hombres y el 1,6% en mujeres).⁴ La incidencia mundial es de 73 510 nuevos casos en 2012. La prevalencia del cáncer de vejiga por sexo es en hombres el cuarto tipo de cáncer más común, y en mujeres el decimo segundo más común. La mortalidad descrita para el sexo masculino es la novena causa de muerte (3% de muertes entre todos los canceres) y 1,5% de muertes entre todos los tipos de cáncer en mujeres.⁵

El 65% de los casos se registran en países desarrollados, sobre todo en el sur de Europa y Norteamérica, ligados a la alta proporción de fumadores entre la población masculina. Aunque la mayor incidencia local se produce en el norte de África, concretamente en Egipto, donde un parásito, el "Schistosoma haematobium" es el causante de un gran número de casos.⁴

El cáncer de vejiga principalmente ocurre en las personas de edad avanzada. Alrededor de nueve de 10 personas con este cáncer tienen más de 55 años de edad. La edad promedio al momento de realizarse el diagnóstico es de 73 años.

Los hombres son alrededor de tres a cuatro veces más propensos a padecer cáncer de vejiga en el transcurso de la vida que las mujeres. En general, la probabilidad de que los hombres padezcan

este cáncer durante el transcurso de sus vidas es de alrededor de 1 en 26. Para las mujeres, la probabilidad es de alrededor de 1 en

El cáncer de vejiga se diagnostica con una frecuencia de casi el doble en las personas blancas en comparación con las personas de raza negra.⁶

En cuanto a su distribución geográfica, se presenta más en EUA (incluido Hawái) que en Japón y Finlandia. En Europa se informa la mayor incidencia en el norte, sur y occidente, menor en Europa oriental. En África, mayormente en el norte (Egipto).⁵

En 75-85% de los pacientes con cáncer de vejiga la enfermedad está confinada a la mucosa (estadio Ta, Cis) o submucosa (estadio T1). El 75% es no musculo invasivo, 20% musculo invasivo y 5% metastasico.⁷

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2003 se presentaron 2,272 casos de cáncer de vejiga que representaron 2.06% de las neoplasias en general, la distribución por genero fue: 1,630 (4.27%) en varones, y en mujeres 642 (0.89%). En cuanto a mortalidad se presentan 668 defunciones (1.11%) con una tasa de 0.6 x 100,000 habitantes, en varones fueron 441 casos (1.5%) con una tasa de 0.9 x 100,000 habitantes y en mujeres, 227 casos (0.74%) con una tasa de 0 por 100,000 habitantes. Setenta por ciento de los casos se presenta como tumores superficiales (enfermedad confinada a la mucosa [estadio Ta, CIS] o submucosa [estadio T1]), de estos del 50 al 70% van a recurrir y del 10 al 20% van a progresar a enfermedad invasiva de la muscular propia.⁸

CARACTERISTICAS ANATOMICAS

La vía urinaria está formada por los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra. Estas estructuras están revestidas de urotelio o de células transicionales, desde la pelvis renal hasta la uretra proximal. Se puede presentar un carcinoma de células de transición (también conocido como carcinoma urotelial) en cualquier parte a lo largo de estas vías.

En condiciones normales, la vejiga, la parte inferior de los riñones (pelvis renal), los uréteres y la uretra proximal están revestidos con una membrana mucosa especializada conocida como epitelio de transición (también llamado urotelio). La mayoría de los cánceres que se forman en la vejiga, la pelvis renal, los uréteres y la uretra proximal son carcinomas de células de transición (también llamados carcinomas uroteliales) que se derivan del epitelio de transición.¹²

La mucosa del tracto urinario está compuesta por un epitelio estratificado con un promedio de 7-8 capas de células especializadas conectadas a una membrana basal. El grosor de la mucosa vesical varía dependiendo del estado de la misma. Cuando está distendida, solo hay escasas capas de células uroteliales, cuando está desocupada presenta un epitelio grueso estratificado.

Las células de las capas profundas son pequeñas con un único núcleo. Las células superficiales son más grandes y con frecuencia multinucleadas con 2 a 55 núcleos. Cada célula superficial cubre dos o más células basales. Por esta razón son llamadas células sombrilla. El urotelio de la vejiga normal puede mostrar múltiples invaginaciones epiteliales llamadas nidos de von Brunn. Estos pueden estar recubiertos de células columnares secretoras de moco en vez de urotelio.

Por debajo de la mucosa, se encuentra una capa submucosa bien desarrollada, la cual está formada en su mayor parte de tejido conjuntivo y elástico. Por fuera de la submucosa se encuentran fibras musculares con diversa distribución según el sitio anatómico, y la capa adventicia más externa, se compone de tejido conjuntivo fibroso.¹³

FACTORES DE RIESGO

Se tienen bien definidos los diversos factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de vejiga. La predisposición genética tiene una influencia significativa en la incidencia y un impacto en la susceptibilidad de otros factores de riesgo. Los familiares de segundo y tercer grado tienen mayor riesgo que los de primero. 8% se relaciona con historia familiar.⁹ En algunos casos, estos familiares pudieron haber estado todos expuestos al mismo químico que causa cáncer. Además pueden cambios en algunos genes (como GST y NAT) que causan que sus organismos sean lentos en descomponer ciertas toxinas, lo que pudieran provocar que sean más propensos a padecer cáncer de vejiga.

Un pequeño número de personas heredan un síndrome genético que aumenta su riesgo de cáncer de vejiga. Por ejemplo:

1. Una mutación del gen de retinoblastoma (RB1) puede causar cáncer de ojo en infantes, y también aumentar el riesgo de cáncer de vejiga.
2. La enfermedad de Cowden, causada por mutaciones en un gen llamado PTEN, está asociado principalmente con cánceres de mama y tiroides. Las personas con esta enfermedad también tienen un mayor riesgo de cáncer de vejiga.
3. El síndrome de Lynch (también conocido como cáncer colorrectal hereditario no poliposo o HNPCC, por sus siglas en inglés), se asocia principalmente con el cáncer de colon y de

endometrio. Las personas con este síndrome también tienen un riesgo aumentado de cáncer de vejiga, así como cánceres de los uréteres.⁶

Un 70-75% de los casos de cáncer de vejiga se pueden atribuir al consumo de tabaco, este, es el principal factor de riesgo documentado.⁴ La incidencia de cáncer es tres a cuatro veces mayor en los fumadores respecto a los no fumadores. Se relaciona con el número de cigarrillos, duración del tabaquismo y grado de inhalación. La incidencia en ex fumadores disminuye a la basal después de 20 años. El tabaco contiene aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, que son excretados vía renal (4-aminobifenilo, N-acetiltransferasa 1 polimorfa, naftilamina y cafeína) y CO₂.⁵ Los mecanismos fisiopatológicos de toxicidad atribuibles al CO son:

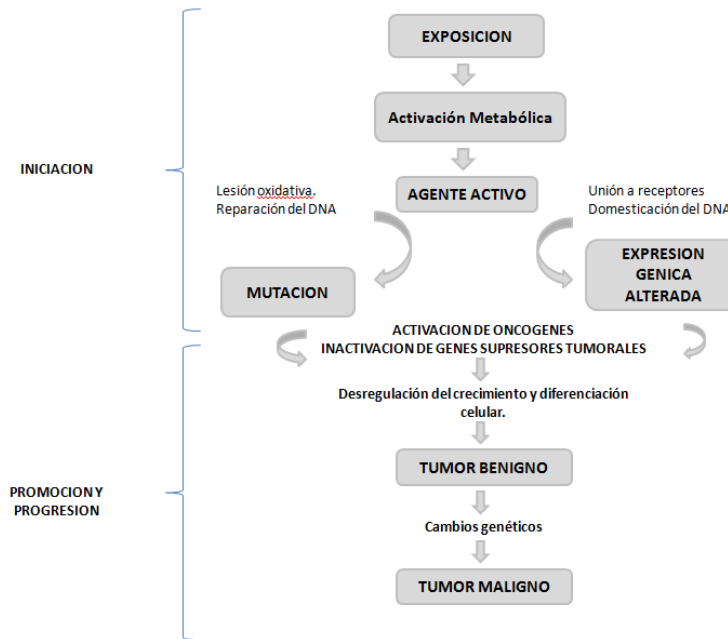
1. Alteración de la actividad mitocondrial y de la fosforilación oxidativa,
2. Formación de radicales libres en la fase de reoxigenación,
3. Degradación de ácidos grasos,
4. Desmielinización reversible del sistema nervioso central.

Entre los carcinógenos más potentes aislados del humo están los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y las nitrosaminas. Son sustancias que se activan metabólicamente (intervienen sobre las monooxigenasas microsomales), formando carcinógenos definitivos. Las N-nitrosaminas se forman durante la elaboración del tabaco; son también procarcinógenos, y necesitan activación metabólica, interviniendo el sistema P-450 microsomal, produciendo un carcinógeno definitivo (alquildiazonio). También las aminas aromáticas usan el sistema P-450 para su activación hepática. La b-naftilamina se activa por la acción de la glucuronidasa urinaria. Un derivado de los HAP bien estudiado es el benzopireno. En algunos tejidos, por la acción de isoenzimas P-450 y epóxido hidrolasas, se transforma en metabolitos reactivos que tienden a unirse covalentemente a zonas nucleófilas del ADN formando aductos. Si estos aductos no se reparan convenientemente mediante mecanismos de defensa del organismo, puede llevar a que en la duplicación del ADN se produzcan errores de copia, dando lugar a mutaciones puntuales que se transmitan a la descendencia celular.¹⁰

Cuando los fumadores inhalan el humo, algunos de los carcinógenos que contiene el humo del tabaco los absorben los pulmones, y de allí llegan a la sangre. En la sangre, los riñones los filtran y se concentran en la orina. Estos químicos en la orina pueden dañar al urotelio del tracto urinario superior y de la vejiga, lo que aumenta la probabilidad de cáncer.⁶

El segundo factor de riesgo conocido son las exposiciones ocupacionales (sobre todo a aminas aromáticas, como es el caso de los trabajadores que están en contacto con derivados del petróleo, tintes, pinturas, metal, cueros, o bien mineros y conductores) hasta en un 20%.⁴

Mecanismo de carcinogénesis química ¹¹



Otro factor de riesgo conocido es la infección crónica por el “Schistosoma haematobium” (propia del norte de África), que se relaciona con cáncer de células escamosas. La esquistosomiasis es una enfermedad parasitaria crónica causada por duelas sanguíneas (trematodos) del género Schistosoma. Al menos 230 millones de personas necesitan tratamiento cada año. Hay constancia de la transmisión de esta enfermedad en 77 países, pero el mayor riesgo de infección se concentra en 52 países. Las personas se infectan cuando las formas larvares del parásito, liberadas por caracoles de agua dulce, penetran en la piel durante el contacto con aguas infestadas.

En el interior del organismo, las larvas se convierten en esquistosomas adultos, que viven en los vasos sanguíneos, donde las hembras ponen sus huevos. Algunos de esos huevos salen del organismo con las heces o la orina y continúan el ciclo vital del parásito. Otros quedan atrapados en los tejidos corporales, donde causan una reacción inmunitaria y un daño progresivo de los órganos.

La esquistosomiasis es prevalente en las regiones tropicales y subtropicales, especialmente en las comunidades pobre sin acceso a agua de bebida salubre ni a saneamiento adecuado. Se estima

que al menos un 90% de las personas que necesitan tratamiento contra la esquistosomiasis viven en África.

Hay dos formas principales de esquistosomiasis (intestinal y urogenital), causadas por las cinco grandes especies de duelas sanguíneas.

ESPECIES DE PARASITOS Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA

	ESPECIES	DISTRIBUCION GEOGRAFICA
Esquistosomiasis intestinal	Schistosoma mansoni	África, Oriente Medio, Caribe, Brasil, Suriname, Venezuela
	Schistosoma japonicum	China, Filipinas, Indonesia
	Schistosoma mekongi	Varios distritos de Cambodia y la Republica Democrática Popular Lao.
	Schistosoma intercalatum y su congénere S. guineansis	Zonas de plusvalía de África central.
Esquistosomiasis urogenital	Schistosoma haematobium	África, Oriente Medio

El signo clásico de la esquistosomiasis urogenital es la hematuria (sangre en la orina). En los casos avanzados son frecuentes la fibrosis de la vejiga y los uréteres, así como las lesiones renales. El cáncer de la vejiga es otra posible complicación tardía. Las mujeres con esquistosomiasis urogenital pueden presentar lesiones genitales, hemorragias vaginales, dispareunia y nódulos vulvares. En el hombre puede ocasionar trastornos de la vesícula seminal, la próstata y otros órganos. La enfermedad también pueden tener otras consecuencias tardías irreversibles, tales como la infertilidad.

El prazicuantel es el único tratamiento disponible contra todas las formas de esquistosomiasis. Es eficaz, seguro y de bajo costo. Aunque puede haber re infección tras el tratamiento, el riesgo de padecer enfermedad grave disminuye, e incluso se revierte cuando el tratamiento se inicia en la infancia.

El prazicuantel se ha utilizado con éxito durante los últimos 20 años para controlar la esquistosomiasis en Arabia Saudita, el Brasil, Camboya, China, Egipto y Marruecos. Posteriormente, algunos países han conseguido interrumpir la transmisión de la esquistosomiasis.¹⁴

Las infecciones crónicas del tracto urinario, se asocian a mayor riesgo por catéteres o litiasis. 2 a 10% de individuos parapléjicos con catéter permanente desarrollan cáncer de vejiga (células escamosas) y más del 50% tienen cáncer musculo invasor.⁵

También el uso de algunos medicamentos fenacetina (el riesgo aumenta con el consumo de 5 a 15 kg en 10 años) o ciclofosfamida podría estar implicado en el origen de un cáncer vesical.⁷

No hay datos concluyentes sobre otros factores de riesgo, como el cloro añadido al agua de bebida o el café. La exposición a radiación ionizante se relaciona con incremento del riesgo.⁴

FISIOPATOLOGIA

Aún no se sabe exactamente cuáles son las causas de la mayoría de los cánceres de vejiga. Algunos genes tienen instrucciones para controlar cuándo las células crecen y se dividen en nuevas células. Los genes que ayudan a las células a crecer y a dividirse o que causan que vivan por más tiempo de lo que deberían se conocen como oncogenes. Los genes que desaceleran la división celular o que causan que las células mueran en el momento oportuno se llaman genes supresores de tumores. El cáncer puede ser causado por cambios en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores. Por lo general, se requieren varios cambios genéticos diferentes para que una célula se torne cancerosa.

Algunas personas heredan cambios (mutaciones) del ADN de sus padres, lo cual incrementa el riesgo de ciertos cánceres. Sin embargo, el cáncer de vejiga no tiende a darse en familias, y no se cree que las mutaciones genéticas hereditarias sean una causa principal de esta enfermedad.

Los cambios del ADN que se relacionan con el cáncer de vejiga generalmente surgen durante la vida de una persona, en vez de heredarse antes del nacimiento. Las mutaciones adquiridas del ADN pueden ser resultado de la exposición a sustancias químicas que causan cáncer o a radiación.

Sin embargo, en algunos casos, los cambios genéticos pudieran ser simplemente eventos aleatorios que algunas veces ocurren en el interior de una célula, sin que haya una causa externa.

Los cambios genéticos que causan cáncer de vejiga no son los mismos en todos los casos. Se cree que los cambios adquiridos en ciertos genes, como por ejemplo en los genes supresores de tumores TP53 o RB1 y en los oncogenes FGFR y RAS, son importantes en la aparición de algunos cánceres de vejiga. Los cambios en estos genes y en otros similares también pueden causar una mayor probabilidad de que algunos cánceres de vejiga puedan crecer e invadir más rápidamente que otros. Las investigaciones en este campo están orientadas a crear pruebas que puedan detectar el cáncer de vejiga en una etapa temprana, mediante el reconocimiento de los cambios en el ADN.

Los cánceres de vejiga a menudo no son el resultado de mutaciones hereditarias en oncogenes o genes supresores de tumores, pero algunas personas parecen heredar una capacidad reducida para desintoxicar (descomponer) ciertos tipos de sustancias químicas que producen cáncer. Estas personas son más sensibles a los efectos del humo del tabaco y a ciertos químicos industriales causantes de cáncer.⁶

HISTOPATOLOGIA

PATRONES DE CRECIMIENTO

- **PAPILAR:** es la forma más frecuente de presentación (70%), tienen buen pronóstico.
- **SEIL SOLIDO O NODULAR INFILTRANTE:** se presenta en el 10% y suele tener mal pronóstico.
- **MIXTO:** con caracteres papilares y sólidos a la vez, representa aproximadamente el 20% de las presentaciones del cáncer de vejiga.
- **PLANO:** in situ, no papilar, no infiltrante, limitado a la mucosa.⁷

CLASIFICACION HISTOLOGICA:

Más del 90 % de los tumores del urotelio se originan en la vejiga, 8% en la pelvis renal y el 2% restante en el uréter y uretra. El carcinoma urotelial (células transicionales) es el subtipo histológico más común. Los otros subtipos histológicos los constituyen:

1. Tumores de células escamosas o carcinoma epidermoide.
2. Adenocarcinomas
3. Tumores de células pequeñas.

Los tumores uroteliales pueden tener un componente histológico mixto tales como urotelial y escamoso, adenocarcinoma, micro papilar, sarcomatoide y todos ellos deben ser tratados como cáncer de urotelio.¹⁵

Los tumores vesicales inusuales podemos definirlos como aquellos tumores que presentan un patrón morfológico diferente al transicional, aunque en algunos casos aparezcan asociadas áreas de carcinoma transicional (formas mixtas).

CARCINOMA EPIDERMOIDE O DE CELULAS ESCAMOSAS

El carcinoma epidermoide vesical o carcinoma de células escamosas es un tumor epitelial maligno constituido por células de diferenciación escamosa. Es una entidad rara dentro de las neoplasias vesicales con una proporción entre el 1,6% y el 6,7% de todos los tumores vesicales. En general la vejiga es el órgano de más raro asiento de los carcinomas epidermoides.

Presentan dificultades de clasificación anatómo-patológica y un comportamiento clínico diferente que determina una particular actitud terapéutica.

Clínica y radiológicamente son indistinguibles los carcinomas epidermoides de los carcinomas transicionales de vejiga, aunque la sobre infección por gérmenes gram-negativos es un hallazgo relativamente frecuente.

Existen algunos hechos que lo diferencian del carcinoma transicional. En primer lugar tiene una incidencia más elevada en mujeres, sobre todo entre la quinta y séptima década de la vida. En segundo lugar se asocia con las parasitosis vesicales. Por último, también se asocia con antecedentes de irritación vesical crónica, como son las infecciones urinarias, con la patología obstructiva del tracto urinario inferior y existe una mayor predisposición en la raza negra.

Inmunohistoquímicamente, no existen diferencias apreciables entre los carcinomas epidermoides vesicales y aquellos otros, también escamosos, de otras localizaciones.

Por otra parte, los carcinomas epidermoides se diferencian de los transicionales por el patrón de citoqueratinas de bajo peso molecular presentes en mayor cantidad en las células tumorales de este último, respecto al carcinoma epidermoide que contiene, principalmente, citoqueratinas de alto peso molecular y prequeratinas.

