



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

***“UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RE-RESECCIÓN EN LA ESTADIFICACIÓN
PATOLÓGICA EN PACIENTES CON TUMOR VESICAL SUPERFICIAL.”***

PROYECTO DE INVESTIGACION QUE SUSTENTARA PARA OPTAR POR EL
GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS EN EL AREA DE UROLOGÍA.

PRESENTA: JESÚS EMMANUEL ROSAS NAVA

TUTOR: DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA

COORDINADOR DE LA SEDE: DRA. GLORIA EUGENIA QUEIPO GARCÍA

□□□□□□□□

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2015



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

***“UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RE-RESECCIÓN EN LA ESTADIFICACIÓN
PATOLÓGICA EN PACIENTES CON TUMOR VESICAL SUPERFICIAL.”***

**Firma del Tutor
Dr. Hugo Arturo Manzanilla García**

**Firma del Profesor Titular
Dra. Gloria Eugenia Queipo García**

**Firma del Alumno
Jesús Emmanuel Rosas Nava**

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A MI ESPOSA:

Por estar conmigo en todo momento, apoyarme e impulsarme, así como cuestionarme y aconsejarme, por su amistad, por ser afortunadamente la mujer de mi vida, te amo Mariana.

A MIS HIJOS:

Por ser la culminación y el máximo logro de nuestra vida, ser el motor para continuar a pesar de lo complicado que se vean las cosas, los amo Luis Jesús y Valentina.

A MI MADRE:

Rosa Carmina, por representar el amor y sacrificio por el bienestar de los hijos, aportarme amor, confianza y seguridad. Para ti todo mi gratitud, amor y admiración.

A MIS HERMANOS:

Carmina e Israel por acompañarme, crecer conmigo y creer en mí. Los quiero hermanos.

A MI FAMILIA:

Luis, por brindarme el cariño de un padre, así como el apoyo y confianza.

Daniela por ser la mayor de los sobrinos, que representaras el ejemplo de los menores.

Norma y Alejandra, gracias por ser parte de nuestra vida y todo el apoyo.

A MIS AMIGOS:

Por ser esa segunda familia, estar siempre pendientes y apoyándonos ante todo momento. Agradezco a la vida los haya puesto en mi camino.

Los ama eternamente Emmanuel.

Índice

Resumen estructurado	1-2
Abstract	2-3
Palabras Clave	3
Marco teórico	4-20
Cáncer de Vejiga	4-6
Etiología	6-7
Manifestaciones Clínicas	7-8
Estudios Diagnósticos	8-13
Histopatología	13-15
Clasificación	15-18
Tratamiento	19-21
Predicción de Recurrencia y Progresión de la Enfermedad	21-23
Resección Transuretral del cáncer vesical	23-27
Planteamiento del Problema	28
Pregunta de Investigación	28
Objetivos	28
Justificación	29
Hipótesis	29
Tipo de Estudio	29-30
Población y tamaño de la muestra	30
Variables operativas	31
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	32-33
Metodología y definición de variables	33-35
Análisis estadístico	36
Conflicto Bioético	36
Resultados	37-46
Discusión	47-49
Conclusiones	50
Referencias	51-55
Anexo1	
Carta de consentimiento bajo información	

Índice de imágenes

Imagen 1. Registro de neoplasias malignas en el sistema urinario 2004-2006	4
Imagen 2. Tumores malignos más frecuentes en México en el año 2008	5
Imagen 3. Número de casos registrados de 2007 a 2009 en estadística mexicana	6
Imagen 4. Dibujo esquematizado de una cistoscopia y tumor pediculado por visión endoscópica	9
Imagen 5. Ultrasonido vesical en el que se muestra tumoración en pared posterolateral izquierda	9
Imagen 6. Urografía excretora, fase de eliminación con defecto de llenado vesical, sospecha de tumor vesical	10
Imagen 7. Tomografía Computada de Pelvis en fase de eliminación	11
Imagen 8. Tomografía Computada de Pelvis en fase de eliminación	11
Imagen 9. TAC en fase simple muestra zonas hipo e hiperdensas en cavidad vesical sugestivas de Tumor vesical Metastásico a hígado	12
Imagen 10. Resonancia Magnética en T1	12
Imagen 11. Resonancia Magnética en T1	13
Imagen 12. Muestras características macroscópicas de tumor vesical pediculado y sésil	14
Imagen 13. Profundidad de la penetración del tumor de acuerdo al TNM	18
Imagen 14. Re-resección de tumor vesical	27
Imagen 15. Equipo de Resección Transuretral Endoscópica	27
Imagen 16. Sala de Quirófano de Resección Transuretral Endoscópica	27
Imagen 17. Fórmula del tamaño de la muestra de una proporción	30
Imagen 18. Distribución de acuerdo al Estadio del Cáncer vesical posterior a la RTUTV	39
Imagen 19. Distribución de acuerdo al Grado de Diferenciación Celular del Cáncer vesical posterior a la RTUTV	40
Imagen 20. Distribución de acuerdo al Estadio del Cáncer vesical posterior a la RTUTV y Re-RTUTV	42
Imagen 21. Distribución de acuerdo al Grado de Diferenciación Celular del Cáncer vesical posterior a la RTUTV y la Re-RTUTV	42

Índice de tablas

Tabla 1. Patrones de crecimiento histológico	14
Tabla 2. Clasificación histopatológica	15
Tabla 3. Clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS 2004)	15
Tabla 4. TNM de Vejiga	17
Tabla 5. Factores utilizados para calcular la recurrencia y la progresión de la enfermedad	22
Tabla 6. Probabilidad de recurrencia y progresión de acuerdo a la calificación total	23
Tabla 7. Variables Operativas	31
Tabla 8. Características poblacionales	37
Tabla 9. Resultados histopatológicos y de grado de diferenciación celular obtenidos tras la Resección Transuretral del Tumor Vesical (RTUTV)	38
Tabla 10. Resultados histopatológicos y de grado de diferenciación celular obtenidos tras la Re-Resección Transuretral del Tumor Vesical (RTUTV)	41
Tabla 11. Cistoscopia de control a los 3 meses	43
Tabla 12. Estadístico de Chi cuadrado para el estadio de la RTUTV y Re-RTUTV	44
Tabla 13. Estadístico de Chi cuadrado para el grado de diferenciación celular de la RTUTV y Re-RTUTV	45
Tabla 14. Cálculo del Índice Kappa del Patólogo revisor	45
Tabla 15. Relación entre el grado de diferenciación celular en la RTUTV y la Recurrencia tumoral	46

Resumen Estructurado

Antecedentes: El cáncer de vejiga ocupa el séptimo lugar en presentación de los tumores malignos en México, con una incidencia de 4.4% y una mortalidad de 2.7%. El cáncer vesical se clasifica en base al TNM del 2010, dividiéndose según la profundidad de invasión en la pared vesical en superficial (involucra la mucosa y el tejido conjuntivo subepitelial) y profundo cuando involucra más allá de la capa muscular; presentándose en el 70% de los casos como superficial y el 30% restante profundo, sin embargo en nuestra institución se presenta de manera inversa, diagnosticándose al 77% de los pacientes con afección profunda y sólo el 23% de los casos en capas superficiales. Teniéndose de 30 a 60 casos nuevos por año (basado en un estudio de 10 años del Servicio de Urología del HGM). El tratamiento inicial para el cáncer superficial de vejiga es la Resección Transuretral del Tumor para tener un diagnóstico histológico, conocer la profundidad de invasión y el grado de diferenciación. **Objetivo:** Determinar si existen diferencias en el diagnóstico histológico entre el primer procedimiento endoscópico y el segundo en pacientes con tumor vesical superficial. **Sujetos y Métodos:** se estudiaron 20 pacientes con cáncer de vejiga superficial, en todos los casos se realizó resección y re-resección del tumor vesical. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva, la prueba de Ji cuadrado y la correlación entre los resultados se analizó mediante una correlación de Spearman. **Resultados:** De Junio de 2011 a Octubre de 2013 se realizaron 52 Resecciones transuretrales de tumor vesical, de las cuales se incluyeron a 20 pacientes, presentando el 20% tumor residual, el 10% se encontraban Infraestadificados, el 85% se manejaron con Tratamiento intravesical y el 10% con Tratamiento Radical, el 65% Sin Recurrencia a los 3 meses y el 20% con recurrencia a los 3 meses. Se realizó para el análisis estadístico una prueba de chi cuadrado de la estadificación de la 1ª y la 2ª RTU, con $p=0.5$ y correlación de Spearman de 0.348 ($p=0.1$), así como del grado de diferenciación celular (Alto y Bajo grado) teniendo una $p=0.03$ y correlación de Spearman de 0.6 ($p=0.006$). No se presentaron complicaciones, transfusiones ni mortalidad en ninguno de los grupos. **Conclusiones:** La Re-Resección Transuretral de los tumores vesicales superficiales es de gran utilidad, ya que demuestran la presencia de Tumor Residual en población Mexicana en el 20% de los

pacientes. Así como aún de mayor importancia, la posibilidad de infraestadificación en el 10 % de los pacientes, lo cual modifica el manejo que deberá recibir el paciente.