A pesar de la elevada incidencia de enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico, el potencial de diseminación es bajo.

El pronóstico es sombrío, ya que la supervivencia a los 2 años es del 12,5% y del 0% al 3,5% a los 5 años.¹⁶

ADENOCARCINOMA

El adenocarcinoma vesical es un tumor muy infrecuente representando tan sólo entre el 0,5 y el 2% de las neoformaciones vesicales. El adenocarcinoma vesical es un tumor caracterizado por su diagnóstico tardío, tratamiento agresivo y pronóstico sombrío.¹⁷

Se clasifican en:

1. **Primarios:** Se presentan en la base o la cúpula vesical. Son lesiones exofíticas. Generalmente por respuesta a irritación. Son productores de mucina. Mal pronóstico. Tratamiento: Cistectomía radical o parcial. Quimioterapia convencional (metotrexato, vincristina, adriamicina y cisplatino [MVAC]). Se puede utilizar radioterapia.
2. **Del uraco:** Extremadamente raros, se originan fuera de la vejiga y son adenocarcinomas. Muestran infiltración amplia y profunda de la pared vesical. Tratamiento: resección del uraco. Quimioterapia convencional (MVAC) poco útil. Se puede utilizar radioterapia.
3. **Metastásicos:** Son los más comunes. Provenientes de recto, estomago, endometrio, mama, ovario o próstata.¹⁸

Existen pocas series amplias publicadas no estando claramente estandarizados los criterios de actuación.

Es más frecuente en varones con una relación de 4.5 a 1, y en la quinta o sexta décadas de la vida, si bien los de origen uracal pueden aparecer en pacientes más jóvenes por su origen en tejidos embriológicos. Se ha descrito su asociación con antecedentes de extrofia vesical, esquistosomiasis e irritación vesical crónica (infecciones urinarias de repetición, sondaje de larga evolución, alto residuo postmiccional, litiasis).

La hematuria al igual que en los tumores uroteliales es el síntoma más frecuente (60-100%) acompañado de síndrome irritativo (25-80%)⁷. La micosuria es uno de los signos más característicos de la enfermedad³, aunque es poco frecuente.

La resección transuretral proporciona el diagnóstico definitivo. Tradicionalmente se ha descrito una mayor agresividad de este tipo de tumores en relación con los de origen urotelial, idea que se ha desechado creyéndose actualmente que los tumores de ambas estirpes en el mismo estadio tienen un pronóstico similar.

El crecimiento intramural del adenocarcinoma provoca una sintomatología más tardía lo que conduce a un diagnóstico en estadios más avanzados de la enfermedad que justifica el pronóstico

más sombrío de estos tumores. Así, los tumores uroteliales en el momento del diagnóstico se encuentran en estadios superficiales (Ta-T1) en un 75% de los casos mientras que esto sólo ocurre en el 5% de los adenocarcinomas. No existen criterios clínicos ni endoscópicos que permitan diferenciar los tumores vesicales de origen urotelial de los adenocarcinomas.

Por su localización se clasifican en uracales (30%) y no uracales (70%)^{11,12}. Los primeros se caracterizan por su localización en cúpula vesical, epicentro en el grosor de la pared vesical (no en la mucosa que debe estar intacta o ulcerada), ausencia de metaplasia intestinal o cistitis glandular, persistencia de restos uracales, presencia de masa suprapúbica y la no existencia de otro foco primario tumoral, siendo la estirpe anatomopatológica más frecuente el adenocarcinoma mucinoso.

Los no uracales se clasifican desde el punto de vista anatomopatológico en: mucinoso, entérico, de células en anillo, de células claras, mixtos y no específicas. Estos últimos son los más frecuentes y los de células en anillo los más agresivos.

La vía de diseminación más frecuente es la hematológica siendo los órganos más afectados:

- Pulmón (40%), hígado (37%), hueso (37%), y glándula adrenal (20%).

Se produce diseminación linfática en una tercera parte de los casos. En cuanto al tratamiento, la escasa frecuencia de la enfermedad y la ausencia de estudios amplios justifica la ausencia de pautas terapéuticas claramente establecidas. En general se acepta que la cistectomía radical con linfadenectomía es el tratamiento que proporciona mayor supervivencia (29% a los 5 años en tumores T2-T3).

En casos seleccionados, como en los tumores superficiales y los de pequeño tamaño, puede ser aceptable la resección transuretral como tratamiento único (70% de supervivencia a los 5 años en Ta-T1).

Los pacientes con tumores en pared vesical móvil, lejos de la base pueden beneficiarse de la cistectomía parcial evitando la morbilidad de la cistectomía radical con derivación (como en los tumores de uraco), si bien en ocasiones requieren cirugías muy agresivas con la exéresis de incluso parte de la pared abdominal anterior.

Moinzadeh et al. Describió un caso de diverticulectomía como tratamiento de esta enfermedad. El papel de otras terapias está por definir. La radioterapia no se acepta como tratamiento curativo ni adyuvante si bien algunos autores la utilizan en caso de recidiva. La quimioterapia se admite como tratamiento adyuvante pues existe un gran número de enfermos que estando la enfermedad local

controlada fallecen por metástasis. También está aceptado su uso como terapia de rescate en caso de recidivas, aunque aún está por valorar su efectividad. Existe gran heterogeneidad entre los agentes usados siendo 5-fluoracilo y cisplatino los más extendidos en la literatura.¹⁷

CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS

Menos del 1% de los cánceres de vejiga son carcinomas de células pequeñas, los cuales se originan en células que parecen células nerviosas, llamadas células neuroendocrinas. A menudo estos cánceres crecen rápidamente y típicamente necesitan ser tratados con quimioterapia como la que se usa para el carcinoma microcítico de pulmón.¹⁹

Puede ser puro o mixto. Tienen un marcaje inmunohistoquímico positivo para enolases, sinaptofisinas o cromograninas. El tratamiento primario de elección es la quimioterapia sistémica.²⁰

CARCINOMA UROTELIAL O DE CELULAS TRANSICIONALES (CCT)

Este tipo de cáncer es por mucho el cáncer de vejiga más común. Alrededor del 95% de los cánceres de vejiga son de este tipo. Las células de los carcinomas de células de transición se parecen a las células uroteliales que recubren el interior de la vejiga. Las células uroteliales también cubren otras partes del tracto urinario, tal como el revestimiento de los riñones (pelvis renal), los uréteres y la uretra. Por lo tanto, los cánceres de células transicionales también pueden ocurrir en estos lugares.

A menudo, los cánceres de vejiga se describen basándose en cuán lejos han invadido la pared de la vejiga:

1. Los cánceres de vejiga **no invasivos** aún permanecen en la capa interna de las células (el epitelio de transición), y no han crecido hacia las capas más profundas (muscular).
2. Los cánceres **invasivos** crecen hacia la lámina propia o incluso más profundamente hacia la capa muscular. Los cánceres invasivos tienen más probabilidad de dar metástasis y requieren tratamientos más agresivos.

Los carcinomas de células de transición también se dividen en dos subtipos, papilar y plano, basándose en cómo crecen:

1. Los carcinomas papilares son proyecciones delgadas de la superficie interna de la vejiga a manera de dedos que crecen hacia el centro hueco. A menudo, los tumores papilares crecen hacia el centro de la vejiga sin crecer hacia las capas más profundas de la vejiga.

2. Los carcinomas planos no crecen nunca hacia la parte hueca de la vejiga.¹⁹

CARCINOMA IN SITU (Cis)

El carcinoma in situ de la vejiga es un cáncer intraepitelial que puede afectar cualquier parte del urotelio y que, sin ser invasivo tiene potencial de invasividad y se asocia frecuentemente con Ca infiltrante o metastásico. Fue descrito por primera vez por Melicow y Lollowell en 1952.²⁴

Aparece como un foco aterciopelado de mucosa eritematosa. Limitado al urotelio. Casi siempre es multifocal. Puede ser asintomático o producir polaquiuria, urgencia y disuria. Aparece en 10 a 60% de tumores superficiales.

Presenta citología urinaria positiva en 80 a 90% de los pacientes con Cis. Entre 40 y 83% progresan a cáncer músculo invasivo. Se ven deleciones o mutaciones en el gen TP53. Se trata de un carcinoma de grado alto (anaplasico) confinado al urotelio, pero con una configuración plana no papilar. Es posible distinguir entre el Cis primario (sin tumores papilares previos o simultáneos) , el Cis secundario (con antecedentes de tumores papilares) y el Cis simultaneo (con presencia de tumores papilares).

La inmunoterapia intravesical con BCG es superior a la quimioterapia vesical para aumentar la tasa de remisión completa y el porcentaje general de pacientes que permanecen libres de tumor. La cistectomía radical temprana (en el momento del diagnostico) brinda una excelente sobrevida libre de enfermedad pero puede ser un tratamiento excesivo en 50% de los pacientes.⁷

OTROS CANCERES NO UROTELIALES DE VEJIGA

CARCINOSARCOMA (CS): Es una neoplasia extremadamente infrecuente, dado que representan menos del 0.5% de las neoplasias vesicales. Son tumores constituidos por dos componentes; uno formado por epitelio de características malignas (carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma) y otro de características sarcomatosas procedentes de derivados mesenquimatosos (condrosarcoma y osteosarcoma).

Ha sido descrito fundamentalmente en el tracto genital femenino, sobre todo en el útero, aunque también se han desarrollado en otras localizaciones como gastrointestinal, sistema hepatobiliar, cuello y cabeza, sistema respiratorio.

En los últimos 50 años han sido publicados en la literatura médica en lengua inglesa 3 unos 12 casos de CS de riñón, 10 de uréter (en alguno de los casos provocando obstrucción del mismo).

El carcinosarcoma vesical es una neoplasia de muy baja frecuencia de aparición. Por ello su historia natural y las formas de tratamiento no están claramente determinadas. Suelen ser tumores rápido crecimiento, invasivos y con tendencia a la recurrencia.

Aunque se atribuye a Shattock la descripción de esta patología, en 1887, fue Virchow quien propuso el término de carcinosarcoma. La Organización Mundial de la Salud los define como tumores compuestos por epitelio maligno y elementos mesenquimatosos en íntima unión.

Esta neoformación afecta principalmente a varones (1.7-4 hombres: 1 mujeres) en la edad media de la vida, aunque con un rango de edad amplio, desde los 21 a los 91 años, y una edad media de 66.4, lo que coincide con los tumores vesicales habituales.

Desde su descripción la histogénesis exacta de estas neoplasias ha permanecido enigmática e incluso actualmente continúa siendo uno de los temas controvertidos en patología tumoral. Macroscópicamente estos tumores aparecen como masas poliploides exofíticas con áreas de necrosis y ulceración, que crecen en la luz de vísceras huecas.

Hay acuerdo en lo que al componente epitelial se refiere. Así el más frecuente es el carcinoma transicional de alto grado (80%), seguido por el de células escamosas (32%), los de diferenciación adenomatoide (26%) y finalmente el carcinoma de células pequeñas (5%). En el 33% de las ocasiones se presentan dos o más componentes epiteliales.

En cuanto al componente mesodérmico o conjuntivo, existen diferencias en la literatura en cuanto a su distribución por frecuencia, siendo para algunos la más frecuente la diferenciación ósea con un 37%, y para otros la cartilaginosa (20-47%) siendo menos habitual los componentes rabdomiomatosos, fusiformes indiferenciados, etc.

Como se mencionó antes, la histogénesis del CS continúa teniendo puntos oscuros, habiendo existido desacuerdo respecto a su nomenclatura. De esta forma encontramos las teorías de:

1. **Colisión tumoral:** basado en la presencia de dos tumores malignos independientes que se invaden entre sí.
2. **Tumores originados en una misma célula indiferenciada (stem cell):** apoyado en la posibilidad de hallar inmunoreactividad para marcadores epiteliales como la cito queratina o antígeno de membrana epitelial (EMA) en las áreas mesenquimatosas, además de hallazgos ultra estructurales como desmosomas o tonofilamentos en las áreas sarcomatosas.

3. **Metaplasia** de elementos epiteliales malignos(carcinosarcoma) a elementos sarcomatoides en el estroma al encontrar tinción para queratina (AE1/AE3) no sólo en el componente epitelial sino también en el mesenquimatoso

Se han sugerido principalmente tres factores etiológicos relacionados con esta patología:

1. **Radiación:** está demostrada la asociación entre antecedentes de radioterapia y aparición del CS uterino. Esta relación no está confirmada en el CS vesical, aunque parece probable dada la existencia de tratamiento radioterápico previo en algunos de estos pacientes.
2. **Tabaco:** al igual que en los carcinomas de urotelio convencionales, parece ser también un factor etiológico en los CS. Por ello se ha estimado la posibilidad de que el CS y el CCT compartan factores favorecedores o inductores carcinogénicos, al haberse publicado casos de coexistencia de ambos en una misma vejiga.
3. **La ciclofosfamida:** administrada durante un periodo prolongado es también considerada como un factor etiológico.

La clínica del CS en localización vesical no difiere de la presentada por el habitual CCT: hematuria total con coágulos como sintomatología más frecuente, seguida de disuria e infección urinaria.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el examen convencional con hematoxilina-eosina, y en el estudio inmunohistoquímico. En casos necesarios se puede recurrir a la microscopía electrónica. En su análisis inmunohistoquímico las células epiteliales deben expresar citoqueratinas, que son filamentos proteicos característicos de células epiteliales, mientras que el componente mesenquimatoso debe expresar vimentina, desmina, HHF-35 (rabdiosarcoma), SMA o S100 (cartílago).

El diagnóstico por las pruebas de imagen no nos aporta rasgos diferenciales entre el CCT típico y el CS.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con sarcomas primarios, carcinomas primarios con metaplasia estromal, carcinomas con estroma pseudosarcomatoso, sarcomas asociados a hiperplasia pseudosarcomatosa, sarcomas asociados a hiperplasia pseudoepiteliomatosa y teratomas.

La diferencia fundamental entre el CCT y el CS es su pronóstico, infausto en la gran mayoría de las ocasiones en éste último, con 20% de supervivencia a los 5 años. De hecho, ya en el momento del diagnóstico la mayoría de los casos presentan estado avanzado (83% alguna serie). No obstante

se han descrito casos de supervivencia larga, incluso mayor de doce años, que no invalidan el diagnóstico.

La diseminación es mayoritariamente locorregional por vía linfática, y en menos ocasiones por vía hematológica.

Parece que la composición histológica del tumor no influye en el pronóstico, siendo el estadiaje el factor que más orienta. En general, siempre que sea posible, el tratamiento quirúrgico debe ser agresivo. Ni la radioterapia ni la quimioterapia sistémica parecen ser eficaces.

No obstante la protocolización del tratamiento no es fácil, debido tanto a la escasez de casos como a los pobres resultados independientemente de la terapia seguida. En la serie de BASCHINDSKY que revisa 78 casos bien documentados, en los que al 79% de los pacientes sólo se le realizó tratamiento quirúrgico, al 9% se les añadió radioterapia, al 3% se les añadió quimioterapia, y en un 3% ambas. Un 6% no recibió tratamiento.²⁵

CARCINOMA METASTASICO: De próstata, ovario, útero, colon, recto, pulmón mama, riñón, estomago, melanoma, linfoma, leucemia; 1 a 5% de los tumores vesicales.⁷

NEUROFIBROMA: Tumor benigno con origen de células de Schwann.⁷ La neurofibromatosis es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Se trata de un trastorno que afecta las células de Schwann y los fibroblastos de la vaina de los nervios. Fue descrita por primera vez en 1849, pero fue realmente von Recklinghausen quien la describió en detalle y en su honor se dió el nombre a la enfermedad. El gen de la neurofibromatosis está ubicado en el cromosoma 17.

La prevalencia de la enfermedad es 1 de cada 3000 nacimientos vivos, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 3:1 en todas las razas.

Puede afectar prácticamente cualquier órgano de la anatomía. Los neurofibromas del tracto genitourinario provienen generalmente de los nervios pélvicos, vesicales y del plexo prostático. La vejiga es el órgano más afectado del tracto urinario; la neurofibromatosis vesical puede presentarse como un proceso infiltrativo difuso o como un neurofibroma aislado.

La neurofibromatosis vesical es mas frecuente en niños y en adultos jóvenes y se manifiesta con síntomas de obstrucción del tracto urinario, incontinencia urinaria, irritabilidad vesical, dolor en flanco, hematuria o masa tumoral en la pared vesical. Los neurofibromas vesicales pueden identificarse con pruebas de imagen como la ecografía, urografía intravenosa (UIV), Tomografía Axial Computarizada (TAC), cistoscopia y biopsia, que constituyen las pruebas habituales que se

realizan para el estudio de afecciones vesicales; el diagnóstico definitivo es por anatomía patológica.

En la vejiga los neurofibromas se originan de los ganglios nerviosos de la pared vesical y se tiñen positivamente para la proteína S-100 y el colágeno de tipo IV con técnicas de inmunohistoquímica.

El tratamiento generalmente es conservador, a menos que se observe dilatación del tracto urinario superior, o la masa produzca pérdida importante del volumen vesical con síntomas discapacitantes. Se debe realizar seguimiento para detectar la posible transformación maligna del tumor hacia un neurofibrosarcoma, lo cual es muy poco frecuente.

La afectación vesical en el contexto de una neurofibromatosis es excepcional, solo existen reportados en la literatura alrededor de 60 casos.

El engrosamiento de la vejiga es el hallazgo más característico en los estudios de imagen, como se evidenció en la ecografía renal y en la TAC abdomino-pélvica de este caso, aunque también puede presentarse como tumores aislados que protruyen hacia la luz vesical. El engrosamiento de la pared vesical también puede estar presente en otras patologías como son el pseudotumor inflamatorio y el leiomioma, por lo que el diagnóstico final se realiza mediante el estudio anatómico-patológico, siendo necesario la utilización de técnicas de inmunohistoquímica para diferenciar adecuadamente las células.

El manejo de la neurofibromatosis vesical suele ser conservador, a menos que exista dilatación del tracto urinario superior o pérdida importante del volumen vesical que ocasione síntomas a los enfermos.

Es importante destacar que en estos casos hay que realizar seguimiento periódico de los enfermos ya que el crecimiento del tumor puede ser signo de transformación maligna, lo cual ocurre entre el 5% y el 10% de los casos; de éstos tumores, el 22% puede presentar metástasis.²⁶

FEOCROMOCITOMA: <1%, crece a partir de células paraganglionares. Los feocromocitomas son tumoraciones originadas de las células cromafin del sistema nervioso simpático.

Cuando se localizan en la medula suprarrenal son llamados feocromocitomas (corresponde 85-90%) El feocromocitoma vesical es una tumoración poco común y frecuente.

Como causa de hipertensión arterial corresponde aproximadamente a 0.1-0.5%.1 y a 0.01-0.06% de todos los tumores vesicales y a menos del 1% de todos los feocromocitomas. Su mayor incidencia es en la segunda década de la vida.

Su forma de presentación clínica es con hipertensión arterial paroxística posmiccional (ataque miccional).

En 1953 Zimmerman, Biron y MC Mahon fueron los primeros que publicaron 3 casos. En 1971 Leestma reporto 24 casos más. Das y col, en 1983 ya habían 100 casos. Ohl y col, en 1991 reportaron 168 casos.

Actualmente son menos de 200 casos reportados en la literatura mundial.

En 1974 Glenner, realizo una clasificación en base a la distribución anatómica, inervación y estructura microscópica de los paragangliomas o feocromocitomas extra adrenales. La cual lo divide en 4 grupos:

1. Tronco braquiocefalico.
2. Intravagal,
3. Simpático - aórtico.
4. Autónomo-visceral.

Teniendo una mayor frecuencia en cuanto a su localización la infra diafragmática y de estas:

1. Simpático aórtico superior (46%).
2. Simpático aórtico inferior (29%).
3. Torácica (10%).
4. Vesical (10%).
5. Otros sitios (<1%)

El 18%de los feocromocitomas son extra adrenales y de estos el 10% son vesicales. El 15% son malignos y el 83% son hormonalmente activos. 41% se localizan en el domo y sobre el piso vesical (trígono).

Las edades de presentación van desde los 10 hasta los 78 años con una media de 41 años.

Su distribución por sexo es de 1:1 (H: M) aunque algunos autores reportan 3:2.

La mayoría de estos tumores vesicales son solitarios, su tamaño varía entre 0.2-10 cm, con una media de 2 cm.

Son altamente vascularizados y encapsulados. La mayoría de las lesiones son submucosas o intramurales con un epitelio vesical intacto.

Embriológicamente derivan del neuroendodermo y más específicamente de los restos embriológicos de las células cromafin en el plexo simpático de la pared vesical.

Histológicamente todos los tumores presentan grupos de células redondas dispuestas en nidos, divididos por finos tabiques de tejido conectivo y tabiques vasculares, (células de Zellballen).

Las células tienen núcleo central y en algunas ocasiones en la periferia con cromatina fina y nucléolo visible. El citoplasma es abundante e intensamente eosinofilo.

En la microscopia electrónica se observan densos gránulos neurosecretores redondos con centro más electrodensos rodeado por un halo claro, miden en promedio 100 -400 nano micras de diámetro y contiene norepinefrina y epinefrina.

En las pruebas de inmunohistoquímica se tienen tales como: enolasa específica neuronal, cromogranina, S-100, las cuales son positivas en caso de tumores derivados de la cresta neural.

El síntoma más común que se presenta es la hipertensión arterial un 65-80% y tiene la peculiaridad de ser paroxística. La cual puede durar unos segundos o minutos y se asocia a llenado y/o vaciamiento vesical o la defecación.

Se presenta el llamado ataque miccional y caracterizado por hipertensión arterial paroxística y síntomas de descarga adrenérgica, tales como; sudoraciones, aprehensión, palpitaciones, rubor, visión borrosa, ansiedad, síncope y en ocasiones dolor precordial y epigástrico. La hematuria es indolora, intermitente y terminal, presentándose en un 50-65%, así como disuria y dolor suprapúbico en 9%.

Se ha asociado con neurofibromatosis (enfermedad de Von Recklinghausen) en tres casos con carcinoma de células transicionales, con carcinoma de células renales; no se ha relacionado con NEM (neoplasia endocrina múltiple).

Se llega al diagnóstico en base a la sospecha clínica, exploración física, en ocasiones se palpa tumoración a la exploración dígito rectal sobre todo cuando se localiza en el piso vesical.

Al realizar la exploración abdominal se puede encontrar una masa e inclusive se puede desencadenar una crisis hipertensiva por manipulación.

Por la determinación de catecolaminas séricas y sus metabolitos urinarios. Encontrándose la epinefrina y la norepinefrina séricas elevadas en un 76% y los metabolitos urinarios, tales como: metanefrinas, normetanefrinas y el ácido vainillilmandélico un 88% las dos primeras y un 71% la última.

Los estudios para clínicos con los que se cuenta para el diagnóstico son los siguientes:

La ecografía vesical, en la cual se observa una tumoración sólida redonda localizada en el domo vesical principalmente.

En la urografía excretora se observará un defecto de llenado, hidronefrosis si es que el meato ureteral es comprometido, aunque en ocasiones estos dos últimos no son concluyentes.

Se puede realizar una cistoscopia en un 80% de los pacientes en la cual se observará una tumoración exofítica en el domo o en el trigono vesical principalmente, aunque también se puede valorar el compromiso del meato ureteral.

La mucosa vesical está íntegra y por tal motivo la tumoración puede pasar inadvertida sobre todo porque estas lesiones son intramurales y si ocurre afectación en la mucosa vesical por lo regular presentará ulceraciones.

La tomografía axial computarizada (TAC) tiene una sensibilidad del 82% y en la cual se observará una tumoración sólida localizada en el domo vesical y permite determinar el tamaño, localización, extensión y orienta en cuanto a compromiso ganglionar a nivel de la aorta o de metástasis hepáticas.

La Imagen de resonancia magnética (RM) nos permite dar una localización, análisis del sitio y extensión de la tumoración más precisa que la tomografía. Teniendo la peculiaridad de no ser invasiva, escasa exposición a la radiación, buena caracterización de tejidos, clara demostración de la anatomía y relaciones entre el tumor y las estructuras vecinas. Por lo que es más sensible y específico que la tomografía. Observándose en T1 zonas hipointensas o isointensas y en T2 zonas hiperintensas.

El MIBG (metayodobencilguanidina). El advenimiento de la medicina nuclear permite utilizar un radiomarcador análogo de la guanetidina que es específicamente acumulado en el feocromocitoma

y en menor grado por otros tumores neuroendocrinos. Tiene una sensibilidad de 67- 100% y una especificidad de 96% para los feocromocitomas extra adrenales. Se hacen tomas a las 24-72 hrs para tener una mejor resolución anatómica. Este estudio tiene una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

Una vez detectado el feocromocitoma se debe de iniciar con tratamiento médico a base de bloqueadores alfa adrenérgicos del tipo de la fentolamina (regitina) IV-5 mg/dosis y principalmente la fenoxibenzamina (dibencilina) 20- 100 mg aunque la mayoría se maneja con 40-60 mg al día.

El tratamiento quirúrgico indicado es la cistectomía parcial aunque en algunas ocasiones se requiere además de reimplante ureteral o cistectomía total con derivación urinaria. Y en ocasiones de linfadenectomía pélvica alta en caso de compromiso ganglionar.

En estos casos, no está indicada la resección transuretral de vejiga, ya que estos tumores son intramurales y/o submucosos, además de ser muy vascularizados. No se erradica el tumor y solo se aconseja la biopsia transuretral para fines diagnósticos, además existen medios clínicos que orientan con mucha mayor fidelidad.

Existen otros tratamientos, tales como la radioterapia y la quimioterapia sistémica. Pero estos son limitados solo para el caso de recurrencia local o metástasis que no pueden ser tratados mediante resección quirúrgica.

Hay reportes beneficiosos de radioterapia en sitios de recurrencia en nódulos linfáticos metastásicos, así como alivio del dolor en caso de metástasis óseas a dosis de 4,000 rads.

La quimioterapia sistémica se ha utilizado con régimen de combinación de ciclofosfamida, vincristina y decarbazina con respuestas totales y parciales de 57%. La recurrencia local es de 0-7%. Por lo regular el feocromocitoma vesical es solitario y es el que tiene mejor pronóstico que el resto de los feocromocitomas extraadrenales.

El seguimiento en estos pacientes es con determinación de catecolaminas séricas y sus metabolitos urinarios 2 semanas después del acto quirúrgico, después de cada año y de por vida. Las metástasis se presentan a nivel de nódulos linfáticos regionales, hueso, hígado, pulmón. El seguimiento se realiza con tele de tórax, tomografía axial computada, y por lo regular con I MIBG ya que se ha visto que tiene mejor sensibilidad y especificidad para la determinación de recurrencia o de metástasis.²⁷

LINFOMA PRIMARIO: Los linfomas son tumores malignos que se originan en el tejido linfóide, localizado en los ganglios linfáticos y en los distintos órganos del ser humano. Los linfomas pueden ser primarios, cuando afectan en primer lugar a un órgano determinado; o secundarios, si esta afectación es por extensión de los primarios.

Los linfomas primarios de vejiga, se originan a partir del tejido linfóide asociado a mucosas.

La primera descripción de este tipo de tumores data de 1985, y fue realizada por Eve y Chaffey. Los linfomas vesicales son responsables del 0.2 % de los tumores primarios de vejiga y del 1.8 % de los secundarios .

Pueden clasificarse, desde el punto de vista clínico, en primarios (originados en la vejiga) y secundarios (el linfoma afecta a la vejiga en su proceso de diseminación por múltiples órganos).

Afectan fundamentalmente a mujeres mayores de 60 años de raza caucásica con una relación 3:1 sobre los hombres. Pueden asociarse en el 50 % de los casos a cistitis crónicas.

La forma de presentación y sus características radiológicas son indistinguibles de los tumores vesicales uroteliales, siendo necesarios para su diagnóstico muestras histopatológicas, y técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular. En el 77% de los casos, suelen cursar en forma de hematuria macroscópica de distinta intensidad, asociada a polaquiuria y disuria. En los linfomas vesicales primarios la forma de presentación de uropatía obstructiva es rara, ya que no suelen afectar a los orificios ureterales. En los linfomas secundarios de vejiga, esta forma de presentación es más frecuente (17.2 %); ocurre en estadios avanzados de la enfermedad, y puede darse por compresión extrínseca de la vía urinaria cuando se localiza a nivel de trigono, o bien por adenopatías localizadas a nivel de la pelvis menor.

El aspecto macroscópico de esta entidad muestra masas sólidas submucosas, multinodulares, raramente ulceradas. La histología más frecuentemente descrita es difusa, de células largas, y linfocítica pequeña, con inmuno-histoquímica compatible con estirpe B.

El tratamiento quirúrgico sólo está justificado para obtener una mayor seguridad en el diagnóstico histológico. Dado que el tumor es muy sensible a quimioterapia y radioterapia, la radioterapia externa, estaría indicada en el tumor localizado y órgano confinado, solo o adyuvante a la cirugía no agresiva; aunque la remisión clínica únicamente se consigue con un tratamiento con poli-quimioterapia. Actualmente se utiliza quimioterapia de tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), junto a anticuerpos antiCD20.

El pronóstico de los linfomas vesicales primarios es mejor que el de los secundarios de forma general, ya que se encuentran órgano confinados. La supervivencia es del 50 % a los 5 años.²⁸

ANGIOSARCOMA: Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son, en términos generales, tumores poco frecuentes que representan alrededor de un 1 % de todas las neoplasias. El angiosarcoma (ANG) supone un 2 % de todos los STB. Su pronóstico es pobre en general, con una supervivencia estimada de un 24 % a los 5 años. El desarrollo de un ANG primario vesical es extremadamente inusual. En la literatura médica hay reportados 16 casos. Con base en los datos publicados, se puede afirmar que los ANG vesicales tienen predilección por el sexo masculino (90 % de los casos reportados en varones), la radioterapia aparece como factor inductor en un 20-30 % de los pacientes y su supervivencia es pobre con menos del 50 % de los pacientes vivos al año del diagnóstico.

La edad media al diagnóstico parece estar entorno a los 55 años y la hematuria es la forma de presentación más frecuente. En la enfermedad avanzada diferentes regímenes de quimioterapia han sido testados (incluyendo taxanos y gemcitabina) con resultados variables. En el estudio IHQ destaca positividad para CD31, CD34 y vimentina.

Dada la baja incidencia de estas neoplasias, está aún pendiente una adecuada caracterización clínica, anatomopatológica y molecular, así como la definición de su mejor manejo terapéutico. Sin duda, estos tumores suponen un reto para el clínico. El manejo en un entorno multidisciplinar y en centros de vasta experiencia es clave para maximizar las posibilidades de beneficio del paciente.³¹

HEMANGIOMA: El hemangioma vesical es un tumor raro, benigno y de origen mesenquimal (a partir de células angioblásticas embrionarias). Se clasifica en cavernoso, capilar y arteriovenoso.

La hematuria macroscópica suele ser la manifestación clínica principal.

En el diagnóstico se han empleado diversas técnicas de imagen, desde la ecografía hasta la resonancia magnética, aunque el diagnóstico definitivo será histológico. Existen numerosas alternativas terapéuticas, siendo la resección transuretral una técnica muy útil en las lesiones de pequeño tamaño.

El hemangioma se puede presentar en cualquier parte del sistema genitourinario, siendo la vejiga la segunda localización en frecuencia, después del riñón. Se trata de una lesión benigna, de origen mesenquimal, poco frecuente, que representa aproximadamente el 0,6% de todos los tumores vesicales. Se han descrito poco más de cien casos en la literatura. El hemangioma se clasifica histológicamente en cavernoso, que es el más común, capilar y arteriovenoso.

Suelen ser lesiones únicas (66%), de pequeño tamaño (< 3 cm), localizadas generalmente en cúpula, pared posterior y trigono de la vejiga². Se origina en la submucosa, aunque puede extenderse a capas musculares hasta en un 64%. Este tipo de tumores pueden aparecer a cualquier edad, aunque frecuentemente se presentan en menores de 30 años y con una ligera predominancia por el sexo masculino.

Clínicamente se manifiesta como un cuadro de hematuria macroscópica monosintomática, aunque otras veces se trata de pacientes con anemia crónica y dolor en hipogastrio, síndrome miccional o que presentan retención aguda de orina, sobre todo si hay afectación del cuello vesical. Está descrita la asociación con el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber o hemihipertrofia hemangiectásica (caracterizado por hemangiomas cutáneos, venas varicosas e hipertrofia de las extremidades), en estos pacientes los hemangiomas vesicales son frecuentes (del 3 al 6%) y suelen localizarse en la pared anterior o en la cúpula vesical⁵. También puede asociarse al síndrome de Sturge-Weber o angiomatosis encefalotrigeminal (que asocia un angioma plano unilateral en el territorio de las ramas oftálmica y maxilar del trigémino "mancha en vino de Oporto", un angioma leptomeníngeo que produce epilepsia y angiomas oculares) y a la enfermedad de Rendu-Osler-Weber o telangiectasia hemorrágica hereditaria (que consiste en una malformación vascular congénita, con vasos reducidos a un simple endotelio, sin soporte anatómico ni capacidad contráctil. Como consecuencia, se producen dilataciones vasculares, telangiectasias y fístulas arteriovenosas).

En el diagnóstico se pueden emplear diferentes técnicas de imagen. La ecografía nos presenta una masa sólida heterogénea, la urografía intravenosa objetiva defectos de replección hasta en un 50% de los casos. La TAC puede mostrar una masa con múltiples calcificaciones y la RM una imagen hipercaptante en T2, siendo muy útil en el diagnóstico diferencial con otras tumoraciones como los rhabdiosarcomas. La imagen en la cistoscopia (imagen sobreelevada, rojo-azulada, con vascularización superficial), nos puede orientar al diagnóstico, como ocurrió en nuestro caso. La biopsia vesical no es esencial, debido a la alta posibilidad de sangrado incontrolable. El diagnóstico diferencial debe hacerse con lesiones pigmentadas sobreelevadas como la endometriosis, el melanoma y el angiosarcoma. Histológicamente, el hemangioma se diferencia del angiosarcoma porque no presenta atípicas celulares. También pueden observarse grandes proliferaciones vasculares en la cistitis papilar polipoide y en el tejido de granulación, pero en estas lesiones abunda el componente inflamatorio, que la mayor parte de las veces no está presente en el hemangioma. La cistitis hemorrágica cuya etiología está asociada al adenovirus, se caracteriza por la presencia de cuerpos intranucleares de inclusión en las células infectadas.

El manejo de los pacientes con hemangioma es controvertido, ya que existen varias posibilidades terapéuticas. Las lesiones únicas y pequeñas pueden ser controladas con éxito tanto con la

resección endoscópica, como con la electrocoagulación o con el Láser de Neodimio-Yag, el cual puede usarse como reductor o como método para controlar la hemorragia.

En tumores extensos o ante la sospecha de malignidad, la cistectomía parcial puede ser la técnica de elección.

La radioterapia es una alternativa válida en los hemangiomas no candidatos a tratamiento quirúrgico, o en los que dicho tratamiento fue sólo parcial.

La evolución en los pacientes con hemangiomas, suele ser favorable, aunque será necesario un control posterior para detectar posibles recidivas.

LEIMIOSARCOMA: Los leiomiomas vesicales son los tumores malignos mesenquimales más frecuentes de la vejiga urinaria, representan menos del 1% de los tumores vesicales malignos. A pesar que estos tumores son histológicamente similares a otros leiomiomas con otro origen, los rasgos morfológicos predictores de recidiva o progresión metastásico de los tumores de músculo liso con origen en la vejiga son desconocidos, incluso los criterios para separar tumores musculares de la vejiga entre benignos y malignos no están bien establecidos.

Las dos series más largas publicadas son las de Mills y la de Martin, en las que se establecen los criterios de clasificación de los leiomiomas en bajo y alto grado en función de las características histológicas, como son las figuras mitóticas y del pleomorfismo nuclear, con pronósticos diferentes respecto a su capacidad de recidiva y de metastatizar.

Los tumores no epiteliales de la vejiga, representan del 1 al 5% de todos los tumores vesicales. Entre los tumores de origen mesenquimal, los sarcomas vesicales son los más frecuentes, representando el 2% de todos los tumores vesicales. Los sarcomas vesicales más frecuentes son el sarcoma botriode y el rhabdomyosarcoma, que se presentan fundamentalmente en niños. En el adulto, los sarcomas de vejiga son raros, siendo el leiomioma el más común de todos los tumores mesenquimales malignos de la vejiga en el adulto y representa menos del 1% de los tumores vesicales y entre el 13 y el 38% de todos los sarcomas de la pared vesical. Desde que Gussembauer describió el primer caso de leiomioma en 1875, no son muchos los casos publicados.

El leiomioma es un tumor derivado del músculo liso. Presenta un predominio por varones adultos, con una proporción 2:1. En cuanto a su localización alrededor del 50% se presenta en cúpula vesical y un 25% en las caras laterales. El síntoma predominante en casi todos los casos es

la hematuria, aunque puede presentarse como un síndrome miccional irritativo, disuria, dolor abdominal.

Parece que tanto los tumores que contienen estructuras presentes en la pared vesical (leiomioma y angiosarcoma) como los que presentan estructuras no presentes en la pared vesical (rabdiosarcoma, liposarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma), todos provienen de las células mesenquimales pluripotenciales de la pared vesical. A pesar de las numerosas hipótesis realizadas, la etiología es todavía desconocida. Se ha descrito la posible relación etiológica entre el tratamiento inmunosupresor con Ciclofosfamida y la aparición a los 10-15 años post-tratamiento de leiomioma. La neurofibromatosis de Von Recklinghausen también se ha relacionado con la presencia de leiomiomas.