Palabras Clave: Tumor vesical, Re-resección transuretral.

ABSTRACT.

Background: The bladder cancer ranks the seventh place in presentation of the malignant tumors in Mexico, with an incident of 4.4 % and a mortality of 2.7 %. The bladder cancer is classified based on TNM of 2010, and is divided according to the depth of invasion in the bladder wall in superficial which involves the mucous and the subepithelial connective tissue and deep when it involves beyond the muscular layer; appearing in 70% of the cases as superficial and 30% remaining deep, nevertheless in our institution he appears in an inverse way, being diagnosed to 77% of the patients with deep affection and only 23 % as superficial. Taking 30 to 60 new cases per year (based on a 10 years study of the Service of Urology of the HGM). The initial treatment for the superficial bladder cancer is the Transurethral Resection of the Tumor to obtain a histological diagnosis, to know the depth of invasion and the degree of differentiation.

Objective: To determine if there are differences in the histological diagnosis between the first endoscopic procedure and the second one in patients with bladder superficial tumor.

Subjects and Methods: 20 patients with bladder superficial cancer were studied, in all the cases resection and re-resection of the bladder tumor were realized. The statistical analysis included descriptive statistics, the test of chi square and the correlation between the results was analyzed by Spearman's correlation. **Results:** From June, 2011 to October, 2013 52 transurethral resections were realized to treat bladder tumors, of which 20 patients were included, 20 % had residual tumor, 10 % was infraestadificated, 85 % were managed with intravesical treatment and 10 % with radical treatment, 65 % had no recurrence in 3 months and 20 % had recurrence in 3 months. For the statistical analysis a chi square analyses was performed for the estadification of the first and second transurethral resection, with $p = 0.5$ and Spearman's correlation of 0.348 ($p=0.1$), as well as of the degree of cellular differentiation (High and Low degree) with $p=0.03$ and Spearman's correlation of 0.6 ($p=0.006$). They presented complications, neither

transfusions nor mortality. **Conclusions:** The Transurethral Re-Resection of the bladder superficial tumors is of great usefulness, since they demonstrate the presence of Residual Tumor in Mexican population of the 20 %. As well as a finding of major importance, such as the possibility of infraestadification in 10 % of the patients, which modifies the management that the patient should receive.

Keywords: Bladder cancer, Transurethral Re-resection.

MARCO TEÓRICO

CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga es el quinto cáncer más común en Europa y el cuarto más común en los Estados Unidos.¹ Alrededor del 75% de los pacientes con cáncer de vejiga son hombres. Los factores de riesgo más establecidos para el cáncer de vejiga son el tabaquismo y la exposición ocupacional a ciertos carcinógenos.² Alrededor del 80% de los tumores de vejiga están confinados a la mucosa (tumores superficiales) y el 20% invaden la capa muscular. El tratamiento y el pronóstico de los dos tipos de cáncer son completamente diferentes: los tumores superficiales tienen mejor pronóstico y los tumores invasivos son altamente malignos y con pronóstico más sombrío en caso de no recibir un tratamiento oportuno.³

Según el registro de neoplasias malignas en México, tumores malignos del tracto urinario consisten en riñón, pelvis renal, uréter y vejiga. Juntos no rebasan el 4% del total nacional de neoplasias malignas, sin embargo se aprecia un ligero incremento del 2004 al 2006, siendo en el 2006 un total de 4247 registros, y el tumor vesical el más común con 2244 casos. (Imagen 1).⁴ Para el año de 2008 hubo un ligero incremento en el número de casos reportados con una mortalidad de 935 sujetos y se espera una prevalencia a 5 años de 6695 casos nuevos (Imagen 2).⁵

Imagen 1. Registro de neoplasias malignas en el sistema urinario 2004-2006 ⁴

Causa	CIE10	2004		2005		2006	
		N	%	N	%	N	%
Riñón	C64	1,949	1.69	1,989	1.77	1,973	1.86
Pélvis renal	C65	22	0.02	11	0.01	9	0.01
Uréter	C66	12	0.01	10	0.01	11	0.01
Vejiga urinaria	C67	2,365	2.05	2,306	2.05	2,244	2.11
Otros órganos urinarios	C68	9	0.01	11	0.01	10	0.01

Imagen 2. Tumores malignos más frecuentes en México en el año 2008 ⁵

Cancer	Incidence		Mortality		5-year prevalence	
	Number	ASR (W)	Number	ASR (W)	Number	Prop
Lip, oral cavity	2300	2.4	708	0.7	5683	5.2
Nasopharynx	100	0.1	61	0.1	262	0.2
Other pharynx	700	0.7	409	0.4	1566	1.4
Oesophagus	1316	1.4	1104	1.1	1367	1.3
Stomach	7859	7.9	6751	6.7	13088	12.1
Colorectum	6347	6.5	4009	4.0	15912	14.7
Liver	6178	6.3	6153	6.2	4813	4.4
Gallbladder	3790	4.0	2406	2.5	4805	4.4
Pancreas	4129	4.2	3976	4.1	2946	2.7
Larynx	1611	1.7	1066	1.1	4543	4.2
Lung	9148	9.4	8807	9.0	8780	8.1
Melanoma of skin	1266	1.3	514	0.5	3586	3.3
Breast	13939	27.2	5217	10.1	51497	47.4
Cervix uteri	10186	19.2	5061	9.7	34294	31.6
Corpus uteri	2606	5.4	1142	2.3	9389	8.6
Ovary	2910	5.6	1851	3.6	8035	7.4
Prostate	14917	33.4	5938	12.2	43729	40.3
Testis	2528	4.3	450	0.8	7343	6.8
Kidney	3595	3.8	1892	2.0	9365	8.6
Bladder	2331	2.4	935	0.9	6695	6.2
Brain, nervous system	2998	2.9	2255	2.3	4403	4.1
Thyroid	3195	3.0	599	0.6	12500	11.5
Hodgkin lymphoma	1057	1.0	531	0.5	2915	2.7
Non-Hodgkin lymphoma	4276	4.2	2402	2.4	8030	7.4
Multiple myeloma	1057	1.1	944	1.0	1852	1.7
Leukaemia	6105	5.7	4588	4.3	5884	5.4
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	127604	128.4	77708	77.6	296940	273.5

Existen en México diferentes esfuerzos para poder realizar una estadística adecuada del cáncer del tracto urinario. En el año de 2011 se realiza una estadística nacional publicada en la revista mensual de la Sociedad Mexicana de Urología, la cual muestra resultados muy similares a los del Registro de neoplasias malignas en México (Imagen 3) ⁶

Imagen 3. Número de casos registrados de 2007 a 2009 en estadística Mexicana

Zona geográfica	2007	2008	2009	Total
Noroeste-Golfo de Cortés*	105	100	93	298
Sur- Oriente**	45	36	63	144
Occidente – Bajío***	134	125	233	492
Norte- Noreste****	165	134	113	412
Centro *****				1136
TOTAL	449	395	502	2482

*Sonora, Sinaloa, Baja California Norte y Baja California Sur

**Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Veracruz, Campeche, Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán

***Durango, Colima, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Aguascalientes, Guanajuato, San Luis, Zacatecas

****Chihuahua, Nuevo León, Coahuila, Tamaulipas

***** D.F. Estados de México, Hidalgo, Querétaro, Guerrero, Morelos

ETIOLOGÍA

Está bien establecido, que fumar tabaco es el factor más frecuentemente asociado con el desarrollo del cáncer de vejiga, incrementando el riesgo hasta tres veces.⁷ De tal forma que del 30 a 50% de todos los cánceres de vejiga son causados por fumar tabaco.