El diagnóstico se realiza con las técnicas habituales, aunque ninguna de ellas indica la presencia de leiomioma, por lo que el diagnóstico definitivo y el lugar primario de origen sólo puede realizarse mediante exploración quirúrgica y el subsecuente análisis histopatológico tras la escisión.

La cistoscopia muestra una tumoración con forma de hongo, con áreas de desprendimiento central e incrustación cálcica.

Es importante que las biopsias sean amplias y profundas, dado que las biopsias múltiples y superficiales son de muy baja sensibilidad en el diagnóstico anatomo-patológico del leiomioma. Histológicamente se compone de células fusiformes con características anaplásicas y elevado número de mitosis.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otros tumores vesicales con patrón fusocelular, como el leiomioma, rabdiosarcoma, el carcinoma sarcomatoide, los nódulos proliferativos de células del huso y el pseudotumor inflamatorio. Es esencial el diagnóstico diferencial de los pseudosarcomas inflamatorios, lesión que aparece como consecuencia de cirugías previas, sobre todo resecciones transuretrales, para evitar la realización de una cirugía cruenta innecesaria.

El diagnóstico inmunohistoquímico confirma el origen muscular, siendo necesaria la utilización de métodos inmunohistoquímicos cuando se trata de tumoraciones muy indiferenciadas. En estos, la presencia de desmina, vimentina y actina músculo específica confirma el diagnóstico de leiomioma, también se ha descrito la positividad a los antígenos epiteliales de membrana y a la citoqueratina. Para algunos autores las tinciones inmunohistoquímicas son siempre necesarias. La microscopía electrónica muestra por un prominente retículo endoplásmico rugoso y abundantes filamentos intracitoplasmáticos.

La aplicación de técnicas de biología molecular, nos permiten diferenciar entre leiomiomas y leiomiosarcomas. Una de ellas, es la medición del contenido en DNA presente en el tumor. En el trabajo de Martin et al. los leiomiomas presentaban un DNA diploide, mientras que los leiomiosarcomas presentaban un DNA tetraploide o aneuploide. Otra de las técnicas que nos permite realizar un diagnóstico diferencial con el leiomioma, es la actividad proliferativa del MIB-1, siendo esta significativamente más alta en los leiomiosarcomas que en los leiomiomas, aunque estos también expresan dicha actividad¹.

Aunque las características histológicas de los leiomiosarcomas vesicales son similares a las de tumores malignos del músculo liso con origen en otros lugares, los rasgos característicos para predecir su comportamiento y los criterios para diferenciar los leiomiosarcomas de los leiomiomas, no están bien establecidos.

Las dos series más amplias y con mayor seguimiento son las de Mills et al. y Martin et al. quienes proponen diferenciar entre leiomiosarcomas de alto y bajo riesgo en función del número de mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA), de manera que si presentan menos de cinco mitosis por 10 CGA, se trata de un tumor de bajo riesgo, y si por el contrario, presentan más de cinco mitosis por 10 CGA, se consideran de alto riesgo. Presentando un comportamiento radicalmente opuesto, con una mediana de supervivencia de 7 meses para los de alto riesgo y de 65 meses para los de bajo riesgo. A su vez, refieren que el pronóstico de los tumores de bajo riesgo empeora cuando estos se encuentran infiltrando la muscular propia, aumentando el riesgo de metástasis y recidiva local. La particularidad del caso que presentamos, es que se trata de un tumor de alto riesgo, confinado a la capa muscular de la submucosa, con la capa muscular propia íntegra, su evolución ha sido tórpida, con una recidiva local al año y posteriores recidivas locales, sin evidenciar, lesiones metastásicas en ningún momento. También se ha estudiado el grado de necrosis tumoral, considerándose por algunos autores como el mejor parámetro pronóstico.

Las metástasis suelen asentar en pulmón, hígado e intestino. Aunque no existe un consenso claro respecto al tratamiento, se ha propuesto desde la resección endoscópica seguida de tratamiento con láser hasta la cistectomía, con o sin tratamiento complementario. La resección completa es el único tratamiento eficaz^{15,20} probablemente por el potencial invasivo de estas lesiones, por lo que la cirugía radical continúa siendo el tratamiento de elección. Algunos autores proponen la cistectomía parcial en aquellos casos en los que la localización tumoral permite una exéresis del tumor con márgenes quirúrgicos adecuados de al menos 2 cm de tejido sano. Otro planteamiento para realizar tratamiento conservador, son aquellos tumores de mínima actividad mitótica y ausencia de atipia celular, por ser tumores que raramente recidivan.

Respecto a los tratamientos complementarios, bien neoadyuvante o adyuvantes, no hay mucho consenso y se reservan como parte de un tratamiento multimodal de leiomiomas de alto grado y metastáticos. Se considera que no son radiosensibles por lo que sólo, en casos con enfermedad residual está indicada la radioterapia y la quimioterapia se reserva para los casos con diseminación sistémica aunque con pobres resultados. Se ha utilizado poliquimioterapia con Ciclofosfamida, Vincristina y Doxorubicina. Así como pautas de quimio-radioterapia neoadyuvante, con quimioterapia intraarterial con Cisplatino, Metrotexate y Pirarrubicin y radioterapia externa con 40Gy, para conseguir disminución de la masa tumoral previa a la cirugía, e incluso se han realizado trasplantes de medula ósea, como último esfuerzo terapéutico.

Se han descrito casos de regresión espontánea de la enfermedad residual 5 meses después de finalizar un tratamiento con quimioterapia y sin evidencia de enfermedad 51 meses después del diagnóstico.

En general, el comportamiento de estos tumores es muy agresivo, con menos de un 40% de pacientes libres de tumor después de la resección. Todos los leiomiomas de vejiga tienen potencial metastático, aunque los de alto riesgo presentan un comportamiento más agresivo con la supervivencia a 5 años del 63%.

El diagnóstico temprano, la cistectomía, radioterapia y quimioterapia, parecen mejorar el pronóstico.³⁰

RABDOMIOSARCOMA: Es un tumor maligno originado en los tejidos blandos del cuerpo. Las áreas en donde comúnmente se aloja son cabeza, cuello, vejiga, vagina, brazos, piernas y tronco. El pronóstico depende del sitio primario de la enfermedad, tamaño, grupo, y subtipo histológico. En casos de enfermedad localizada se pueden alcanzar rangos de curación hasta de un 85%. El Dr. Phillipas y col. reportaron su experiencia de 107 niños con rhabdomiosarcoma pélvico en el 2004, en el cual el uso de poliquimioterapia, cirugía radical y la derivación vesical con reservorio colónico demostraron mejora en la supervivencia de estos pacientes.

El rhabdomiosarcoma es un tumor maligno originado en el mesénquima embrional, representa el 4to lugar de los tumores sólidos en la infancia con un 10 a 15%. De éstos, de un 13 a 20% se originan en el tracto genitourinario incluyendo el área para testicular, vejiga, próstata, vagina y útero.

El primer caso de rhabdomiosarcoma maligno vesical fue descrito por Monckeberg en 1907, en una paciente de 23 años de edad. El tumor fue resecado pero presentó recurrencia y la paciente Cervantes GIF, Camacho ME, Orozco PJ, Gutiérrez ER, Aguirre JO murió algunos meses después. No hubo metástasis aparentes.

Otro caso fue observado en 1929 por Houette en un divertículo vesical congénito en un niño de 13 meses de edad. Monserrat y García reportaron un caso en un masculino de 43 años en 1933.

Se realizó resección parcial de la vejiga pero el paciente murió 4 meses después; no se realizó autopsia.

En 1936 Welfeld, Hill y Hillebrand reportaron dos casos en lactantes, ambos fallecieron posterior al tratamiento con recurrencia local extensa pero sin metástasis a distancia. El único caso de rhabdomyosarcoma vesical con metástasis a distancia fue reportado por Mackenzie y Chase, en 1928, en un femenino de 69 años. La autopsia mostró extensión directa de la neoplasia vesical al uréter izquierdo y metástasis a distancia a los nódulos linfáticos portales, hígado y duodeno.

En las últimas décadas, se han realizado avances significativos en el tratamiento de ésta enfermedad. Con ello se ha mejorado el pronóstico históricamente sombrío, pudiendo ser atribuido a la terapia multimodal que consiste en poliquimioterapia, cirugía y radioterapia.

En casos de enfermedad localizada se pueden alcanzar rangos de curación hasta de un 85%. El Dr. Phillipas y colaboradores de la Universidad de Mainz, Alemania reportaron su experiencia de 107 niños con rhabdomyosarcoma pélvico en el 2004, en el cual el uso de poliquimioterapia, cirugía radical y la derivación vesical con reservorio colónico demostraron mejora en la supervivencia de estos pacientes.

En la mayoría de los casos se desconoce la causa del rhabdomyosarcoma, pero se han reconocido factores de riesgo de origen genético:

- Síndrome de Li-Fraumeni.
- Neurofibromatosis tipo.1
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- Síndrome de Costello.
- Síndrome de Noonan.

El procedimiento quirúrgico inicial en la mayoría de los pacientes consta de una biopsia, lo que con frecuencia puede llevarse a cabo mediante el uso de guía de ultrasonido, cistoscopia, o revisión directa transanal.

El pronóstico depende del sitio primario de la enfermedad, tamaño, grupo, y subtipo histológico.

Hay tres tipos principales de rhabdomyosarcoma:

<p>Embrionario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Botroide: • Células fusiformes: 	<p>Es el tipo más frecuentemente observado en niños, representando aproximadamente un 60% - 70% de los rhabdomiosarcomas infantiles.</p> <p>Representa aproximadamente el 10% de los casos de rhabdomiosarcomas y estos son tumores embrionales que surgen bajo la superficie mucosa de los orificios corporales tales como la vagina, vejiga, los orificios nasales y el tracto biliar.</p> <p>Se observan con mayor frecuencia en el sitio paratesticular.</p> <p>Tanto los subtipos botroide como el fusiforme celular se les asocian con resultado favorable.</p>	<p>Los tumores con histología embrionaria surgen típicamente en la cabeza y en la región del cuello o en el tracto genitourinario, aunque pueden ocurrir en cualquier sitio primario.</p>
<p>Alveolar:</p>	<p>Aproximadamente el 20% con incremento en adolescentes y en pacientes con sitios primarios que incluyen las extremidades, tronco y región perineal y perirrectal.</p>	<p>Los sarcomas de tejido blando no diferenciados también se presentan en los niños y se tratan de manera similar a aquellos con rhabdomiosarcoma alveolar.</p>
<p>Polimorfo:</p>	<p>Ocurre predominantemente en pacientes de 30 a 50 años de edad y rara vez se ve en niños.</p>	

Se han identificado Grupos de pronóstico favorable a través de estudios previos de Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS) y se han diseñado planes de tratamiento basados en la asignación de pacientes a diferentes grupos dependiendo del pronóstico de cada uno. Los primeros 3 estudios intergrupales del rhabdomiosarcoma (IRS I-III) recomendaron planes de tratamiento basados en un sistema de agrupamiento clínico y quirúrgico patológico definido por la extensión de la enfermedad y por la extensión de la resección quirúrgica inicial después de una revisión patológica del espécimen tumoral.

Grupo I:	Enfermedad localizada que ha sido totalmente resecada y que no involucra una complicación ganglionar regional.	Aproximadamente 13% de todos los pacientes están en este grupo.
Grupo II: IIA	Tumor localizado que ha sido resecado masivamente con enfermedad residual microscópica, pero no presenta complicación ganglionar regional.	
IIB	La enfermedad locoregional con complicación ganglionar tumoral, con resección completa y sin enfermedad residual.	
IIC	Enfermedad locoregional con complicación de los ganglios, resecada masivamente pero con residuo de enfermedad microscópica, histológica o ambas, que involucra el ganglio regional mas distal (del sitio primario).	aproximadamente el 20% de todos los pacientes están en los grupos IIA + B +c.
Grupo III:	Enfermedad residual macroscópica localizada que incluye una resección o biopsia incompleta solamente del sitio primario.	Aproximadamente el 48% de todos los pacientes están en este grupo.
Grupo IV:	Hay presencia de enfermedad metastasica distante al momento del diagnostico.	Aproximadamente el 18% de todos los pacientes están en este grupo.

El rhabdiosarcoma es el tumor vesical más frecuente en la infancia.

Los tumores malignos de la vejiga derivados del tejido conectivo o mesenquimatosos son extremadamente raros.

El pronóstico de estos tipos de tumores es desfavorable ya que tienden a recidivar e invadir localmente la pelvis, por lo que está indicado el tratamiento radical de forma temprana. La recuperación de la vejiga es una meta terapéutica importante para pacientes con tumores que surgen en la próstata y en la vejiga.

En casos raros el tumor está confinado a la cúpula de la vejiga y puede ser resecado en su totalidad.

De otra forma para preservar una vejiga funcional en aquellos pacientes con enfermedad residual macroscópica, se ha utilizado quimioterapia y radioterapia para reducir la masa tumoral, seguida cuando es necesario por un procedimiento quirúrgico tal como la cistectomía parcial o radical con formación de un reservorio urinario colónico.³²

OTROS SARCOMAS: liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma.⁷

LESIONES PREMALIGNAS

En la práctica urológica es común la realización de cistoscopias debido a síntomas irritativos del tracto urinario inferior, observando con bastante frecuencia imágenes de color blanco grisáceo claro, cubriendo la superficie de la mucosa vesical, especialmente a nivel del piso vesical en su región pre y trigonal. Estas placas o parches pueden ser aisladas u ocupar áreas extensas, pueden ser redondeadas o formar diferentes figuras geométricas, pueden tener diferente grosor y pueden acompañarse de hiperemia, edema, ulceración u otras patologías anexas. Lo cierto es que la coloración que presentan dichas placas es similar. Muchas veces es necesario practicar biopsia de la mucosa vesical para alcanzar un diagnóstico preciso.

Se requiere también de otros factores que justifiquen la biopsia como serían: pacientes femeninos de 18 años, un tiempo de continuo o intermitente sintomatología, superior a 12 meses, una ausencia de respuesta a los antibióticos, presencia de hematuria micro o macroscópica, el sangrado de la mucosa a la palpación bimanual de la vejiga, la presencia de nicturia etc. Con esto se puede diagnosticar otros tipos de patologías como son las diferentes clases de cistitis, la malacoplaquia, la amiloidosis, la endometriosis, las neoplasias.

La naturaleza y potencial de crecimiento y extensión de los cambios proliferativos no neoplásicos y metaplásicos han sido intrigantes para urólogos y patólogos.

Los primeros cambios incluyen: tipo de células redondeadas (granular pseudo folicular), tipo folicular (formación de folículo linfático), tipo quístico (nidios de células de Von Brunn's, formación quística y tipo polipoide papilar.

Los cambios metaplásicos incluyen: escamoso trigonal normal, producidos por posibles cambios genéticos u hormonales; escamoso sin queratinización, como manifestación de un mecanismo de acomodación del epitelio transicional en respuesta a varios estímulos nocivos, especialmente de tipo bacteriano; escamoso queratinizante descamativo (leucoplasia) y con atipia: carcinoma in situ.

Hay tres posibles explicaciones para la ocurrencia de la metaplasia del tracto urinario:

1. Una respuesta reactiva adquirida por el epitelio transicional (urotelio)
2. Incorporación embriológica focal de elementos ectodérmicos extraviados en su descenso caudal embriológico
3. Una transformación espontánea del epitelio.

Epitelio escamoso trigonal

Conocido también como epitelio escamoso glicogenado no queratinizante, es visto a nivel del trigono en alrededor del 50 al 70% de mujeres en edad fértil; bajo influencia de hormonas sexuales, se presentan cambios con el ciclo menstrual y con la edad; también se puede presentar en un 5% de hombres que reciben estrógenos como tratamiento para el cáncer de próstata. No se presenta en niñas. Hay transformación del urotelio normal de la vejiga (epitelio transicional) en epitelio escamoso; no se debe asignar el nombre de metaplasia escamosa, dado que el examen de la biopsia no muestra ningún tipo de reacción inflamatoria o patológica, solo representa un epitelio escamoso de tipo vaginal.

Su hallazgo es usualmente incidental cuando se practica una cistoscopia en la búsqueda de lesiones significativas. Cuando cursa con alguna sintomatología se le denominacistitis pseudomembranosa. No necesita de tratamiento alguno y las placas no se deben fulgurar.

Metaplasia escamosa estratificadade la vejiga (MEE)

El urotelio vesical frecuentemente sufre metaplasia escamosa o glandular, como respuesta a un estímulo inflamatorio crónico de un proceso infeccioso urinario de cualquier etiología, presencia de cálculos dentro de la vejiga, sondas a permanencia, instrumentaciones repetitivas, extrofia vesical, vejiganeurogénica, etc.

Se considera una lesión no preneoplásica, sin embargo bajo ciertas condiciones el carcinoma se puede originar dentro de un divertículo y es frecuente encontrarlo como un carcinoma escamo-celular en la esquistosomiasis endémica del África y del Medio Oriente. Se presenta como placas blanco grisáceas claras a nivel del trigono en la mujer y en la uretra proximal cerca alverum montanum del hombre con prostatitis crónica. Puede localizarse en la pelvis renal y más raramente en el uréter. La mayoría de los casos de metaplasia escamosa que se presentan en el tracto urinario no muestran queratinización.

Las áreas del MEE son también blanquecinas de diferentes formas, ocupando mayor extensión, respetando siempre los meatos ureterales y se presentan cambios inflamatorios anexos.

El tratamiento está orientado hacia la erradicación de la causa que la desencadena. Es importante aclarar ¿por qué una infección del tracto urinario inferior persiste a pesar de los tratamientos con antibióticos?

Con la paciente en posición ginecológica, se debe concentrar la atención sobre el meato uretral para descartar cualquier obstáculo que se interponga a la dinámica funcional de la micción, como podrían ser restos de tejido uretro-vaginal, adherencias, pólipos, carúnculas, trastornos tróficos, prolapsos de uretra, vejiga y aún del recto.

También curiosamente se pueden encontrar cavidades ciegas como divertículos alrededor del meato uretral que sirven de albergue a bacterias colonizadoras de la vagina. Estos tipos de patologías se resuelven fácilmente en la mayoría de los casos con pequeñas cirugías ambulatorias utilizando anestesia local. Las dilataciones uretrales resultan beneficiosas por muy poco tiempo pues sabemos que el conducto uretral está compuesto de tejido elástico que regresa prontamente a su estado original. La meatotomía o la uretrotomía logran un mayor tiempo de beneficio, supeditado sus resultados a los cambios hormonales que suceden en la mujer post-menopáusica. Si persiste la sintomatología y las placas de metaplasia no desaparecen a pesar de haber sido corregidas quirúrgica o médicamente, se pueden aplicar instilaciones tópico-vesicales con nitrato de plata (Ag NO_3) al 0.5%, una o dos veces a la semana. El mecanismo de acción de esta sustancia no es bien conocido; posiblemente actúa como un agente cauterizante, llevando a la coagulación de la proteína celular con formación de escamas por intervención de los cloruros de la orina; el nitrato es precipitado como cloruro de plata sobre la superficie lesionada de la vejiga. Esta escama de la mucosa impregnada con sales de plata podría ser impermeable o quitinosa, obrando como una capa protectora del epitelio; deben tenerse las precauciones de no usar esta terapia cuando exista reflujo uretero vesical; también se puede utilizar con buenos resultados la solución de dimetil sulfósido al 50%. Este tipo de tratamiento es controvertido, pero lo cierto es que muchas mujeres mejoran su sintomatología y las lesiones metaplásicas pueden disminuir o desaparecer.