⁸ Estudios realizados en los Estados Unidos, Europa y Japón han demostrado que la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de vejiga es el mismo en ambos sexos. El riesgo se correlaciona con el número de cigarrillos fumados, la longitud de tiempo que el humo se retiene en los pulmones, y la cantidad de humo inhalado.⁹

A principios de la década de los 50s se realizó una investigación del cáncer de vejiga en los trabajadores de las industrias químicas británicas los cuales mostraron que los individuos expuestos a la bencidina y 2-naftilamina tuvieron 30 veces más riesgo de cáncer de vejiga, que la población general. El período de latencia promedio para el desarrollo de la enfermedad era más de 15 años.¹⁰ A pesar de eso, existe algún beneficio al dejar de fumar, disminuyendo el riesgo en un 40% después de 1 a 4 años de abstinencia y el riesgo disminuye al basal hasta 20 a 30 años de que se dejó de fumar.⁸

La ciclofosfamida aumenta nueve veces el riesgo de desarrollar cáncer vesical debido a su metabolito activo (acroleína). La fenacetina, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, es más vinculado comúnmente a carcinoma de células transicionales del tracto urinario superior, pero puede conducir a una mayor incidencia de cáncer de vejiga. La cafeína y los edulcorantes artificiales han sido implicados, pero la asociación no está clara.¹¹

Además existen otros factores como son los gases de combustión y el hollín provenientes del carbón.³ La cistitis crónica y otras infecciones se asocian a litiasis y a portadores de catéteres. Del 2 a 10% de individuos parapléjicos con sonda foley permanente desarrollan cáncer vesical (células escamosas) y >50% tienen cáncer músculo invasor. La cistitis por *Schistosoma hematobium* también se relaciona con este padecimiento, siendo incluso endémico en regiones de Egipto.

La irradiación pélvica, en mujeres, con radioterapia debido a cáncer del cuello uterino aumenta el riesgo 2 a 4 veces comparado con las tratadas con cirugía y generalmente se relacionan a alto grado y estadio avanzado.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hematuria es el síntoma clave del cáncer vesical superficial e invasor. En la mayoría de los casos es macroscópica e indolora (85%).

La hematuria macroscópica se asocia frecuentemente con el cáncer de vejiga o tumores en el tracto urinario superior, y los pacientes con hematuria requieren derivación inmediata a un urólogo. Aunque la hematuria oculta en ocasiones se asocia con tumores, es mucho menos común que con hematuria franca o macroscópica.

Aunque la hematuria franca puede ocurrir con infecciones de las vías urinarias, cálculos renales, de vejiga, cáncer de células renales, y muchas otras enfermedades renales, su presencia siempre debe plantear la posibilidad de cáncer vesical. El cáncer de vejiga puede causar dolor, micción frecuente, e irritabilidad de la vejiga (20%), pero estos síntomas se observan con mayor frecuencia en los casos de cistitis o urolitiasis. Una de las formas de cáncer de vejiga, como el carcinoma in situ, produce síntomas que pueden

parecerse a la infección urinaria o prostatitis. El examen físico incluyendo examen rectal digital rara vez conduce a un diagnóstico.³

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de cáncer de vejiga se realiza clásicamente analizando el sedimento urinario, cultivo de orina y citología, la cual examina células exfoliadas de tumores vesicales, siendo este un marcador no invasivo estándar con alta especificidad >90% y baja sensibilidad 12% para tumores músculo no invasivos y de 70 a 80% en tumores de alto grado así como en el carcinoma in situ.³

La mayoría de los urólogos usan un cistoscopio flexible para examinar la vejiga, este procedimiento no requiere anestesia y se puede realizar en la consulta del médico. Aunque la cistoscopia, sigue siendo una herramienta de investigación fundamental en la detección y vigilancia de cáncer de vejiga, los tumores papilares pequeños o carcinoma in situ (CIS) pueden ser fácilmente desapercibidos con la luz blanca del cistoscopio, lo que puede explicar la recurrencia temprana. Esto ha llevado, al desarrollo de las tecnologías más recientes, como la imagen cistoscópica de banda estrecha (IBE) y el diagnóstico fotodinámico (DFD).¹² Varias pruebas urinarias moleculares, para ayudar en la detección de cáncer de vejiga, se han comercializado en los últimos años, aunque inicialmente prometedoras, ninguna de ellas ha sido suficientemente sensible o específica para mejorar la vigilancia bajo cistoscopia.¹³ (Imagen 4)

Imagen 4. Dibujo esquematizado de una cistoscopia (izquierda) y tumor pediculado por vision endoscópica (derecha).¹⁴

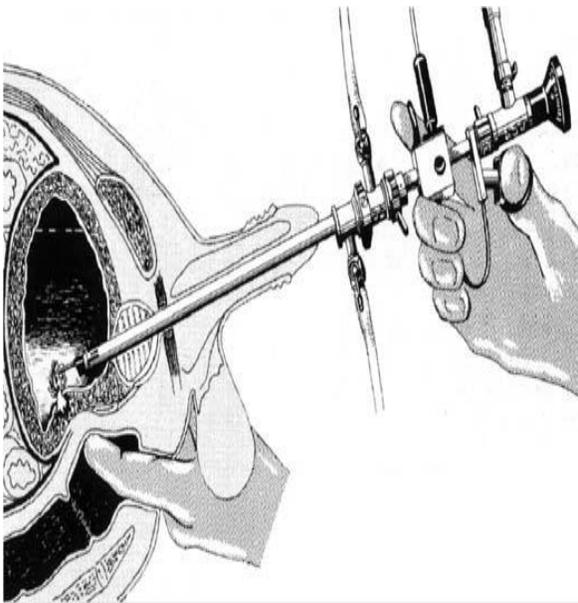
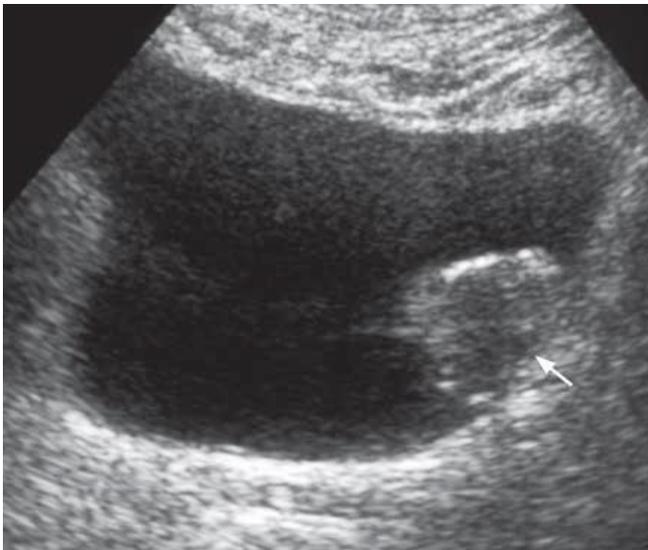


Imagen 5. Ultrasonido vesical en el que se muestra tumoración en pared posterolateral izquierda.¹⁵



La Urografía intravenosa puede detectar el cáncer de vejiga y tumores uroteliales en los riñones y los uréteres mediante la visualización de un defecto de llenado en la fase de eliminación. (Imagen 6)

Imagen 6. Urografía excretora, fase de eliminación con defecto de llenado vesical, sospecha de tumor vesical. ¹⁵



La tomografía computarizada carece de utilidad en tumores no músculo invasores, sin embargo, permite identificar defectos de llenado, además de ser útil para identificar tumores pequeños y para la evaluación del tracto urinario superior, y/o patología abdominal agregada. (Imagen 7-9)



Imagen 7: TAC pélvica muestra un crecimiento de tejido con densidad de tejido blando en la mucosa vesical de la pared lateral izquierda y posterior, indicando un tumor vesical (flecha blanca) ¹⁵

Imagen 8: TAC pélvica con defecto de llenado vesical, tumor pared lateral. derecha.(HGM)

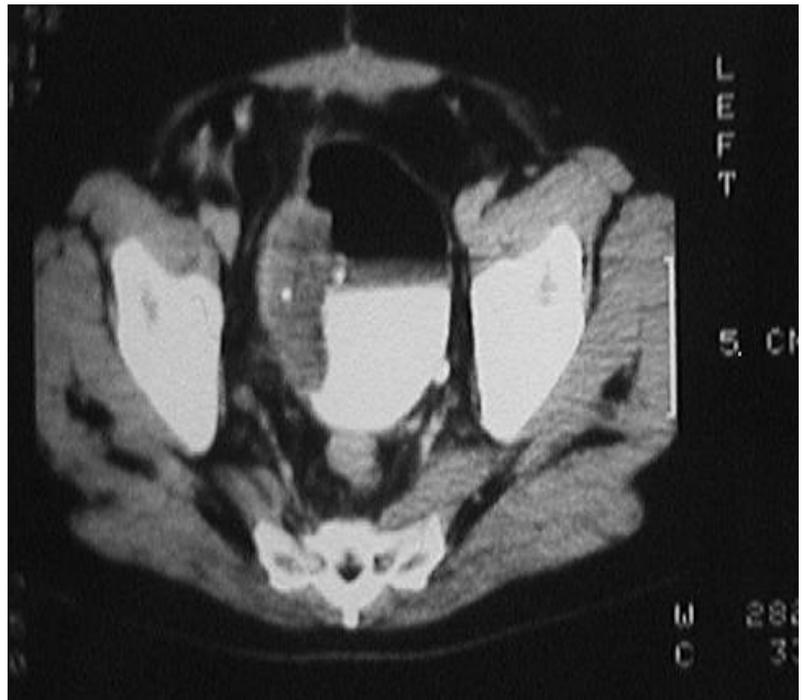
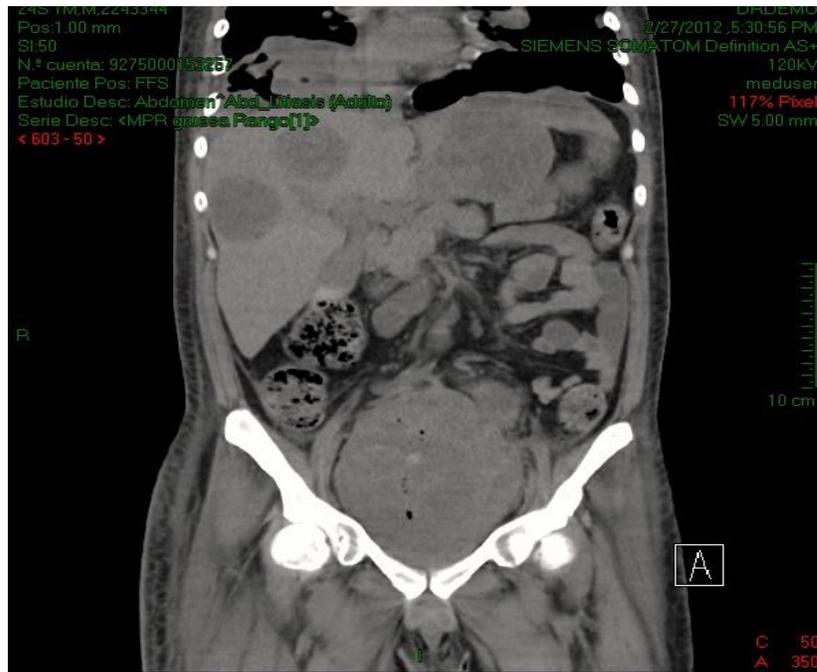


Imagen 9: TAC Abdominopélvica en fase simple muestra zonas hipo e hiperdensas en cavidad vesical sugestivas de Tumor vesical con metástasis hepáticas. (HGM)



La resonancia magnética es similar a la TAC para estadificación de invasión ganglionar, sin permitir diferenciación entre estadios Ta y T3a, pero si, para identificar invasión a grasa perivesical y órganos adyacentes. Su exactitud para detectar tumores avanzados va de 55 a 92%.³ (Imagen 10-11)

Imagen: 10: Resonancia magnética en T1:

Muestra un engrosamiento circular de la vejiga, con disrupcion de la mucosa en la pared lateral izquierda.¹⁵

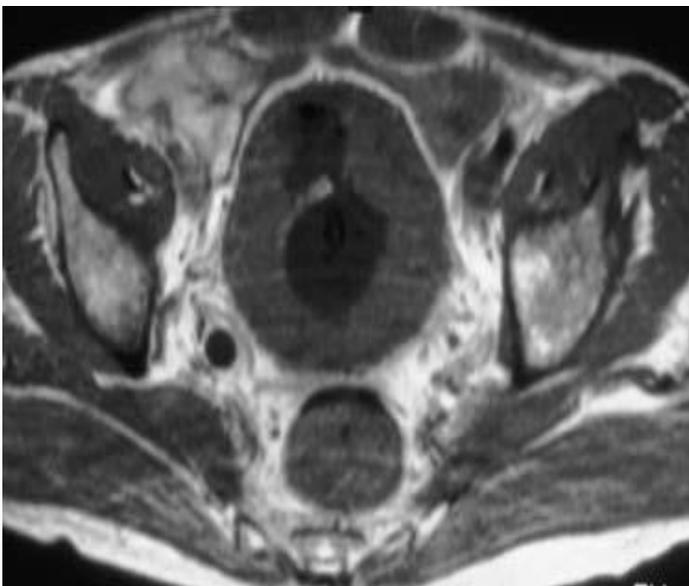
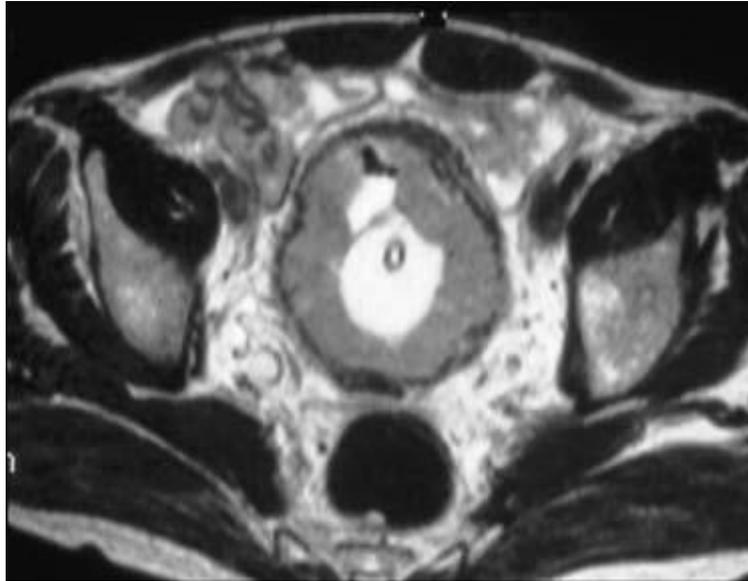


Imagen 11: RM: T2: Muestra tumor vesical musculo invasor.¹⁵



HISTOPATOLOGÍA

EL 75% de los tumores vesicales son No músculo invasores, los cuales se encuentran confinados a la mucosa vesical o a la lámina propia, el 25% restante son músculo invasores a través de la capa muscular propia.¹⁶ Aproximadamente 90% de los pacientes con cáncer vesical son de células transicionales (TCC), 5% son carcinomas de células escamosas y 1 a 2% son adenocarcinomas. Pequeños porcentajes tienen carcinoma vesical primario de células pequeñas u otras variantes histológicas, como el micropapilar que es altamente agresivo y el linfoepitelioma el cual tiene un mejor pronóstico que los tumores de células transicionales de alto grado. Los carcinomas vesicales de células pequeñas son agresivos y frecuentemente asociados a mal pronóstico.¹⁷ Las variantes micropapilares del tumor de células transicionales similares a los carcinomas micropapilares serosos ováricos son usualmente de estadio y grado alto, asociados a invasión linfovascular.¹⁸ (Imagen 12 y Tablas 1-3)

Imagen 12: Muestras características macroscópicas de tumor vesical pediculado y sésil.

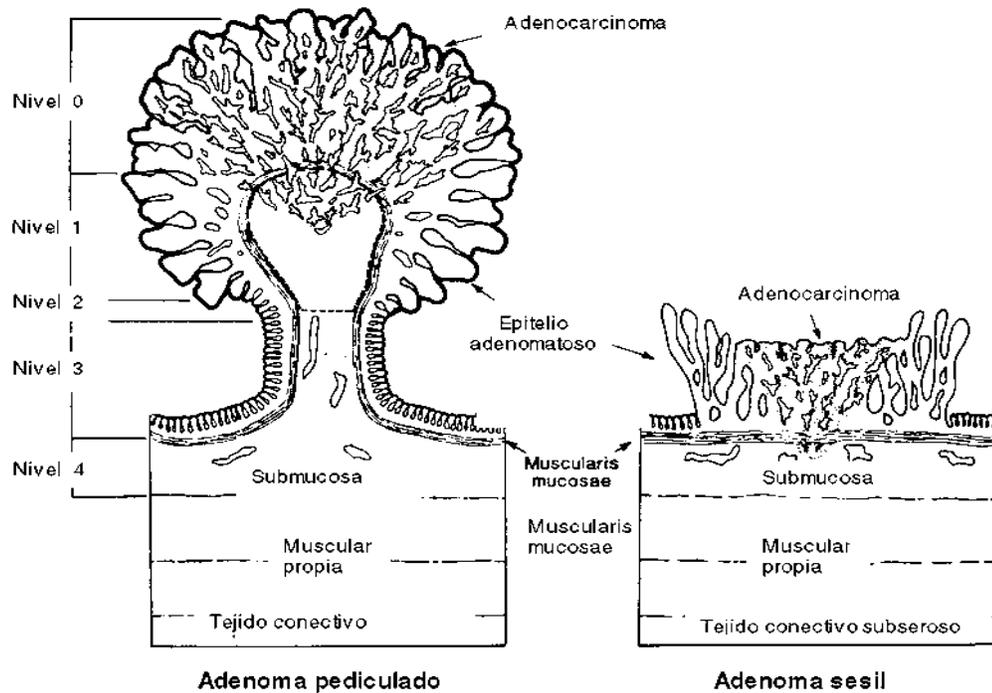


Tabla 1. Patrones de crecimiento histológico¹⁸

PATRON	CARACTERISTICAS
Papilar	Más frecuente (70%), buen pronóstico
Sésil, sólido o nodular infiltrante	10%, suelen ser de mal pronóstico
Mixto	Características papilares y sólidas (20%)
Plano	In Situ no papilar, no infiltrante, limitado a la mucosa