Si a pesar de esto, la patología persiste, es necesaria la toma de biopsias endoscópicas profundas, ya que se pudiera tratar de patología más significativas, como podrían ser la leucoplasia o los cambios neoplásicos.

Leucoplasia vesical (LV)

Es la «cornificación» o queratinización de la metaplasia escamosa estratificada. Siempre ha sido asociada con infección crónica y/o enfermedad calculosa, sin embargo, su verdadera etiología ha sido desconocida. Son lesiones abundantemente queratinizadas, que pueden tener una apariencia voluminosa irregular de color blanco grisácea.

Los meatos uretrales usualmente están respetados y las membranas blanquecinas pueden ser desprendidas con los líquidos de irrigación. Histológicamente, la lesión muestra epitelio escamoso de variable grosor, a menudo cubierta por una capa de queratina. Se pueden encontrar ocasionalmente atipias nucleares (carcinoma in situ) en aquellas lesiones crónicas severas,

promoviéndose la posibilidad de producirse un carcinoma invasivo en otra parte del espécimen o cercano a la mucosa comprometida.

Existe entonces evidencia de que la LV es potencialmente maligna, con carcinoma escamocelular desarrollado por encima del 37% de los casos. Es una patología rara que debe ser diagnosticada con estudios de patología. Se puede presentar en el tracto urinario superior, indicando enfermedad sistémica del urotelio. La microscopia electrónica ha añadido una nueva dimensión a la pregunta de su patogénesis al igual que la MEE dentro del tracto urinario. Dentro de las áreas de LV se pueden presentar varias células de la capa basal, conteniendo pequeños y densos gránulos, semejantes a las células de Meckel, las cuales usualmente se encuentran en la piel y probablemente son de origen queratinocítico y pueden tener una función hormonal como también una función neural-sensorial. Es poco lo que se ha escrito en la literatura urológica con respecto a la naturaleza de dichas lesiones. En 1861, Rokitansky fue el primero en usar el término de L.V. para describir los cambios epiteliales de la mucosa vesical similar a las lesiones ocurridas en la piel y en el epitelio escamoso de la cavidad oral.

La citología urinaria muestra células escamosas maduras y puro material queratósico con adicionales células uroteliales disminuidas. La urografía excretora puede ser de utilidad para descartar compromisos del tracto urinario superior, que se sospecha ante la existencia de defectos radiolúcidos obstructivos. En la ureteroscopia, se observa congestión, inflamación y masas descamadas cornificadas causantes del dolor tipo cólico; la urodinamia nos muestra residuo urinario elevado, la fase de llenamiento y de vaciamiento pueden ser normales. Algunos exámenes que pueden ser de utilidad en el estudio, son: C. hemático con velocidad de sedimentación, glicemia, creatinina, hormonas sexuales: testosterona y estradiol.

El tratamiento es dispendioso y se recomiendan cistoscopias con biopsias repetitivas para seguir la evolución de la enfermedad y descartar cualquier transformación de tipo maligno.

La lesión focalizada es biopsiada y al mismo tiempo electrofulgurada con el resectoscopio o con láser. Las lesiones extendidas, sin evidencia de malignidad y con sintomatología irritativa persistente serán tratadas con antibióticos, analgésicos, antiespasmódicos, antiinflamatorios y acidificantes urinarios. También se pueden hacer instilaciones con nitrato de plata al 0.5%.

De acuerdo con la teoría de Parson y asociados, cuando demostraron que un glycolix defectuoso es el factor patológico para que se presenten los cambios inflamatorios crónicos de la pared vesical, se pueden suministrar medicamentos protectores epiteliales; tal es el caso del pentosan polisulfonato sódico a dosis de 300 mgs diarios por un tiempo no menor a seis meses;

este puede lograr la suspensión de la sintomatología y la desaparición de las lesiones histológicas. También se pueden aplicar instilaciones vesicales con sustancias que pueden sustituir la capa mucinosa protectora del urotelio, con compuestos de los glucosaminoaglicanos como serían el dimetil sulfósido, la heparina sódica y el ácido hialurónico.

Las lesiones malignizadas serán tratadas con resecciones transuretrales, cistectomías parciales o totales, prostatectomía, uretrectomías, uroderivaciones, radioterapia, quimioterapia tópica, oral o parenteral según la ubicación y extensión.²¹

Cistitis glandular

Es la metaplasia glandular de los nidos de Von Brunn de la inflamación crónica, posiblemente precursora del adenocarcinoma.⁷ La cistitis glandular (C. G.) es una lesión proliferativa infrecuente compuesta de estructuras glandulares, columnares, células intestinales secretoras de mucina localizadas dentro de la mucosa y submucosa de la vejiga. Se ha encontrado en pacientes de todas las edades incluyendo niños; tiene una incidencia de menos del 1%. Se considera que forma parte de un amplio espectro de lesiones proliferativas de la vejiga que se desarrollan como respuesta a inflamación e incluye nidos de Brunn, cistitis quística, cistitis folicular, glandular y posiblemente adenocarcinoma de vejiga.

La cistitis glandular es de una etiología incompletamente entendida. Dos teorías:

1. **Respuesta metaplástica** de las células transicionales del epitelio a una irritación crónica (cálculos, infección, tumor, u obstrucción a la salida de la orina). El urotelio responde con una proliferación en excesivo crecimiento y formación de yemas (botones) epiteliales. Estas yemas se pueden dirigir hacia abajo, adentro del tejido conectivo subespinal. Ellas pueden permanecer como nidos de Brunn, convirtiéndose en quistes (cistitis quística) o modificarse adentro de células columnares mucinosas que forman glándulas secretantes (cistitis glandular). Recientes estudios han documentado la presencia de o-sialomucina acetilada en especímenes de cistitis glandular. Esta mucina normalmente está presente en la mucosa epitelial del intestino delgado y esto puede ser ayuda en la identificación histopatológica.
2. **Origen embriogénico**, debido a que las células intestinales endodérmicas anidadas permanecen en la vejiga después de la separación del resto del tracto urogenital. Sin embargo varios reportes han mostrado evidencias de la debilidad de esta teoría. La C.G. puede ocurrir en derivados mesodérmicos, arriba de las estructuras del tracto urinario superior (uréter y pelvis renal), las cuales embriológicamente son separados del tracto

intestinal. También la mucosa de vejigas extrólicas están revestidas por un urotelio de células transicionales normales al nacer, y la cistitis glandular (C.G.) o adenocarcinoma ocurre como una adquisición post-natal. La C.G. ocurre más comúnmente en la base de la vejiga, alrededor del cuello vesical, trigono y orificios uretrales. Cuando el proceso inflamatorio se extiende puede producir obstrucción uni o bilateral. Ha sido asociada la C.G. con lipomatosis pélvica, una rara condición vista más comúnmente en hombres jóvenes o a mediana edad. En tales casos grandes depósitos ocurren en la pelvis comprometiendo la vejiga posterior, la próstata y el recto y ocasionalmente produciendo obstrucción ureteral.

Sospecha de diagnóstico

1. Lesiones quísticas encontradas a la cistoscopia.
2. Urografía: lesiones ocupando espacio dentro de la vejiga, hidronefrosis o riñon excluido.
3. TAC: masas intra o retrovesicales.
4. Biopsia para descartar malignidad.

Tratamiento: Cuando el compromiso de la mucosa vesical es pequeño, la enfermedad puede permanecer estable o mejorar con un tratamiento activo de la causa de la irritación (remoción de cálculos, sondas, etc.), antibióticos a largo plazo si es por infección, si no hay infección y es idiopática no ayuda la antibioticoterapia.

Algunos han sugerido el manejo endoscópico con biopsia transuretral, resección y fulguración para diagnóstico o aliviar la obstrucción urinaria. Areas localizadas de C.G. también han sido resecaadas transvesicalmente cuando hay un severo compromiso del trigono y base vesical con la consiguiente obstrucción ureteral. Se practica ureteroneocistostomía bilaterales en la cúpula vesical. Cistectomías y uroderivaciones se ha reportado últimamente en enfermedades muy extensas. El neodymium YAG laser ha probado ser útil en el tratamiento de tumores vesicales superficiales e invasivos de vejiga. Esto lleva a la destrucción homogénea del tejido para una controlada profundidad de penetración, lo cual puede incluir una coagulación intramural completa. Esto puede causar menos riesgo de perforación vesical, fibrosis y cicatrices que la convencional electrofulguración endoscópica. No se han observado estenosis cicatriciales de los meatos uretrales para casos de extensas y severas C.G., incluyendo el trigono. El laser de coagulación de tejidos puede controlar las lesiones proliferativas. La cistectomía o los reimplantes uretrales se pueden evitar, y los orificios uretrales pueden ser prescindidos de un daño a corto o largo término, sin embargo, la capacidad funcional de la vejiga puede ser reducida. Importante en cualquier forma de tratamiento es el total examen histopatológico de todos los especímenes removidos. Lesiones

proliferativas o neoplásicas pueden coexistir y ellas frecuentemente comparten una similar apariencia endoscópica.

La cistitis glandular ha sido considerada como una lesión premaligna para adenocarcinoma de vejiga. Varios casos han sido documentados progresando a malignidad durante intervalos de muchos años. Sin embargo, otros han negado esta asociación declarando que los cambios proliferativos, tales como cistitis quística y cistitis glandular, son benignos y son comúnmente hallazgos de autopsia.

Indiferente a esta controversia, los pacientes con excesiva C.G. tienen un epitelio vesical que estará siendo provocado a sufrir una intensa hiperplasia y ello conduce a un tratamiento complementario final. La cistoscopia anual, la citología urinaria y la biopsia vesical de lesiones sospechosas son recomendadas para el temprano descubrimiento de cambios malignos.²²

Papiloma invertido

El papiloma invertido es una lesión urotelial poco frecuente, responsable del 2.2% de las neoplasias uroteliales. Esta lesión fue reconocida como entidad patológica autónoma luego que Potts y Hirst la describieran en 1963. Su localización más frecuente es vesical, aunque se ha descrito en otros sitios del tracto urinario, como pelvis renal, unión pieloureteral, uréter y uretra anterior. Existen pocos informes de papiloma invertido en la literatura médica, la mayoría corresponde a series pequeñas o reporte de casos.

El papiloma invertido es una entidad patológica de baja incidencia en la población, que afecta más a hombres que a mujeres, con una relación reportada de 5:1, lo cual es una diferencia más acentuada si se compara con el carcinoma urotelial, el cual se presenta con una relación hombre / mujer de 2:1. Sin encontrar una divergencia tan marcada, en nuestra serie también se observó un mayor número de casos en pacientes de sexo masculino.

Estas lesiones habitualmente se presentan en pacientes entre la sexta y séptima décadas de la vida, pero puede aparecer a cualquier edad, existiendo algunos casos descritos en niños. El promedio de edad de nuestros pacientes fue de 53.1 años, lo cual concuerda con las series publicadas por otros autores.

Aproximadamente el 90% de los casos reportados corresponden a lesiones de localización vesical, principalmente a nivel del trigono, cuello vesical y uretra prostática. Las lesiones del tracto urinario superior representan cerca del 3% del total. Habitualmente se trata de lesiones únicas y pequeñas. La presentación multifocal está descrita en menos del 10 % de los casos. Todos nuestros casos

son de localización vesical, con predominio en el trígono central (87.5%). Solo tenemos un caso de papiloma invertido en el uréter distal.

El papiloma invertido vesical generalmente se manifiesta por hematuria macroscópica o síntomas urinarios bajos, especialmente en los casos de lesiones localizadas a nivel del trígono, cuello vesical o uretra prostática. En muchas situaciones los síntomas urinarios de tipo obstructivo son probablemente el resultado de hiperplasia prostática concomitante y no debido a la presencia del propio papiloma. También se pueden encontrar incidentalmente.

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, encontrándose defectos intraluminales a nivel vesical entre un 30 a 50% de los casos. En algunos pacientes se observan cambios que sugieren obstrucción infravesical, mientras que en otros los estudios son normales. Los hallazgos ecográficos son indistinguibles de los encontrados en muchos carcinomas uroteliales. En nuestra experiencia, en 15 de nuestros pacientes (93.7%) se encontró una imagen ecográfica sugerente de pólipo vesical.

Igual que para otras neoplasias vesicales, la endoscopia constituye el método diagnóstico de elección. Estos tumores aparecen como pequeños nódulos elevados, sólidos o a veces pediculados, con base de implantación amplia y superficie lisa o mamelonada. El aspecto papilar no es característico ya que el crecimiento se realiza de forma endofítica y el epitelio que lo recubre es de aspecto característicamente normal. Dado que los papilomas invertidos son recubiertos por epitelio de transición normal y que su crecimiento se realiza en sentido intramural, la citología urinaria carece de valor diagnóstico, aunque en etapas tempranas podría revelar células inflamatorias con elementos anaplásicos. Los pocos registros de citologías positivas corresponden a situaciones de tumores uroteliales sincrónicos que son relativamente frecuentes.

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, fundamentado en criterios histológicos específicos.

CRITERIOS HISTOLOPATOLÓGICOS DE DIAGNÓSTICO DE PAPILOMA INVERTIDO, SEGÚN HENDERSON Y COLS.
• Lesión de configuración invertida
• Revestimiento de epitelio normal
• Uniformidad de las células epiteliales de revestimiento
• Mitosis ausentes o escasas
• Formación de microquistes (criptas)
• Presencia de metaplasia escamosa

Las células presentan un patrón monomórfico, mitosis raras o ausentes, dando origen a un aspecto de empalizada en la periferia de la lesión. En la región central pueden verse quistes o criptas comunicantes con contenido de material PAS positivo, dándole un aspecto pseudoglandular

adenomatoso. A pesar de la existencia de criterios histológicos bien establecidos, el diagnóstico diferencial con otras patologías no es fácil, especialmente con entidades como cistitis quística, cistitis glandular, nódulos de Von Brunn o incluso carcinoma urotelial de bajo grado.

La etiología de los papilomas invertidos permanece desconocida, y la mayoría de los autores actualmente consideran que estas lesiones corresponden a una verdadera neoplasia de bajo grado de malignidad, mientras que otros defienden la hipótesis que el papiloma invertido no representa una lesión neoplásica, sino una reacción de tipo hiperplásico en respuesta a inflamación crónica o a agentes irritativos. Es por esto que algunos investigadores proponen la existencia de dos tipos de papiloma invertido: el tipo 1 de características benignas y el tipo 2 con potencial de malignidad, pero en la actualidad no existen criterios para distinguir el uno del otro. Por otro lado, aún no hay consenso en el carácter benigno o maligno de estas lesiones.

En los años setenta se lo consideraba un tumor benigno del epitelio del tracto urinario. Dado a la recurrencia y asociación con carcinoma de células transicionales observada en algunos casos, en la década del ochenta, se sugirió la existencia de un cierto potencial de malignidad. Los aspectos histológicos, la baja tasa de recurrencia comparada con el carcinoma urotelial (5 % vs 60 %), la tendencia a la unifocalidad (95%), presentación superficial y ausencia de metástasis hablan en favor de su benignidad. Por otro lado, está bien establecida su relación con el carcinoma urotelial, la cual es informada en diversas series de forma sincrónica o diferida en cerca del 10 % de los casos. Esto sugiere la existencia de factores similares o comunes involucrados en la génesis de estas lesiones.

En una serie publicada por Nuñez Mora de 31 pacientes con papiloma invertido del tracto urinario inferior, hubo una alta tasa de recidiva (62% cuando estaba asociado a un tumor vesical y 15,4% cuando se presentaba en forma aislada) así como una alta tasa de progresión (18%) cuando había carcinoma asociado.

No se han encontrado resultados concluyentes ante el interrogante de si el comportamiento biológico del papiloma invertido o su asociación con carcinoma urotelial se pueden predecir mediante la determinación de alteraciones nucleares y celulares, actividad proliferativa (expresión del antígeno nuclear Ki-67) y/o proteína p53.

El tratamiento de elección del papiloma invertido es la resección endoscópica. La inmunoterapia o la quimioterapia endovesical no está indicada, excepto para los casos en que haya coexistencia de tumor urotelial. Aunque la recidiva suele presentarse durante los dos primeros años después de la cirugía, en nuestra serie actual, teniendo un seguimiento mínimo de 2 años, a la fecha no hay casos de recurrencia tumoral.²³

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN:

Conversión entre los sistemas de la OMS de 1973 y 2004

En la introducción de 1998 de la clasificación de los tumores vesicales de la OMS/ISUP surgieron varios puntos de controversia, que se debieron principalmente a la falta de validación, reproducibilidad y estudios de conversión. En particular, no existía ningún esquema comparando las clasificaciones de 1973 y 1998 (2004). Básicamente los tumores de grado I (clasificación de 1973) se deben dividir en PUNLMP y carcinomas de bajo grado, mientras que la mayoría de los de grado 2 y todos los de grado 3 se definen como carcinomas de alto grado. En este esquema, los tumores de grado 2 cuya morfología limita con la de los tumores de grado 1, pasan a ser carcinomas de bajo grado. En este punto, la clasificación de la OMS introducida en 1999 es casi idéntica a la clasificación de la OMS/ISUP, la diferencia estriba que la primera subdivide el bajo y alto grado en 3 grados (grado I, II y III)

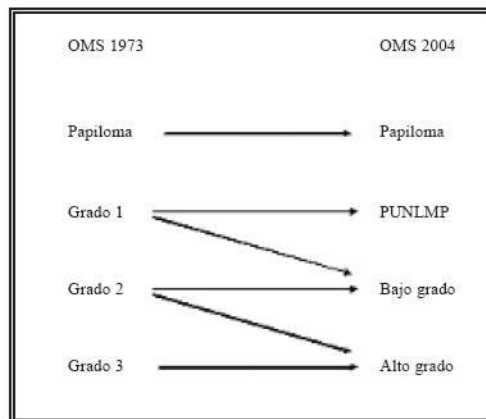


FIGURA 1. Relación entre la clasificación OMS de 1973 y la clasificación OMS de 2004 de los tumores uroteliales papilares.

Algunos autores^{37,38} piensan que la propuesta de 1998 de la OMS/ISUP representa tan sólo un cambio en la terminología, en el sentido de que PUNLMP es equivalente al carcinoma grado 1, mientras que los carcinomas de bajo y alto grado son los equivalentes al grado 2 y grado 3 de la clasificación de 1973 de la OMS respectivamente.

¿Qué clasificación usar?