Tabla 2. Clasificación histopatológica¹⁸

BENIGNOS	Papilomas de células transicionales	2-3%
	Papiloma invertido	Raro
MALIGNOS	Carcinoma de células transicionales	90%
	Bajo Grado (grado I)	20%
	Alto Grado (grados II y III)	60%
	Carcinoma in situ	5-10%
	Escamoso celular	<7%
	Adenocarcinoma	2%
	Mixto o indiferenciado	Raro

Tabla 3. Clasificación según la Organización Mundial de la Salud (OMS 2004)¹⁹

Papiloma urotelial
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno
Carcinoma urotelial de bajo grado
Carcinoma urotelial de alto grado

CLASIFICACIÓN

TUMOR VESICAL NO MÚSCULO INVASIVO

Tumor papilar confinado a la mucosa, se clasifica en estadio Ta de acuerdo al Sistema de Clasificación Tumor, Nódulos y Metástasis (TNM). Tumores que invaden la lámina propia se clasifican en T1. Ta y T1 pueden ser removidos mediante una resección transuretral de vejiga (RTUV). Otros como los carcinomas in situ son planos, de alto grado y confinados a la mucosa; presentando un mayor potencial de malignidad. (Tabla 4 e Imagen 13)

TUMOR VESICAL MÚSCULO INVASIVO

El tumor que ya no está confinado a la mucosa se clasifica en estadio T2 en adelante de acuerdo a la clasificación TNM. Estos tumores se caracterizan por que invaden la capa muscular vesical.

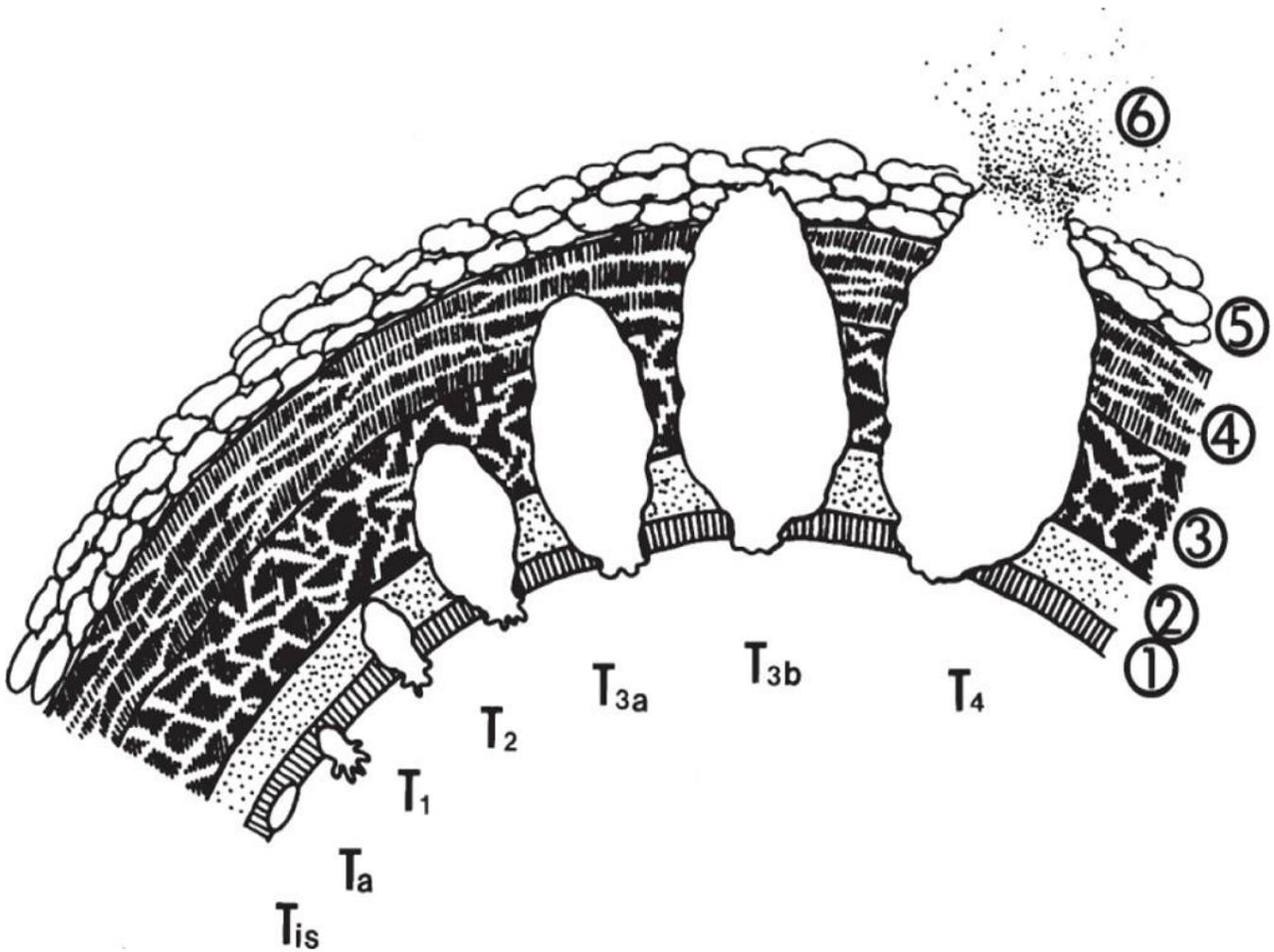
El 80% de los pacientes con cáncer vesical presentan de novo invasión muscular como primera manifestación. El 15 a 20% restante progresan de no músculo invasor después del tratamiento con terapia intravesical. La muerte debido al cáncer músculo invasor invariablemente ocurre por el resultado de metástasis distantes presentadas al tiempo de la terapia locoregional. Las recurrencias son más comunes después del tratamiento sistémico con quimioterapia, incluyendo al Sistema Nervioso Central, peritoneo y mucosa intestinal.

Los tumores músculo invasivos deben ser considerados como enfermedades sistémicas y deben ser designadas estrategias terapéuticas en la integración del tratamiento, dirigidas a la enfermedad loco regional (vejiga y nódulos linfáticos pélvicos) y metástasis viscerales ocultas de acuerdo a los factores de riesgo patológicos.

Tabla 4. TNM de VEJIGA¹⁸

T (Tumor primario)	N (Ganglios)	M (Metástasis)
Tx No se puede evaluar	Nx No se pueden evaluar	Mx No se pueden evaluar
T0 No hay evidencia de tumor	N0 No hay evidencia de metástasis	M0 No hay metástasis a distancia
TIS Carcinoma in situ: “tumor plano”		
Ta Carcinoma papilar no invasivo		
T1 Invade tejido conjuntivo subepitelial	N1 Ganglio único en la pelvis verdadera (hipogástricos, obturadores, iliacos externos o presacos)	M1 Metástasis a distancia
T2 Invade muscular	N2 Múltiples ganglios a pelvis verdadera	
T2a Invade la capa muscular superficial (mitad interna)		
T2b Invade la capa muscular profunda (mitad externa)		
T3 Invade la grasa perivesical	N3 Metástasis en ganglios de la vena ilíaca común	
T3a Microscópicamente		
T3b Macroscópicamente		
T4 Invade próstata, útero, vagina, pared pélvica o abdominal		
T4a Invade próstata, útero o la vagina		
T4b Invade las paredes pélvica o abdominal		

Imagen 13. Profundidad de la penetración del tumor de acuerdo al TNM: Capas
1.- Mucosa, 2.- Submucosa, 3.- Muscular superficial, 4.- Músculo profundo, 5.-
Grasa perivesical, 6.- Órganos adyacentes o metástasis a distancia ¹⁴



TRATAMIENTO

El tratamiento estándar para pacientes con cáncer de vejiga No músculo invasores, es la RTUV de todos los tumores de la vejiga, la cual, es tanto diagnóstica como terapéutica, y provee información para el estadiaje ofreciendo datos como la configuración, localización, tamaño del tumor y el número de tumores. La técnica de la RTUV se debe realizar de manera fraccionada, primero se elimina la parte exofítica, posteriormente la parte endofítica incluyendo la muscularis propia y después la región circundante. La inclusión de los músculos de la segunda muestra es esencial para llevar a cabo una resección correcta.

Además, en ocasiones debe incluir biopsias aleatorias en otras porciones vesicales con apariencias normales cuando en la citología muestra un alto grado o cuando se piensa realizar cistectomía parcial, y se deben realizar biopsias de la uretra prostática cuando el tumor se encuentra cerca del cuello vesical.^{20,21}

A pesar de que es posible resecar en un 50 a 70% los tumores en estadios Ta y T1 los pacientes tienen una recurrencia en 1 a 2 años. Para prevenir esto, deben ser tratados con terapia de adyuvancia. Estas drogas son instaladas intravesicalmente con soluciones acuosas durante 1-2 horas. Esos agentes llamados citostáticos como la tiotepa, la adriamicina, la mitomicina C y la epirrubicina han sido ampliamente utilizadas, y en la última década la BCG ha sido la más efectiva.²²

Los tumores residuales están relacionados con la calidad de la RTUV²³, este es un evento frecuente y relacionado con el número, grado y estadio tumoral.²⁴ Los abordajes más comunes para los tumores de bajo riesgo son solo observación o aplicación de quimioterapia intravesical. La recurrencia es de un 40%, en los pacientes que solo se manejaron con observación, por lo que es necesario la realización de RTUV y cistoscopias posteriores. La quimioterapia, obviamente reduce la recurrencia, pero en ocasiones es un sobretratamiento con un alto rango de efectos secundarios y costo económico alto por lo que la instalación única inmediata de quimioterapia intravesical después de la RTUV reduce la recurrencia.²³⁻²⁷

Se ha demostrado que existe un riesgo significativo de tumor vesical residual después de la RTUV en lesiones Ta, T1.^{28,29} Se ha observado enfermedad persistente en tumores T1 en un 33-53% de los pacientes.^{29,30} La probabilidad de que un tumor T1 sea subestadificado y se detecte en la segunda resección músculo invasivo es de 4 a 25%. El tratamiento de los tumores Ta, T1 de alto grado es muy diferente a los T2, por lo que su estadificación correcta es importante.

Recomendaciones de una segunda RTU:

- Después de una RTUV incompleta.
- Si no existe tumor en la pieza resecada, con excepción en los Ta G1 y en tumores CIS primarios.
- En todos los tumores T1.
- En todos los G3 excepto en CIS primario.
- Realizarla de 2-6 semanas después de la RTU inicial, incluyendo la resección del tumor primario.²⁸⁻³⁰

El tratamiento quirúrgico del cáncer de vejiga músculo invasor, se basa en la cistectomía y linfadenectomía pélvica e iliaca bilateral, el objetivo de esta terapia es la erradicación de la enfermedad locoregional, incluyendo el tumor primario y los nódulos linfáticos, el tipo de la derivación urinaria no afecta el pronóstico y puede ser ortotópica o heterotópica, dependiendo de las características del paciente. Pero no debe retrasarse más de 3 meses por que aumenta el riesgo de progresión.

La cistectomía radical provee un buen control local del tumor primario y debe abarcar la vejiga, la grasa perivesical, próstata y vesículas seminales en hombres, los ovarios, útero, cérvix, pared anterior de la vagina en la mujer. En mujeres sexualmente activas debe haber preservación o reconstrucción vaginal

La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, dirigidas a nódulos ocultos o a las metástasis viscerales, deben ser integradas en una terapia locoregional, cuando el riesgo de presentarlas es alto.³

La quimioterapia neoadyuvante ha sido utilizada en pacientes con estadios clínicos operables T2 a T4a. Esto para tratar las micrometástasis. La quimioterapia antes de la cistectomía, tiene varias ventajas, es mejor tolerada antes de la cirugía y también después la radioterapia. Se utiliza el cisplatino, el cual está comprobado que mejora la supervivencia.

PREDICCIÓN DE RECURRENCIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Tumores Ta, T1: La forma de clasificarlos con o sin CIS agregado es dividiéndolos en grupos de riesgo, basados en factores pronósticos de un análisis de muchas variables, usando esta técnica, se logran dividir en tres grupos, bajo, intermedio y alto. La Organización Europea del Tratamiento e Investigación contra el Cáncer (EORTC; siglas en inglés) y el Grupo de Cáncer Genito-Urinario (GUCG: siglas en inglés) desarrollaron un sistema de puntuación y tablas de riesgo.(Tablas 5 y 6)³¹

Al sistema se basa en seis factores clínicos y patológicos:

- Número de tumores.
- Tamaño de los tumores.
- Recurrencia previa.
- Categoría T.
- Presencia de CIS.
- Grado tumoral.

Tabla 5. Factores utilizados para calcular la recurrencia y la progresión de la enfermedad.

FACTOR	RECURRENCIA	PROGRESIÓN
NÚMERO DE TUMORES		
Único	0	0
2-7	3	3
> 8	6	3
DIÁMETRO TUMORAL		
<3cm	0	0
>3cm	3	3
RECURRENCIA PREVIA		
Primario	0	0
<1 año de recurrencia	2	2
>1 año de recurrencia	4	2
CATEGORIA		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Si	1	6
Grado (OMS 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Calificación total	0-17	0-23

Tabla 6. Probabilidad de recurrencia y progresión de acuerdo a la calificación total.

CALIFICACIÓN DE RECURRENCIA	PROBABILIDAD DE RECURRENCIA A 1 AÑO		PROBABILIDAD DE RECURRENCIA A 5 AÑOS	
	%	(95% CL)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

CALIFICACION DE PROGRESION	PROBABILIDAD DE PROGRESION A 1 AÑO		PROBABILIDAD DE PROGRESION A 5 AÑOS	
	%	(95% CL)	%	(95% CL)
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

RESECCIÓN TRANSURETRAL DEL CÁNCER VESICAL

TÉCNICA DE LA RESECCIÓN TRANSURETRAL DE TUMORES VESICALES.

En 1908 Beer, un cirujano de Nueva York, concibió la idea de aprovechar la corriente Oudin producida por una máquina de Wappler para fulgurar un tumor de la vejiga, creando un cable como un catéter uretral de 6 Fr que introdujo por el túnel de un cistoscopio de Nitze y consiguió la fulguración del tumor papilar de la vejiga. En 1909 Hugh H. Young creó un instrumento al que llamo *incisor* o *punch*, el cual era una navaja tubular con la cual, bajo anestesia local con cocaína, en su propio consultorio reseco una porción de tejido sin dolor. Hacia 1913 Luys, en Francia, realizaba la cirugía endoscópica de la próstata y el cuello vesical a través de vía transuretral con un electrodo activo, pero sin utilizar agua para distender la vejiga. En 1926 Stern introdujo las unidades capaces de cortar y coagular en el agua, así como el asa de tungsteno que cortaba de atrás hacia

adelante, a la que llamo resectoscopio. Se puede considerar 1930 como el año del nacimiento de la resección moderna transuretral. En 1932 Bumpus reportó 102 casos de pacientes a los cuales les había realizado un procedimiento en el que primero cortaba con la cuchilla de Young y cuando tenía la cantidad suficiente de tejido sacaba el punch e introducía el cistoscopio con un electrodo y efectuaba selectivamente la hemostasia. McCarthy(1932), Nesbit(1939) e Iglesias(1948) desarrollaron los resectoscopios con vainas, ópticas de fibra de vidrio, corriente de libre circulación y pedal de doble mando de coagulación y corte³².

Técnica^{33,34}: primeramente se realiza anestesia regional y se coloca al paciente en posición de litotomía, posteriormente se introduce cistoscopio y se realiza una exploración endoscópica de la uretra, próstata y una vez en el interior de la vejiga, inmediatamente antes de iniciar la cirugía, se realiza de manera sistemática una revisión de las paredes vesicales (observando los meatos ureterales, trígono, piso vesical, fondo, techo y paredes laterales). El equipo con el que se extirpan los tumores es el resectoscopio, siendo el más comúnmente utilizado el tipo Iglesias de 24 Fr, con óptica de 30 grados. Es importante cuidar que la vejiga no se distienda en exceso, ya que si esto sucede al iniciarse la cirugía, puede hacer sangrar al tumor, con la consiguiente pérdida de visibilidad y de tiempo en la hemostasia. Además, en los casos en que se reseca considerable parte de la pared muscular, la sobredistensión puede ocasionar perforaciones o infiltración del líquido de irrigación. Tampoco debe resecarse con la vejiga insuficientemente llena, por el mayor peligro de cortar uno de los pliegues de su pared y provocar una perforación. Por lo que lo ideal es trabajar con una vejiga moderadamente distendida, con alrededor de 100 cc de agua de irrigación. Actualmente se utiliza el resectoscopio tipo Iglesias de flujo continuo (irrigación y drenaje continuo), con lo que se evita el inconveniente de la distensión excesiva.