La cuestión de cuál es la mejor clasificación actual de las neoplasias vesicales papilares se ha discutido en varias reuniones recientes, incluida la Ancona International Consultation on the diagnosis of Non Invasive Urothelial Neoplasms (11-12 de Mayo de 2001). La discusión giró en torno al esquema de 1973 frente a las clasificaciones de 1998 (ahora clasificación de 2004) y 1999

de la OMS, sin alcanzar un consenso total sobre cuál debería usarse por los patólogos y seguida por los urólogos y oncólogos. Los Dres. Bostwick y Mikuz representaban la opinión de la mayoría: la clasificación de la OMS de 1973 para los carcinomas papilares uroteliales era todavía superior a las demás alternativas (incluidas las de 1998 de la OMS/ISUP y 1999 de la OMS), reconociendo que era conveniente afinar más algunos criterios diagnósticos. Los Dres. C. Busch y F. Algaba abogaron por el papel actual de la clasificación de 1998 de la OMS/ISUP y de la de 1999 de la OMS en la práctica de la urología y la patología (opinión minoritaria).

La clasificación de 1973 es todavía preferida por algunos autores³⁷ con pequeñas modificaciones de cara a un uso internacional que permita validar estudios de comparación de resultados entre distintos centros. Esto se debe al hecho de que la clasificación de 1973 para el estadiaje de los tumores de vejiga es un método fuerte, clínicamente probado, ampliamente usado y razonablemente reproducible para artículos de uropatología, y es la recomendada con pequeñas modificaciones.

Los cambios en la clasificación traen consigo problemas que llevan a la confusión, al menos por un tiempo. Con el objetivo de minimizar este problema, se recomienda el uso de ambas clasificaciones (1973 y 2004 de la OMS) hasta que esta última esté lo suficientemente validada.

La Clasificación Patológica de la OMS publicada en el 2004 es la que se utiliza actualmente:

1. **Papiloma urotelial:** Es una lesión papilar con un centro fibrovascular delgado cubierto por mucosa vesical normal. No posee más de siete capas epiteliales ni ninguna anomalía en histología. Es un tumor extremadamente raro que, al contrario de los carcinomas de células transicionales, casi nunca sufre recurrencia después de la resección endoscópica, de modo que si esto ocurre, legítimamente se puede considerar que es una neoplasia benigna.
2. **Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (PUNLMP):** Tienen un tallo fibrovascular delgado con un urotelio engrosado que contiene más de siete capas de células, y las células muestran solo anaplasia y pleomorfismo leves. La alteración de la maduración celular desde la base hasta la superficie es leve y existen solo raras figuras mitóticas.
3. **Carcinoma papilar urotelial de bajo grado:** Tienen un centro fibrovascular mas ancho, una alteración mayor de la maduración celular desde la base hasta la superficie y pérdida de la polaridad celular. El cociente nucleocitoplasmático es mayor, con mayor pleomorfismo nuclear y nucléolos prominentes.

4. **Carcinoma papilar urotelial de alto grado:** Tienen células que no se diferencian a medida que progresan desde la membrana basal hasta la superficie. Se observa un pleomorfismo nuclear pronunciado, con un cociente nucleocitoplasmático alto.⁹

El sistema de clasificación que se usa con más frecuencia para el cáncer de vejiga es el sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC). A éste también se le llama sistema TNM.

El sistema TNM clasifica los cánceres de vejiga basándose en tres piezas clave de información:

1. La letra T es seguida de números, letras o ambos para describir cuán lejos el tumor (principal) ha crecido a través de la pared de la vejiga y si ha crecido hacia los tejidos cercanos. Los números T mayores significan que el crecimiento es más extenso.
2. La letra N es seguida de un número del 0 al 3 para indicar la propagación de cualquier cáncer a los ganglios linfáticos cercanos a la vejiga.
3. La letra M es seguida de un número del 0 al 1 para indicar si el cáncer se ha propagado o no (metástasis) a lugares distantes, tales como otros órganos o ganglios linfáticos que no están cerca de la vejiga.

La categoría T describe el tumor principal.

- TX: no se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.
- T0: no hay evidencia de un tumor primario.
- Ta: carcinoma papilar no invasivo.
- Tis: carcinoma plano no invasivo (carcinoma plano in situ o CIS).
- T1: el tumor creció desde la capa de células que cubre la vejiga hasta el tejido conectivo que se encuentra debajo. No ha crecido en la capa muscular de la vejiga.
- T2: el tumor ha crecido en la capa muscular.
 - T2a: el tumor ha crecido sólo en la mitad interna de la capa muscular.
 - T2b: el tumor ha crecido en la mitad exterior de la capa muscular.
- T3: el tumor ha crecido a través de la capa muscular de la vejiga y en la capa del tejido adiposo que la circunda.
 - T3a: la propagación al tejido adiposo sólo se puede ver usando un microscopio.
 - T3b: la propagación hacia el tejido adiposo es lo suficientemente grande como para verse a través de estudios por imágenes o que el cirujano lo vea o lo palpe.
- T4: el tumor se ha propagado fuera del tejido adiposo y en los órganos o estructuras cercanos. Pudo haber crecido en cualquiera de las siguientes áreas: el estroma (tejido

principal) de la próstata, las vesículas seminales, el útero, la vagina, la pared pélvica o la pared abdominal.

- T4a: el tumor se ha propagado al estroma de la próstata (en los hombres) o al útero, la vagina o a ambos (en las mujeres).
- T4b: el tumor se ha propagado a la pared pélvica o a la pared abdominal.

La categoría N describe sólo la propagación a los ganglios linfáticos cercanos a la vejiga (en la pelvis verdadera) y aquellos a lo largo del vaso sanguíneo llamado la arteria ilíaca primitiva. A estos ganglios linfáticos se les llama ganglios linfáticos regionales. Cualquier otro ganglio linfático se considera ganglio linfático distante. La propagación a los ganglios linfáticos se considera metástasis (descrito en la categoría M). Por lo general, se necesita hacer una cirugía para encontrar propagación a los ganglios linfáticos, ya que a menudo esto no se puede apreciar en estudios por imágenes

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales debido a falta de información.
 - N0: no hay propagación a los ganglios linfáticos regionales.
 - N1: el cáncer se propagó a un solo ganglio linfático en la pelvis verdadera.
 - N2: el cáncer se propagó a dos o más ganglios linfáticos en la pelvis verdadera.
 - N3: el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que se encuentran a lo largo de la arteria ilíaca primitiva.
-
- MX no se puede evaluar
 - M0: no hay signos de propagación a distancia.
 - M1: el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo. (Los lugares más comunes son los ganglios linfáticos distantes, los huesos, los pulmones y el hígado).⁶

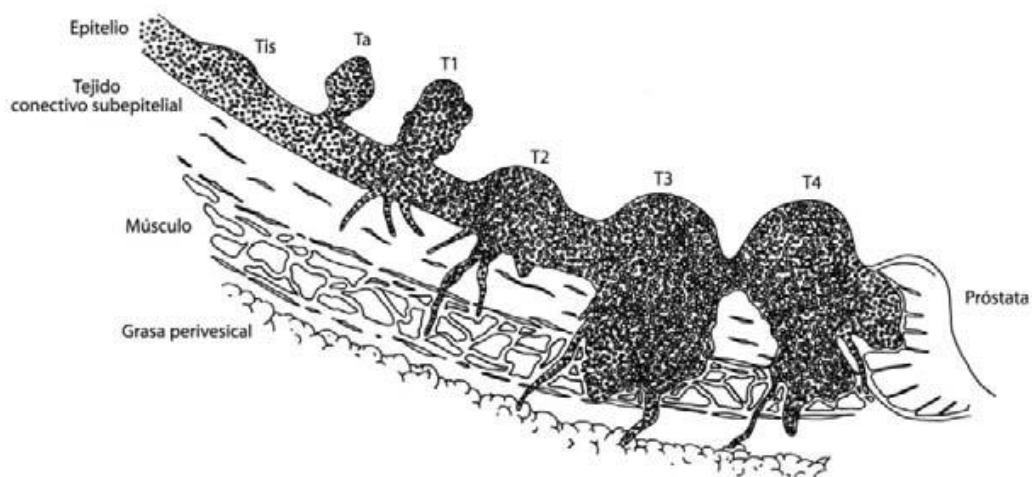


Imagen tomada de Collado A, et al. Generalidades sobre los tumores vesicales. En Jiménez Cruz JF, et al editores. Tratado de Urología. 2ª ed. Barcelona: Prous Science Ed; 2006. p 1851-1881

- GX: No se puede evaluar el grado de diferenciación.
- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.
- G3 – 4: Pobremente indiferenciado / indiferenciado.¹⁸

Según esta clasificación del tumor primario, los tumores de vejiga se clasifican en dos grandes grupos:

1. Carcinomas superficiales de vejiga: Ta, Tis y T1.
2. Carcinomas infiltrantes de vejiga: T2, T3 y T4.⁶

ETAPAS DEL CÁNCER DE VEJIGA:

Existen en realidad dos tipos de etapas para el cáncer de vejiga. La etapa clínica del cáncer consiste en el mejor estimado del médico en cuanto a la extensión de su enfermedad según los resultados de los exámenes físicos, la cistoscopia, las biopsias y cualquier estudio por imágenes que haya tenido (tal como TAC). Los médicos que examinan las muestras de biopsia están especialmente interesados en determinar si hay alguna propagación de células cancerosas a las capas musculares de la vejiga.

Si se realiza una cirugía, la etapa patológica se puede determinar usando los mismos resultados de las pruebas que se usaron para la etapa clínica, más lo que se encuentre durante la cirugía para remover la vejiga y los ganglios linfáticos adyacentes.

La etapa clínica se usa para ayudar a planear el tratamiento. Sin embargo, algunas veces el cáncer se ha propagado más de lo que se estimó en la etapa clínica. Debido a que la etapa patológica se basa en lo que se encontró al momento de la cirugía, ésta puede predecir con más precisión el pronóstico de un paciente.

Una vez que las categorías T, N y M se han determinado, esta información se combina para establecer la etapa general del cáncer. Las etapas del cáncer de vejiga se describen usando el número 0 y números romanos del I al IV (1 a 4). La etapa 0 es la más temprana, mientras que la etapa IV es la más avanzada.

Etapa 0a (Ta, N0, M0)

El cáncer es un carcinoma papilar no invasivo (Ta). Ha crecido hacia el centro hueco de la vejiga pero no ha crecido en el tejido conectivo ni en el músculo de la pared de la vejiga. No se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a áreas distantes.

Etapa 0is (Tis, N0, M0)

El cáncer es un carcinoma plano no invasivo (Tis), también conocido como carcinoma plano in situ (CIS). El cáncer crece solamente en la capa interna del revestimiento de la vejiga. No ha crecido hacia la parte hueca de la vejiga y no ha invadido el tejido conectivo ni el músculo de la pared de la vejiga. No se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a áreas distantes.

Etapa I (T1, N0, M0)

El cáncer ha crecido en la capa de tejido conectivo debajo de la capa que cubre la vejiga, pero no ha alcanzado la capa de músculo en la pared de la vejiga (T1). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

Etapa II (T2a o T2b, N0, M0)

El cáncer creció hacia la capa muscular gruesa de la pared de la vejiga, pero no ha traspasado completamente el músculo para llegar a la capa de tejido adiposo que rodea la vejiga (T2). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

Etapa III (T3a, T3b, o T4a, N0, M0)

El cáncer ha crecido hacia la capa de tejido adiposo que rodea la vejiga (T3a o T3b). Es posible que se haya propagado hacia la próstata, el útero o la vagina, pero no ha crecido hacia la pared pélvica o abdominal (T4a). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

Etapa IV

Aplica uno de los siguientes:

T4b, N0, M0: el cáncer ha crecido a través de la pared de la vejiga y en la pared pélvica o abdominal (T4b). El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos ni a sitios distantes.

Cualquier T, N1 a N3, M0: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N1-N3), pero no a lugares distantes.

Cualquier T, cualquier N, M1: el cáncer se ha propagado a ganglios linfáticos distantes o a lugares como el hígado, los pulmones o los huesos (M1).⁶

ETAPA	TASA RELATIVA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
0	98%
I	88%
II	63%
III	46%
IV	15%

Tabla tomada de : American Cancer Society. *Cáncer de vejiga*. Documento revisado el 01 de abril de 2014 de: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdevejiga/guiadetallada/cancer-de-vejiga-what-is-key-statistics>

CUADRO CLINICO

1. **Hematuria macroscópica indolora:** es el síntoma más común del cáncer de vejiga. Aparece en el 70% de los casos. El color de la orina puede variar desde roja a rosa pálido en función de la cantidad de sangre que contenga que es independiente del tamaño del tumor. En determinados casos la cantidad de sangre es mínima y no se modifica el color de la orina (microhematuria). En estos casos, para determinar su existencia es necesario realizar análisis que determinen su presencia.
2. **Disuria y/o estranguria:** es un síntoma menos frecuente que el anterior, aparece en menos de un 20% de los pacientes con cáncer de vejiga.
3. **Tenesmo** (necesidad de orinar sin llegar a conseguirlo) y la necesidad de orinar más frecuentemente son síntomas que también pueden aparecer en el cáncer de vejiga.
4. **Otros síntomas** menos frecuentes son la disminución de la fuerza y calibre del chorro de la orina y la obstrucción urinaria.⁴

DIAGNOSTICO

Análisis de orina: Se debe obtener un urocultivo y un sedimento urinario que descarten otras patologías como una infección urinaria. La visualización de células malignas en la orina es muy útil para detectar la presencia de un carcinoma.

Las muestras para la citología deben obtenerse cuando el paciente esté bien hidratado para optimizar la visualización de células cancerosas.

Incluso si los estudios de imagen del tracto urinario superior o vejiga son negativos, los hallazgos de una citología urinaria positiva pueden indicar una fuente de cáncer en cualquier localización del tracto urinario, en los cálices renales, a lo largo de los uréteres, en la vejiga y en la uretra.

Permite descartar la existencia o no de una infección urinaria. Estas infecciones pueden provocar síntomas similares al cáncer de vejiga. Además se emplea para detectar la presencia de sangre en orina en cantidades mínimas no visibles.

Citología urinaria: la orina se estudia al microscopio con el objetivo de determinar si existen células malignas en ella.

Ecografía: es una prueba que permite visualizar la vejiga y los riñones, mediante el empleo de sonidos de alta frecuencia (ultrasonidos). La sonda recoge los ecos (ondas de ultrasonido rebotadas al llegar a los tejidos) y mediante la transformación de estos en señales eléctricas son convertidos en imágenes que se visualizan en un monitor. Permite determinar el tamaño del tumor en la vejiga, así como el estado de los riñones y del hígado para descartar metástasis en este último.

Urografía intravenosa: consiste en la observación del aparato urinario (riñones, uréteres y vejiga) a través de un estudio radiográfico. Para poder apreciar con más exactitud estas estructuras es preciso introducir un contraste por vía venosa (generalmente se pincha una vena del brazo). No es una prueba dolorosa y su duración es de aproximadamente una hora.

Cistoscopia: Permite determinar la existencia de lesiones en la vejiga y la toma de una pequeña muestra de tejido de la zona sospechosa (biopsia) para su posterior estudio.

La realización de esta prueba no requiere hospitalización o preparación especial. No es una prueba dolorosa, aunque es frecuente que aprecie sensación de ardor e incomodidad mientras se lleva a cabo. Para que el urólogo pueda observar toda la superficie de la vejiga, se introduce suero estéril en su interior por lo que es normal que perciba sensación de ganas de orinar.

Biopsia: si el urólogo observa, durante la realización de la cistoscopia, una lesión sospechosa, procederá bien a extraer una pequeña muestra de tejido de dicha zona o a realizar una resección más amplia de la lesión. Este tejido extraído deberá ser estudiado por un anatomopatólogo para poder emitir un diagnóstico de certeza, bien de la existencia de un cáncer como de otro tipo de lesión. Es una prueba relativamente sencilla y corta. La duración del procedimiento oscila entre 15 y 30 minutos, y generalmente, es bien tolerada por el paciente. No necesita ingreso hospitalario ni empleo de anestesia general. Con frecuencia, se puede realizar una actividad normal después de someterse a ella.

Una vez que se ha diagnosticado la existencia de un cáncer en la vejiga, es preciso determinar la extensión, tanto local como a distancia de la enfermedad. Para ello, se solicitará una serie de pruebas:

Análisis de sangre: permite conocer el estado general del paciente y función renal.

Radiografía de tórax: su objetivo es estudiar los pulmones y descartar afectación de los mismos por el tumor (metástasis).

TAC (Tomografía Computarizada): resulta muy útil para conocer la extensión local del tumor una vez diagnosticado, es decir, permite determinar la afectación de la vejiga, la afectación de órganos vecinos y la infiltración o no de los ganglios de la pelvis.

Resonancia Magnética: su realización sólo está indicada cuando la TAC no ha dado la información suficiente para valorar la extensión de la enfermedad.

Gammagrafía ósea: se realiza únicamente cuando se sospecha que puede existir afectación ósea por el tumor. Es una exploración muy sensible para determinar la existencia de metástasis óseas, es decir, implantación de tejido tumoral en los huesos.

TRATAMIENTO PARA EL CANCER DE VEJIGA

GRUPOS DE RIESGO

Según los lineamientos de la American Urological Association (AUA) pueden identificar:

RIESGO	DESCRIPCION	PROGRESION	TRATAMIENTO
Bajo (30%)	Tumores únicos (solitarios), tumor primario Ta papilar, de bajo grado (G1-2), menores de 3 cm.	La tasa de progresión <5% en 5 años.	1.-RTU completa 2.-Única instilación inmediata posoperatoria de antineoplásico. 3.-no tratamiento adicional antes de la recurrencia.
Intermedio (45%)	Tumores Ta-T1, G1-G2 (bajo grado), multifocal Ta/T1 bajo grado, >3 cm	Tasa de progresión < 15% en 5 años	1.-RTU completa más instilación posoperatoria de antineoplásico. 2.-una segunda RTU después de 4-6 semanas cuando la primera haya sido incompleta. 3.-Quimioterapia intravesical adyuvante o BCG, se requiere terapia de mantenimiento durante un año.
Alto (25%)	Cualquier grado alto Ta o T1, cualquier Cis, T1 G3 (alto grado), tumores multifocales o con múltiples recaídas.	Es del 25 – 50% en 5 años (más alto en multifocal T1G3 + Cis)	1.-RTU completa de los papilares mas una única instilación posoperatoria de un antineoplásico. 2.-Una segunda RTU después de 4-6 semanas 3.-BCG de mantenimiento durante al menos un año. 4.-Puede ofrecerse cistectomía inmediata a los pacientes con mas alto riesgo de progresión tumoral o en quienes fracase la BCG.