La técnica dependerá del número, forma y localización de los tumores. De tal manera que, si se deben reseca múltiples tumores, se seguirá la regla de primero extirpar los más pequeños; ya que si se inicia con los más grandes, al final puede suceder que la hemostasia no sea perfecta, dificultando la visión y con ello alguno de los tumores

pequeños pasar inadvertido. De la misma manera, se debe iniciar con los tumores en situación más difícil de reseca.

En el caso de un tumor bien pediculado con tallo fino y visible: se puede seccionar de una vez el pedículo, a reserva de que el tumor sea de un tamaño que permita evacuarlo a través del resectoscopio. La sección se hará con un movimiento muy cuidadoso del asa, desde atrás hacia adelante, en relación con la posición del cirujano; rechazando con el asa y el pico de la vaina el tumor y sus frondas, que están en la vejiga como flotando, se puede ver por debajo del mismo la implantación del fino pedículo, lo que permite colocar el alambre del asa justo en el lugar preciso para seccionarlo. Este corte debe hacerse con mucho cuidado y lentitud, pues se puede introducir el asa con mucha facilidad en la pared vesical y producir una perforación. Cuando el tumor sea grande, aunque este bien pediculado, será preferible rebajar su tamaño cortando por la cima del mismo, y, una vez reducido, se reseca hasta la base del mismo de una manera más rápida.

Tumor no pediculado o con pedículo ancho: se debe reseca en cuatro tiempos; el primero termina al llegar el corte a nivel de la superficie interna de la pared vesical. Se inicia en la cima del tumor rebajando su grosor ordenadamente de izquierda a derecha o viceversa, hasta llegar al nivel de la cara interna de la vejiga, cualquier vaso que se vea sangrar, pequeño o grande, debe coagularse de inmediato, pues aquí es de suma importancia mantener la transparencia del líquido de irrigación. En el segundo tiempo, se reseca la pared vesical donde estaba implantado el tumor, como si se estuviera rasurando, con cortes sucesivos por capas, hasta que solamente se vean las fibras musculares del detrusor. Hasta ahora se usa solamente la corriente de corte, y la coagulación se hace de forma exclusiva en el vaso que sangra. De esta forma, se podrá identificar bien la vejiga y el tejido tumoral que tiene otro aspecto, más denso y granuloso. Si se determina que no es prudente seguir excavando, aunque aún se vea tejido tumoral, se termina este tiempo y se inicia la coagulación del fondo, que puede destruir el tejido de tumor que haya quedado; cuando se tiene la certeza de que se ha reseca todo el tumor, y queda el lecho del mismo sin sangrar, se puede prescindir de una coagulación intensa. Se inspecciona la vejiga para cerciorarse de no haber dejado

ningún pequeño tumor sin resecar. Se deja una sonda Foley 20 o 22 Fr durante 48 a 72hrs.

Los accidentes transoperatorios más frecuentes son la hemorragia, la perforación de la vejiga y la estimulación del nervio obturador. Para evitar la primera, lo mejor es realizar la cirugía de manera ordenada, sin dejar lengüetas o cráteres del tumor en donde pueda ser difícil ver el vaso sangrante. La perforación de la vejiga se hace con facilidad y el accidente acecha con preferencia a los novatos y a los cirujanos confiados en exceso. Lo que vale en estas circunstancias, es darse cuenta de inmediato del accidente; suspender la operación y dejar una sonda para que permanezca la vejiga colapsada, se mantiene sin irrigación; si la perforación es extraperitoneal, el accidente no es grave. En las perforaciones que se comunica a la cavidad peritoneal, lo mejor es abrirla, evacuar el líquido y terminar la cirugía con la vejiga abierta, ya sea con una cistectomía parcial o por resección y fulguración. La estimulación del nervio obturador es bastante frecuente cuando se resecan los tumores situados en las caras laterales de la vejiga, cerca del cuello; presentándose cuando se está cortando, y es muy peligrosa por la facilidad con que se puede producir una perforación de la vejiga. Otra complicación que puede advertirse, después de la resección de un tumor que cubre un orificio ureteral, es el reflujo vesico-ureteral, secundario a la destrucción del mecanismo valvular del uréter. Por otro lado, nunca se debe emplear corriente de coagulación cuando se reseca un tumor sobre el orificio ureteral, por la posibilidad de que se produzca estenosis del meato^{33,34}.

La re-resección transuretral se realiza siguiendo los mismos pasos que la resección inicial, siendo adecuado realizarla entre las 4 y 6 semanas de la primera cirugía. Consiste en resecar el lecho o cicatriz donde se encontraba inicialmente el tumor primario, hasta evidenciar las fibras del músculo detrusor, tomando finalmente biopsia de la zona más profunda para corroborar la posible existencia de tumor residual (Imagen 14 y 15).



**Imagen 14. Re-resección de tumor vesical.
Lecho quirúrgico ya resecado.**



**Imagen 15. Equipo de resección
transuretral endoscópica**



**Imagen 16. Sala de quirófano de
resección transuretral endoscópica**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La profundidad de infiltración del tumor en las diferentes capas histológicas de la pared vesical es fundamental para la estadificación del mismo, sin embargo, el material obtenido en el procedimiento endoscópico puede estar incompleto, debido a factores como la anatomía vesical, tipo de crecimiento tumoral, infiltración irregular y topografía del tumor, así como ser cirujano-dependiente, conllevando a la subestadificación del mismo hasta en el 27-78%, lo que influye en el tratamiento definitivo del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La etapa histopatológica de un tumor vesical resecado, se mantiene o se modifica al resecar el lecho donde estuvo el tumor?

OBJETIVOS

- **GENERAL:** Determinar si existen diferencias en el diagnóstico histológico entre el primer procedimiento endoscópico y el segundo en pacientes con tumor vesical superficial.
- **ESPECÍFICOS:**
 - Analizar el reporte histopatológico de la primera cirugía.
 - Analizar el reporte histopatológico de la segunda cirugía.
 - Comparar los reportes histopatológicos de ambas cirugías.
 - Analizar el porcentaje de subestadificación.

JUSTIFICACIÓN

- La decisión terapéutica depende del nivel de infiltración tumoral, por lo que la estadificación histopatológica definitiva de la lesión primaria de la vejiga depende de la profundidad reportada al enviar el tejido neoplásico y la pared vesical.
- Siendo importante estudiarlo, ya que el porcentaje de tumores superficiales en nuestra población difiere importantemente a lo reportado en la casuística internacional.

HIPÓTESIS

Si se reseca el lecho donde estuvo el tumor vesical, entonces es posible que se encuentren diferencias en el diagnóstico histológico en el 30% entre el primer procedimiento endoscópico y el segundo en pacientes con tumor vesical superficial.

TIPO DE ESTUDIO: Estudio prolectivo, observacional, descriptivo y longitudinal en pacientes del servicio de urología del Hospital General de México con diagnóstico de carcinoma vesical corroborado por estudios de imagen, cistoscopia y biopsia de la lesión, siendo sometidos a resección transuretral de la lesión y realizándoles una 2ª resección sobre el lecho de la tumoración inicial a las 4-6 semanas de la primera resección. Las cirugías fueron realizadas por un solo médico urólogo adscrito al Servicio de Urología del Hospital General de México, así como el análisis histopatológico realizado por un solo patólogo.

- Por visión: Prolectivo.
- Por obtención de datos: Prospectivo.
- Por asignación: Directa.
- Por evaluación: Procedimiento.
- Por tiempo: Longitudinal.
- Por diseño experimental: Observacional analítico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra mediante la fórmula de una proporción (**Imagen 17**), teniendo una $Z^2 = 1.96$, $\alpha/2 = 0.025$, $p = 0.0047$, $q = 0.9953$ y $FE^2 = \pm 0.03$. La p es de 0.0047, porque la prevalencia del cáncer vesical es de 2.06% en México y en el Hospital General de México sólo el 23% del total de los tumores de vejiga corresponden a lesiones superficiales. Al realizar el cálculo se tiene como resultado una n de 19.96, requiriendo 20 pacientes. Se calcula un 10% de pérdidas (2 pacientes).