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS PARA TUMORES NO INVASIVOS (Ta, T1, Cis)

1. **RTU DE TUMOR VESICAL:** cualquier sospecha de carcinoma urotelial. Puede ser un tratamiento único, pero solo en cáncer no musculo invasivo.
2. **ABLACION CON LASER:** tratamiento de elección para tumores del tracto inferior y superior. Tratamiento de tumores papilares de bajo grado. No es apropiado para nuevas lesiones antes de la estadificación/clasificación tumoral.
3. **TRATAMIENTO CONSERVADOR (FULGURACION Y VIGILANCIA CISTOSCOPICA):** tumores de bajo riesgo y tumores papilares recurrentes no musculo invasores. Buenos resultados documentados para tumores de bajo grado.
4. **QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL E INMUNOTERAPIA:** antes de la cirugía o después de la operación de forma adyuvante. Para evitar recurrencia posterior a RTU. Como terapia adyuvante en Tis donde un tumor difuso impide resección.^{7, 5}

AGENTES INTRAVESICALES USO Y TOXICIDAD⁷

AGENTE	CONCENTRACION/DOSIS	USO PERIOPERATORIO	CISTITIS (%)	OTRA TOXICIDAD
Doxorrubicina (Adriamicina)	50 mg/50 ml	si	20-40	fiebre, alergia, contracciones vesicales, 5%
Epirubicina	50 mg/50 ml	si	10-30	contracciones vesicales, raro
Thiotepa	30mg/30 ml	si	10-30	mielosupresion 8-19%
Mitomicina C	40 mg /20-40 ml (20-60mg) x 4-6 semanas	si	30-40	rash 8-19%, contracciones vesicales 5%
BCG	75-120/ 50 ml	no	60-80	serias infecciones, 5%
Interferon	50-100 MUI / 50 ml	no	<5	síntomas gripales 20%
Gemcitabina	<1-2 gr en 50-100 ml	si	moderado	nauseas ocasionales.

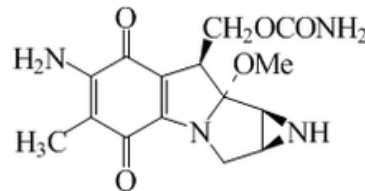
La mayoría de los pacientes con cáncer superficial de vejiga han recibido algún tipo de terapia intravesical adyuvante (luego de la remoción quirúrgica del tumor superficial), como inmunoterapia intravesical (BCG) y quimioterapia intravesical (Mitomicina C, doxorubicina, tiotepa y epirubicina)

CICLO CELULAR: El cáncer se caracteriza por la existencia de células que han sufrido un cambio en los mecanismos de control que regulan su capacidad de diferenciación y de proliferación. Cada célula proliferativa atraviesa un proceso secuencial de crecimiento y diferenciación con las siguientes fases:

- Fase G1: reposo presíntesis.
- Fase S: síntesis de ADN
- Fase G2: periodo postsíntesis de ADN, durante el cual se sintetiza ARN y proteínas.
- Fase M: mitosis.

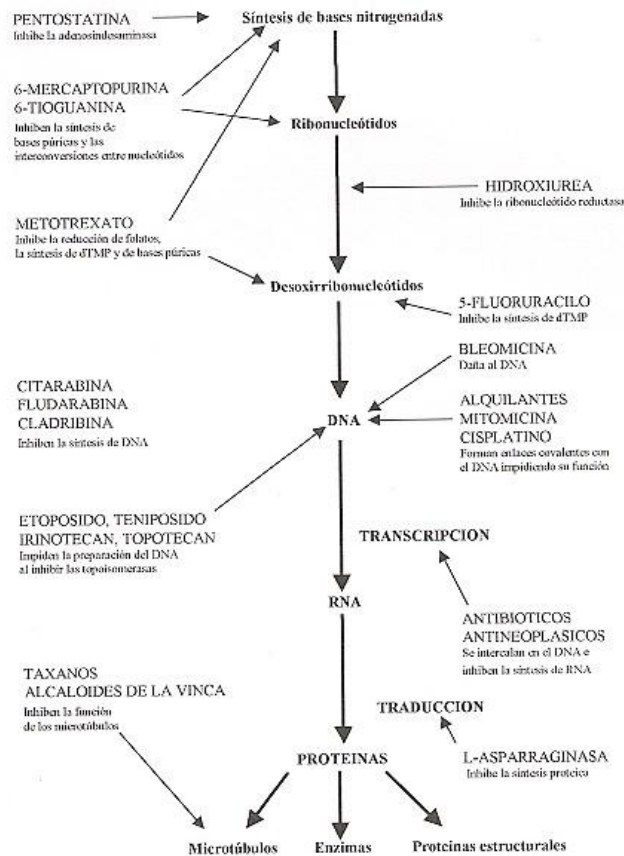
Una vez terminada la división celular, la célula puede entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente (fase G0), entrar en el período de reposo relativo postmitótico (G1) o perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación. Las células en fase G0 contribuyen a la masa tumoral, son rebeldes a la terapia farmacológica, no están diferenciadas y perduran mientras las condiciones nutritivas lo permitan, en determinadas circunstancias pueden pasar a la fase G1 contribuyendo a la actividad proliferativa.^{33, 34.}

La Mitomicina C es un antibiótico antitumoral aislado del *Streptomyces caespitosus* en 1956. Es clasificada como antibiótico, pero no es útil como agente antimicrobiano debido a su toxicidad.^{33,34} Es activado en los tejidos formando un agente alquilante que produce rotura parcial del ADN en las células cancerosas e inhibe la división de estas células al interferir en la biosíntesis del DNA. Tiene un peso molecular de 329 KDa. Este elevado peso molecular y el ser relativamente hidrofóbica originan una difusión endovesical lenta con menor absorción sistémica.³⁵



Es activa en las fases G y S del ciclo celular. La Mitomicina C causa un enlace cruzado en el ADN e inhibe su síntesis, y en menor grado al ARN y proteínas. Esto resulta en el despajero de las bases, rompimiento en la cadena del ADN, y uniones cruzadas de cadenas complementarias que previene el síntesis del ADN. La ARN polimerasa dependiente del ADN también es inhibida, disminuyendo la transcripción. Este agente puede llevar a mutaciones en el ADN.

Mecanismos y lugares de acción principales de antineoplásicos



La dosis varía de 20 a 60 mg por instilación. La más usada es 40 mg en 40 ml de solución salina o agua inyectable, administrado inmediatamente posterior a la RTU y semanalmente por 8 semanas, seguido por dosis mensual por un año. No existe estandarización en cuanto a los esquemas con Mitomicina C. En el servicio de Urología del HRLALM utilizamos el esquema de aplicación semanal por 6 semanas, posteriormente dosis mensual por 6 meses.^{33,34}

Los tumores vesicales de bajo riesgo, clasificados como tumores TaG1 únicos, ≤ 3 cm de diámetro, tienen una probabilidad de recidiva al año y a cinco años, respectivamente, de 15-24% y 31-46%, y una probabilidad de progresión, respectivamente, de $\leq 1\%$ y $\leq 1-6\%$ ²⁰. Por tanto, para estos pacientes, puede considerarse suficiente una instilación inmediata tras realizar la RTU vesical. La dosis única postoperatoria de quimioterapia endovesical en tumores de bajo riesgo parece que evita un tratamiento posterior diferido intravesical con dosis repetidas de diferentes sustancias. Esta aplicación temprana del agente quimioterápico intravesical previene el proceso de implantación de células tumorales después de la RTU, contribuyendo a disminuir la recidiva tumoral. La dosis única postoperatoria inmediata mejoraría, así mismo, la calidad de vida de los pacientes con tumores vesicales superficiales de bajo grado al disminuir la morbilidad que supone una recidiva precoz y reduciendo el riesgo de futuras progresiones.³⁵

La quimioterapia intravesical con el uso de Mitomicina C, doxorubicina, tiotepa y epirrubicina tienen un impacto claro sobre la recidiva tumoral cuando se instila inmediatamente después de la resección transuretral del tumor vesical y cuando se utiliza en el contexto del tratamiento coadyuvante.

La inmunoterapia intravesical conduce a una respuesta inmunitaria local masiva caracterizada por una expresión inducida de citocinas en la orina y la pared vesical y por la afluencia de granulocitos y células monocucleares. El mecanismo de acción ha sido intensamente investigado. El paso inicial parece ser la unión directa a la fibronectina en la pared vesical, lo que posteriormente conduce a la estimulación directa de la respuesta inmunológica celular. Se han detectado muchas citocinas involucradas en la iniciación o mantenimiento de los procesos inflamatorios, que incluyen factor de necrosis tumoral α , factor de estimulador de las colonias de granulocitos – macrófagos, interferon γ e interleucinas (IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18) en la orina de pacientes tratados con BCG intravesical. El patrón observado de inducción de citocinas con aumento preferencial de interferon γ e IL-2 refleja la inducción de una respuesta Th1. Esta respuesta inmunológica activa mecanismos citotóxicos celulares que se cree subyace a la eficacia de la BCG en la prevención de la recidiva y progresión.

La BCG es una micro bacteria atenuada desarrollada como vacuna para la tuberculosis que ha mostrado actividad antitumoral en varios cánceres diferentes, que incluyen el carcinoma urotelial.

La vacuna es reconstituida con 50 ml de solución fisiológica y debe ser infundida mediante una sonda vesical por gravedad poco después de que ocurra la agregación. Los tratamientos generalmente se inician 2 a 4 semanas después de la resección tumoral, lo que da tiempo para que la reepitelización minimice el potencial de intravasación de las bacterias vivas. En caso de un sondaje traumático, el tratamiento debe diferirse durante varios días. Después de la instilación el paciente debe retener la solución durante 2 hrs.

En general los efectos colaterales de la quimioterapia intravesical suelen ser menos frecuentes y menos graves que los de la BCG.^{33, 34}

CISTECTOMIA PARCIAL

Las indicaciones de cistectomía parcial son:

1. Tumor único en una parte móvil de la vejiga.
2. Tumor no asociado a Cis
3. Ausencia de lesiones multifocales previas.
4. Que quede una vejiga funcional posterior a la resección del tumor con 2 cm de margen libre.

En pacientes operados de cistectomía radical o parcial con ganglios positivos, márgenes positivos, alto grado o T3 patológico se debe considerar terapia adyuvante con quimioterapia sistémica y radioterapia.

CISTECTOMIA PARA NO MUSCULO INVASORES

Se recomienda en aquellos pacientes con no musculo invasivos con alto riesgo de progresión:

1. Tumores múltiples recurrentes de alto grado
2. Tumores T1 de alto grado
3. Tumores de alto grado con Cis concomitante
4. Pacientes con fracaso a la BCG.

CISTECTOMIA RADICAL

Es el tratamiento habitual para pacientes con cáncer de vejiga musculo invasor pero solo representa supervivencia significativa en el 50% de los casos.

1. Cáncer de vejiga musculo invasor (T2-T4a, N0-NX, M0)
2. No invasivos de alto grado (G3 T1 y Tis resistentes a BCG) y el papilar extenso que no se puede controlar con medidas conservadoras.

CISTECTOMIA PARCIAL EN MUSCULO INVASOR

1. Tumor único en una parte móvil de la vejiga.
2. Tumor en la cúpula y ausencia de lesiones multifocales previas.
3. Con posibilidad de márgenes de resección oncológicos libres (2cm)
4. Sin Tis asociado.

CISTECTOMIA DE RESCATE

1. No respuesta a las terapias no quirúrgicas o con recaída después del tratamiento conservador de vejiga.
2. carcinoma de células no transicionales ya que estos tumores generalmente no responden bien a la quimioterapia sistémica y la radioterapia.

CONTRAINDICACIONES DE LA CISTECTOMIA

1. Condiciones comorbidas del paciente.
2. Pacientes no dispuestos a aceptar los riesgos quirúrgicos.

COMPLICACIONES DE LA CISTECTOMIA

1. Globales en 25%. Mortalidad 1 al 2 %.
2. Relacionadas con trastornos preexistentes (comorbilidades).
3. Por extirpación de la vejiga y de estructuras adyacentes (lesión rectal < 1%, lesiones vasculares).
4. Por el uso de segmentos intestinales para el reservorio:
 - a. obstrucción intestinal 4 a 10%, < 10% requieren re intervención.
 - b. estenosis de la anastomosis uretero-enterica 3%
 - c. infecciones
 - d. trastornos metabólicos, litiasis, depresión
 - e. insuficiencia renal

PACIENTES CANDIDATOS A PRESERVAR LA VEJIGA

1. Tumor pequeño (menor de 5 cm).
2. Estadío T2, en el cual se puede lograr una RTU completa.
3. Ausencia de Cis.
4. Enfermedad que invade musculo en ausencia de hidronefrosis.
5. Medicamente apto para recibir quimioterapia sistémica.
6. Función renal y biométría hematica normal
7. No metástasis linfáticas y a distancia en estudios de imagen.

LINFADENECTOMIA

Obligatoria en el cáncer de vejiga, mínimo a reseca 12 ganglios. Es el medio más preciso para detectar metástasis a ganglios. El drenaje linfático del cáncer de vejiga ocurre a ganglios perivesicales, hipogástricos obturadores, iliacos externos y presacros. La linfadenectomia en el cáncer de vejiga es imprescindible pues tiene carácter no solo de estatificación y pronósticos, sino también terapéutico.

Hay tres tipos de linfadenectomia dependiendo de su extensión en el cáncer de vejiga: limitada, extendida y súper extendida. La extendida comprende hasta la bifurcación de la iliaca común y se debe incluir preaorticos y presacros.

PROPAGACION LINFATICA

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. obturadores 74% | 4. iliacos comunes yuxtaregionales 20% |
| 2. iliacos externos 65% | 5. paravesicales 16% |
| 3. presacros 25% | |

PROPAGACION VASCULAR

1. hígado 38%
2. pulmón 36%
3. hueso 27%
4. glándulas suprarrenales 21%
5. intestino 13%
6. tracto urinario superior 1.8% (pero aumenta a 7.5% si es en el trígono, multiples o alto riesgo)

RADIOTERAPIA (Rt)

1. La Rt externa es poco apropiada para pacientes con T1 – T1 recurrente o Tis difuso.
2. Tiene buenos resultados en pacientes sin hidronefrosis.
3. Puede ser empleada en pacientes medicamente inoperables o para paliación.
4. Preceder la Rt con una RTU amplia del tumor cuando sea posible y seguro.
5. La combinación Rt y Qt se recomienda para reducir la citotoxicidad del tumor.
6. Tratar la vejiga con o sin ganglios linfáticos con 40 – 45 Gy y aumentar a una dosis total de 64 – 66 Gy excluyendo De ser posible las aéreas normales de la vejiga.
7. Considerar bajas dosis de Rt antes de la resección parcial en tumores musculo invasivos.

QUIMIOTERAPIA (Qt)

PRIMERA LINEA (neoadyuvancia, adyuvancia y metastasico):

1. cisplatino / gemcitabina: esta combinación es considerada el estándar en el manejo de primera línea para la mayoría de los pacientes. Comparada con MVAC tiene efectos benéficos similares.
2. MVAC: esquema clásico utilizado durante muchos años, hoy en desuso debido a su toxicidad.
3. cisplatino / gemcitabina / paclitaxel: no ofrece superioridad sobre gemcitabina / cisplatino.
4. carboplatino: debe utilizarse en pacientes con fallo renal.

La presencia de metástasis viscerales y ECOG bajo (<2) son firmes indicadores de pobres resultados de la Qt.

Se ha observado un leve aumento e la supervivencia (10-15%) de pacientes con cáncer de vejiga musculo invasivos tratados con Qt neoadyuvante (tres ciclos previos a cistectomía) pero no con Rt.

SEGUNDA LINEA (metastasico):

No existe un estándar. Se han utilizado agentes como bleomicina, cisplatino, carboplatino, docetaxel, doxorubicina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, ifosfamida, paclitaxel, pemetrexed, metotrotexato y vinblastina.⁷

DEFINICION DEL PROBLEMA

La terapia intravesical con agentes quimioterapéuticos instilados dentro de las primeras 6 horas posteriores a la resección transuretral de tumor vesical es una de las opciones de manejo para el carcinoma urotelial. Con este planteamiento, el estudio busca obtener datos precisos sobre los resultados en pacientes manejados con mitomicina C intravesical a fin de conocer la evolución de estos pacientes.

HIPOTESIS

La mitomicina C es un agente quimioterapéutico intravesical que trata el carcinoma urotelial de vejiga posterior a resección transuretral contribuyendo a evitar la recidiva tumoral.

OBJETIVO GENERAL

Investigar y estudiar la eficacia de mitomicina C posterior a resección transuretral de tumor vesical superficial, así como identificar los factores de riesgo asociados con recidiva tumoral.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Investigar el efecto de mitomicina C sobre la sintomatología asociada con el tumor vesical tras su aplicación.
2. Determinar el tiempo de aparición de recidiva tumoral.
3. Determinar la asociación entre variables clínicas y la recidiva tumoral.
4. Determinar los efectos colaterales de mitomicina C.

JUSTIFICACION

Es conocido el uso de la mitomicina C como quimioterapia intravesical, a pesar de que en la actualidad se ha estandarizado el uso de inmunoterapia con BCG como primera línea de tratamiento posterior a la resección transuretral de próstata, teniendo esta modalidad, un costo más elevado, y mayores efectos secundarios.

Esta investigación busca demostrar los beneficios posteriores a la resección transuretral de tumor vesical de la mitomicina C siendo esta la disponible en el hospital. Beneficios tales como disminuir la recidiva y prevenir la progresión del tumor.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal en pacientes con cáncer de vejiga superficial el Servicio de Urología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos atendidos de 2000 a 2013, sometidos a resección transuretral de tumor vesical en quienes se aplicó terapia intravesical con Mitomicina C. La resección transuretral de tumor vesical fue realizada por el cirujano a cargo del paciente, siendo la meta de la misma la resección completa del tumor, utilizando como método de irrigación para el equipo endourológico glicina. La Mitomicina C utilizada fue la proporcionada por la institución, con clave 010.000.3022.00, Cada frasco ampola con polvo contiene: Mitomicina 5 mg, la cual se diluye con 2.5 ml de sol inyectable, utilizando por paciente 8 frascos, una vez reconstituida la Mitomicina C (20 ml) se aplica previa colocación de sonda tipo Nelaton 16 fr, se vacía la vejiga en su totalidad y se aplica el medicamento de forma lenta, se retira la sonda, se pide al paciente que retenga el medicamento por un mínimo de 45 min, y se le pide actividad física como subir y bajar escaleras según tolerancia, posteriormente acude a realizar micción para evacuar el contenido de la vejiga. El esquema utilizado fue aplicación inmediata posterior a la resección transuretral, posteriormente aplicación semanal a completar 8 dosis, y después aplicación mensual por 8 meses.

Criterios de selección.

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma urotelial superficial de vejiga.
2. Pacientes sometidos a resección transuretral de tumor vesical y que recibieron manejo subsecuente con esquema de Mitomicina C.

Criterios de exclusión y eliminación.

No aplican.

Grupo control.

El grupo control fueron los pacientes sometidos a RTU de tumor vesical urotelial que recibieron manejo con Mitomicina C y que presentaron recidiva del tumor.

Calculo del tamaño de la muestra

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran los criterios antes mencionados.

VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Variable	Unidad de medida
Tiempo	Meses
Edad	Años
Sexo	Masculino o femenino
Características clínicas	Hematuria: si/no Disuria: si/no Ardor uretral: si/no Tenesmo vesical: si/no Polaquiuria: si/no, mujer frecuencia miccional menor de una hora; hombre frecuencia miccional menor de 2 horas. Urgencia miccional: si/no Nocturia: número de micciones nocturnas que despiertan al paciente por noche. Dolor suprapúbico: si/no Rash Cutáneo: si/no
Características histopatológicas	Grado I: bien diferenciado. Grado II: moderadamente diferenciado. Grado III: indiferenciado. Invasión: si/no. Submucosa, mucosa, muscular superficial, muscular profunda.
Características de imagen	Tele tórax: metástasis si/no. Tomografía abdomen y pelvis: metástasis viscerales si/no; pulmón, hígado: si/no, metástasis ganglionares: si/no, donde: obturadores, iliacos externos, presacros,, para aorticas, para cavales. Gamagrama óseo: metástasis si/no, sitio:, nombre del hueso.
Complicaciones post RTU	Estenosis uretral: si/no IVU: si/no
Motivo no mitomicina C	Mal apego tratamiento: si/no complicaciones: si/no, descripción.

Análisis estadístico:

Se obtuvo información del expediente clínico así como los registros del sistema electrónico del ISSSTE (SIMEF) para obtener los pacientes objetos de estudio, previo consentimiento informado.

La recolección de información se obtuvo de la base de datos de cirugías realizadas por el servicio de urología con registro electrónico, y de los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados. La captación de la información se hizo mediante Excel para el procesamiento estadístico; el valor de p utilizado fue menor a 0.05. Las pruebas estadísticas fueron t de Student, chi cuadrada y coeficiente de correlación de Spearman, para ello se usó el programa estadístico SPSS versión 20.

Consideraciones éticas

Riesgo mínimo para el paciente y el estudio se apegó al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, mencionado en el Título Primero, Título Segundo, Capítulo Primero y Cuarto, Título Quinto y Título Sexto.

RESULTADOS

En el grupo sin recidiva (G1) se incluyeron 8 mujeres y 12 hombres; y en el grupo con recidiva (G2) 3 mujeres y 5 hombres; la edad promedio del G1 fue 67.7 años y 66.8 años para mujeres y hombres, respectivamente; en el G2 fue 66 años y 62.8 años, no habiendo diferencia estadística (Cuadro 1).

El seguimiento de los pacientes del G1 fue 41.4 meses y del G2 fue 43.8 meses, y tampoco hubo diferencia estadística. En el Cuadro 1 se puede observar que en el G1 predominó el sexo masculino con 60%, en el G2 fue más frecuente el sexo femenino (62.25%). no obstante no hay diferencia estadística significativa en los dos grupos. El tiempo promedio de aparición de la recidiva fue a los 10.3 meses en promedio.

Cuadro 1. Características de los pacientes.

	Sin recidiva tumoral (G1, n=20)	Con recidiva tumoral (G2, n=8)	p
Edad			
Sexo femenino	67.7±7.7	66±7.9	Chi, 0.410
Sexo masculino	66.8±7.8	62.8±6.1	
Numero			
Sexo femenino	8 (40%)	5 (62.25%)	Chi, 0.410
Sexo masculino	12 (60%)	3 (37.75%)	
Seguimiento	41.4±14.3	43.8±13.2	t, 0.400
Tiempo de aparición de recidiva	0	10.3±3.8	No aplica
Estadio Tumoral			
Tis	0	4	Chi, 0.002
Ta	12	1	
T1	8	3	

Antes de la resección transuretral de tumor vesical y aplicación de mitomicina C, los síntomas principales asociados al cáncer vesical fueron **hematuria, disuria y urgencia miccional** en orden descendente, (85.7%, 60.7% y 57.1%, respectivamente). Posterior al tratamiento quirúrgico y

farmacológico los síntomas principales fueron **disuria, polaquiuria y urgencia miccional** (46.4%, 32.1% y 28.6%, respectivamente); la polaquiuria aumentó tras la administración de mitomicina C.

En el cuadro 2 se puede observar que los síntomas del G1 mejoraron tras el tratamiento descrito, a pesar de no haber una diferencia estadísticamente significativa con excepción de la disuria, ardor uretral y polaquiuria que lograron una mejoría clínica con significancia estadística.

En el G2 se observó disminución de hematuria, urgencia, nocturia y dolor suprapúbico, se mantuvieron sin cambios la disuria, ardor uretral y polaquiuria y aumento del tenesmo vesical sin ser estadísticamente significativo. En el G1 no se presentó carcinoma in situ, en cambio en G2 se presentaron 4 casos, lo que resulta estadísticamente significativo.

Durante la vigilancia de los pacientes que recidivaron, un hombre progresó a T2a con metástasis a ganglios obturadores y pulmonares, y una mujer progresó a T2a con metástasis a ganglios obturadores únicamente. Ambos pacientes presentaron Carcinoma in situ (Tis) desde el inicio.

Cuadro 2. Efecto de la resección transuretral más Mitomicina C sobre la sintomatología.

Síntoma o signo	Sin recidiva (G1)	Recidiva tumoral (G2)	p*
Hematuria			
Pre	16 (89%)	8 (100%)	0.172
Post	0 (0%)	5 (62.5%)	No aplica
Disuria			
Pre	10 (50%)	7 (88%)	0.660
Post	6 (30%)	7 (88%)	0.006
Ardor uretral			
Pre	7 (88%)	4 (50%)	0.463
Post	1 (5%)	4 (50%)	0.005
Tenesmo vesical			
Pre	4 (20%)	1 (12.5%)	0.640
Post	1 (5%)	2 (25.0%)	0.122
Polaquiuria			
Pre	6 (30%)	5 (62.5%)	0.112
Post	4 (20%)	5 (62.5%)	0.030
Urgencia			
Pre	11 (55%)	5 (62.5%)	0.717
Post	4 (20%)	4 (50%)	0.112
Nocturia			
Pre	4 (20%)	2 (25.0%)	0.771
Post	2 (10%)	1 (12.5%)	0.847
Dolor suprapúbico			
Pre	1 (5%)	3 (37.5%)	0.260
Post	0 (0%)	1 (12.5%)	0.107

* Chi cuadrada

La prueba de correlación de Spearman aplicada a las variables clínicas en relación con la recidiva tumoral dio como resultado una asociación entre la hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria post tratamiento; el dolor suprapubico pre tratamiento y el estadio tumoral también se asociaron estadísticamente con dicha recidiva. Las demás características clínicas no mostraron correlación con la recidiva.

Cuadro 3. Correlación de características clínicas con recidiva tumoral.

Síntoma o signo	Recidiva tumoral (G2)
Hematuria Post Tratamiento	p=0.000
Disuria Post Tratamiento	p=0.004
Ardor Uretral Post Tratamiento	p=0.004
Polaquiuria Post Tratamiento	p=0.030
Dolor Suprapubico Pre Tratamiento	p=0.026
Estadio Tumoral Pre Tratamiento	p=0.001

*Índice de correlación Spearman

En el cuadro 4 se describen los efectos colaterales posterior a la aplicación de mitomicina C, siendo un total de 15 pacientes (53.6%), el más frecuente fue la infección de vías urinarias seguida de la estenosis uretral.

Cuadro 4. Efectos Colaterales de la Mitomicina C.

Efecto colateral	Número de Casos
Infección de vías urinarias	7(25%)
Estenosis uretral	4(14.3%)
Fiebre	2(7.1%)
Exantema	1(3.6%)
Síntomas Gripales	1(3.6%)

DISCUSIÓN

Osvaldo Torres y cols (2002)³⁵ en su estudio donde incluyeron 81 pacientes con cáncer vesical, describieron que de estos, 14 casos fueron del tipo superficial, 65 infiltrante y los restantes carcinoma "in situ", el objetivo del estudio fue demostrar la prevalencia por sexo de esta patología y la edad de presentación. Los resultados que obtuvieron fueron 91% masculinos y 9% femeninos. La edad de presentación osciló entre 44 y 83 años, con una media de 60,9 años. En cuanto al tipo de tumor encontrado, 8 pacientes (10%) presentaron carcinoma in situ; 16 pacientes (20%) tipo superficial, Grado 1 (8) y 57 pacientes presentaron un carcinoma de tipo infiltrante de distinto grado: Grado II, 27 pacientes (48%), Grado III, 20 pacientes (35%) y Grado IV 17%. En nuestro estudio obtuvimos una distribución por sexo con diferencia respecto a la bibliografía, siendo el 53.57% masculinos y 46.42% femeninos, con una media de edad total de 66.82 años. Y en cuanto al tipo de tumor, Tis 4 pacientes (14.28%), Ta 13 pacientes (46.42%), T1 11 pacientes (39.28%), previo al tratamiento, siendo en nuestra serie de casos una mayor incidencia de tumores no invasores.

Jalón Monzón A y cols (2008)³⁶ incluyeron 105 pacientes con tumores vesicales no musculo invasores de riesgo intermedio. La media de seguimiento fue de 22,70±8,15 meses. Se administró Mitomicina C (MMC) en 53 pacientes, de los cuales el 66% no recidivó y el 34% lo hicieron como tumor vesical no invasor. De los 52 pacientes que no recibieron MMC, el 53,8% no recidivaron, el 44,2% recidivaron como tumor no invasor y sólo un caso recurrió como tumor invasor. En cuanto al tiempo libre de enfermedad, no se encontraron diferencias significativas en los que se empleó MMC postoperatoria o tratamiento diferido. Sólo existió un caso de mielosupresión.

Zancong Shen y cols (2008)³⁷ mencionan en su revisión sobre tratamiento intravesical en cáncer vesical que el tratamiento estándar para el cáncer superficial de vejiga es la resección transuretral de tumor vesical (RTU) con una tasa de éxito cercana al 80%, y que de estos, cerca del 70% desarrollaran recurrencia y 25% de estos progresaran a musculo invasor a los 5 años. En nuestra serie, el 71.42% de los pacientes no presentaron recidiva posterior a la RTU y Mitomicina C, de los pacientes que recidivaron 28.57% solo el 25% progreso a musculo invasor, y el tiempo promedio de recidiva fue de 10 meses, siendo estos porcentajes muy parecidos a la bibliografía, pero con una disminución considerable de pacientes que recidivaron, con el tratamiento ministrado.

En general la sintomatología clínica mejoro con el tratamiento instituido en ambos grupos, demostrando que la aplicación de Mitomicina C tiene utilidad. Referente al tenesmo vesical, obtuvimos información relevante, ya que los pacientes que recidivaron, presentaron incremento en el tenesmo vesical, pudiendo existir una relación directa sobre la infiltración del tumor y compromiso nervioso perivesical, esto como un posible factor predictor de pacientes que presentaran recidiva a pesar de la terapia con RTU y Mitomicina, es necesario incluir más pacientes para obtener mayores datos.

Celaya y cols (1997)³⁸ demostraron en su estudio sobre evaluación de las reacciones adversas y la Eficacia de la Mitomicina C y la BCG en el tratamiento intravesical del cáncer Superficial de vejiga que, de los 23 pacientes tratados con Mitomicina C 10 estuvieron libres de recurrencia durante el primer año, la mediana del tiempo medio libre de recurrencia fue de 10 meses para Mitomicina C. No existen diferencias significativas en el tiempo libre de recurrencia para Mitomicina C y BCG, ni en las reacciones adversas locales, pero sí en las sistémicas, siendo mayores para BCG. Nosotros observamos un periodo más prolongado sin recidiva, 43 meses, posiblemente porque no existieron casos con Tis de pacientes que no recidivaron.

Shelley y cols (2005)³⁹ mencionan en una revisión en Cochrane, que, los resultados indican que el BCG intravesical es significativamente superior a la Mitomicina C en términos de reducción del riesgo de recurrencia del tumor. Un retraso mayor en la recurrencia del tumor con BCG intravesical puede representar un beneficio neto para los pacientes, ya que se necesitarían menos resecciones del tumor. Sin embargo, el BCG puede producir mayor toxicidad sistémica y local que la Mitomicina C y es necesario tener en cuenta para el tratamiento de Ta y T1. En nuestro estudio se constata la eficacia de la Mitomicina C por la buena respuesta clínica observada.

CONCLUSIONES

La Mitomicina C mejora la sintomatología asociada con el tumor vesical independientemente de la recidiva.

La recidiva tumoral apareció en promedio a los 10.3 meses.

La hematuria, disuria, ardor uretral y polaquiuria post tratamiento; el dolor suprapúbico pre tratamiento y el estadio tumoral tienen una correlación positiva con el desarrollo de la recidiva.

La Mitomicina C fue bien tolerada. Los efectos colaterales más frecuentes fueron infección de vías urinarias, estenosis uretral y fiebre.

BIBLIOGRAFIA:

- 1** Organización Mundial de la Salud [OMS] (2011). Cáncer. Nota descriptiva No. 297. Documento revisado el 7 de enero de 2011, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
- 2** Organización Mundial de la Salud (2008). La lucha contra el cáncer tiene que ser una prioridad del desarrollo. Documento revisado el 23 de diciembre de 2010, de:<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2008/s09/es/index.html> .
- 3** Secretaria de salud. Subsecretaria de prevención y promoción de la salud (2013). Los 5 tipos de cáncer que más afectan a los mexicanos. Documento revisado el 01 de abril de 2014, de: <http://www.spps.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>
- 4** Asociación española contra el cáncer. Cáncer de vejiga. Incidencia. Documento revisado el 01 de Abril de 2014 de:<https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEVEJIGA/Paginas/incidencia.aspx>.
- 5** Campbell-Walsh Urología / Alan Wein ...[et. Al.] – 10ª edición . Ed. Saunders, Elsevier. 2012
- 6** American Cancer Society. Cáncer de vejiga. Documento revisado el 01 de abril de 2014 de: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdevejiga/guiadetallada/cancer-de-vejiga-what-is-key-statistics>
- 7** Manual Práctico de Urología. / Héctor M. Sánchez...[et. Al.] – 1ª edición – Cáncer de vejiga. pp 447. Ed. Cuellar Ayala. 2014.
- 8** Onco Guia /Jiménez et al, Cancerología 6 (2011): 33 – 36
- 9** Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) / M. Babjuk [Et Al] - European Association of Urology 2013
- 10** Solano Reina S, Jiménez CA y cols (2002) Manual de Tabaquismo 2ª edición. Separ. Masson. Barcelona. pp. 193
- 11** Cavenneeee W y col,: “The Genetic Basis of Cancer” - Scientific American, 1995, Marzo: 50-57

12 Instituto Nacional Del Cancer. EUA. Cáncer de vejiga. Documento revisado el 02 de Abril de 2014 de: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/vejiga/HealthProfessional/page1>

13 Urología general de Smith. Tanagho – McAninch. 14 a edición. Capítulo 1. Ed. Manual Moderno. 2009

14 Organización Mundial De La Salud. Esquistosomiasis. Actualización Enero del 2012. Documento revisado el 03 de abril de 2014 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/es/>

15 Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga, México: Secretaria de Salud; 2009

Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: (Stages Ta,T1, and Tis) / M. Craig Hall [Et. Al. -] - American Urological Association - 2007 Update

16 Carcinoma epidermoide vesical. Revisión de nuestra serie. Raquel González Resina ...[et. Al.]. Urología Oncológica. Arch. Esp. Urol., 59, 8 (785-790), 2006.

17 Adenocarcinoma vesical primario: nuestra experiencia. J. Romero Otero ...[et. Al.]. Actas Urológicas Españolas 2005; 29 (3): 257-260.

18 Manual De Uroonco. Hector M. Sanchez L.. 1a Edición. Capítulo Cáncer de vejiga. Ed Elsevier.2013.

19 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.

20 Collado A, et al. Generalidades sobre los tumores vesicales. En Jiménez Cruz JF, et al editores. Tratado de Urología. 2ª ed. Barcelona: Prous Science Ed; 2006. p 1851-1881.

21 Epitelio escamoso trigonal – metaplasia escamosa estratificada – leucoplasia vesical. Edgar Velasco Zamorano. Artículo de revisión. Revista colombiana de urología. 2004.

22 Cistitis Glandular. Presentación de un caso inusual. Edgar Velasco Z. Revista colombiana de urología. 2004.

23 Papiloma invertido vesical. Castillo, Octavio; Hoyos, Jorge; Vitagliano, Gonzalo y Arellano, Leonardo. Archivos. Españoles. De Urología. 2006, vol.59, n.7, pp. 691-695.

- 24** Carcinoma In Situ de la Vejiga. Revisión Bibliográfica. Claudia R. Orlich C. Revista Médica de Costa Rica XLVI (469) 145-146; 1979.
- 25** Carcinosarcoma vesical: análisis de nuestra serie y revisión de la literatura. E. Argüelles Salido [Et. Al.]. Actas Urológicas Españolas. 28 (3): 262-268, Abril 2004.
- 26** Neurofibroma de la vejiga: caso clínico y revisión de la literatura. Pedro M. Cabrera Castillo [Et. Al.]. Archivos Españoles.de Urología, 59, 9 (899-901), 2006.
- 27** Feocromocitoma vesical. José A. Soto Estefanía [Et. Al.]. Revista Mexicana de Urología. Volumen 59 número 5. Pp 211 – 218. Septiembre- Octubre 1999.
- 28** Uropatía obstructiva bilateral como forma de presentación de linfoma vesical primario. David Hernández Alcaraz [Et. Al.]. Archivos Españoles de Urología. Volumen 62 Numero 3. Madrid Abril 2009.
- 29** Leiomiocarcinoma vesical. Presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura. Jorge Rioja [Et. Al.]. Actas Urológicas Españolas Volumen 33 Numero 7. Julio – Agosto 2009.
- 30** Hemangioma vesical. Martin Martin S. [Et. Al.]. Actas Urológicas Españolas Volumen 31 Numero 10. Noviembre – Diciembre 2007.
- 31** Angiosarcoma of the bladder: a review. Engel JD, Kuzel TM, Moceanu MC, et al.. Urology. 1998 52: 778-84
- 32** Rhabdomyosarcoma del piso vesical reporte de un caso y revisión de la literatura. Iris Faviola Cervantes-García [Et. Al.]. Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica. Vol. 17, No. 2, Abril-Junio 2010.
- 33** Intravesical Treatments of Bladder Cancer: Review / Zancong Shen [Et. Al.] - Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 7, July 2008
- 34** Advanced Bladder (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. European Urology. 2005;48:189-201
- 35** Cáncer de vejiga: incidencia en nuestro servicio. Osvaldo Torres y cols. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina - N° 115 – Mayo 2002. Pág: 8-9.

36 Efecto terapéutico de Mitomicina C en el postoperatorio inmediato de pacientes con tumores vesicales no músculo invasores de riesgo intermedio. Jalón Monzón A y cols. Actas Urológicas Españolas. 2008;32(9):894-903.

37 Intravesical Treatments of Bladder Cancer: Review. Zancong Shen y cols. Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 7, Julio 2008.

38 Evaluaciones de las reacciones adversas y la eficacia de la Mitomicina y la BCG en el tratamiento intravesical del cáncer superficial de vejiga. Celaya, M^a C. y cols. Farmacia Hospitalaria 1997; 21 (3): 137-142.

39 Intravesical therapy for superficial bladder cancer: A systematic review of randomised trials and meta-analyses. Shelley y cols. Cancer Treatment Reviews Volume 36, Issue 3, May 2010, Paginas 195–205.