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p q}{FE^2}$$

Imagen 17. Fórmula del tamaño de la muestra de una proporción.

Tabla 7. Variables Operativas

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA
Resección transuretral	Resección del tumor de vejiga a través de la uretra por medio de equipo endoscópico.	Cirugía Endourológica	Cualitativa Nominal	Completa/Incompleta
Re-resección	Resección de la base donde se encontraba el tumor de vejiga a través de la uretra por medio de equipo endoscópico.	Cirugía Endourológica	Cualitativa Nominal	Completa/Incompleta
pT I (Estadio Histopatológico I)	Nivel de profundidad de las capas histológicas de la vejiga por el tumor posterior a la resección primaria.	Clasificación TNM 2010	Cualitativa Ordinal	Ta: afecta la mucosa T1: afecta al tejido conectivo subepitelial T2: afecta músculo
pT II (Estadio Histopatológico II)	Nivel de profundidad de las capas histológicas de la vejiga por el tumor posterior a la Re-resección.	Clasificación TNM 2010	Cualitativa Ordinal	Ta: afecta la mucosa T1: afecta al tejido conectivo subepitelial T2: afecta músculo
Grado Histológico I	Características histológicas de diferenciación celular posterior a la resección primaria.	Consenso de la OMS 2004	Cualitativa Ordinal	G1: bien diferenciado G2: moderadamente diferenciado G3: poco diferenciado G4: indiferenciado
Grado Histológico II	Características histológicas de diferenciación celular posterior a la Re-resección.	Consenso de la OMS 2004	Cualitativa Ordinal	G1: bien diferenciado G2: moderadamente diferenciado G3: poco diferenciado G4: indiferenciado

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Urología del Hospital General de México durante el periodo de Octubre del 2011 y noviembre del 2013, con diagnóstico de cáncer vesical.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de tumor vesical con estudios de gabinete como TAC abdominopélvica, USG vesical, Cistoscopia y citología corroborando el diagnóstico de Cáncer vesical.
- 3.- Pacientes a los que se realizó RTUV y con diagnóstico histopatológico de Carcinoma urotelial superficial de vejiga.
- 4.- Pacientes con Tumores primarios.
- 5.- Tumor igual o menor de 4 centímetros.
- 6.- Tumor único o menos de 5 lesiones.
- 7.- Tumores con “resección tumoral macroscópicamente completa” en la primera Resección.
- 8.- Contar con la firma del consentimiento informado para realizar el procedimiento quirúrgico.

Criterios de Exclusión:

- 1.- Pacientes que hayan presentado perforación vesical durante la RTUV.
- 2.- Paciente a quienes se realizó RTUV y no tienen diagnóstico histopatológico de cáncer vesical, ej: cistitis actínica, inflamatoria.

Criterios de eliminación

- 1.- Retiro del consentimiento durante el seguimiento.
- 2.- Pérdida del paciente.

Metodología.

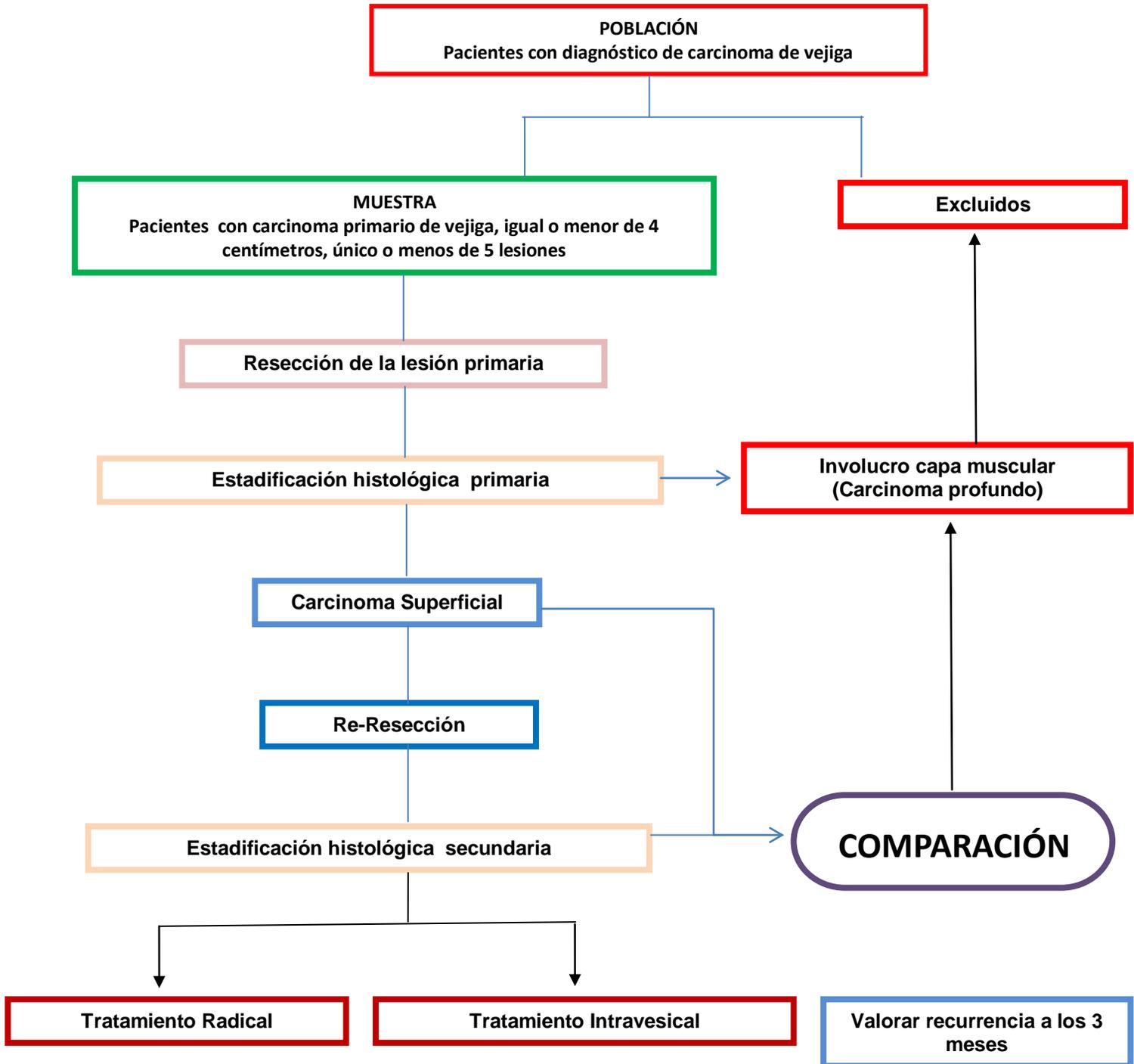
Muestra: El estudio incluyó 33 pacientes que fueron atendidos en la consulta externa de Urología del Hospital General de México, bajo protocolo de estudio con sospecha clínica de cáncer vesical, se realizaron estudios de imagen y cistoscopia con toma de biopsia, corroborando por histopatología el diagnóstico de carcinoma vesical, por lo que se programaron para la realización de Resección Transuretral del Tumor Vesical.

De este grupo se excluyeron 13 pacientes por mostrar en el resultado de patología involucro de la capa muscular, es decir, pacientes con cáncer profundo de vejiga. Se estudiaron en total 20 pacientes, los cuales se sometieron a Re-Resección, realizándose durante este procedimiento cortes endoscópicos para reseca el lecho donde se encontraba la lesión inicial y que en ese momento presentaban una zona de cicatriz. Una vez que se contaba con el resultado histopatológico de este segundo procedimiento endoscópico se valoraba la presencia de tumor residual, progresión del grado de diferenciación celular o la ausencia de células neoplásicas, realizándose comparación de ambos resultados histopatológicos. De los pacientes con ausencia de tumor residual se les manejará con tratamiento intravesical, valorando la recurrencia de las lesiones a los 3 meses vía cistoscopia; los pacientes con tumor residual y que abarque hasta la capa muscular deberán recibir tratamiento radical (ya sea quirúrgico o médico).

Las variables se capturaron en base de datos de SPSS V18 con el formato para captar las variables establecidas por el investigador. Tomando en cuenta la estadificación y grado de diferenciación celular posterior a la Resección Transuretral del Tumor Vesical, así como la estadificación y grado de diferenciación celular posterior a la Re-Resección

Transuretral del Tumor Vesical, sólo un patólogo del servicio de Patología del Hospital General de México evaluó las muestras antes comentadas.

FLUJOGRAMA DE METODOLOGÍA



DEFINICION DE VARIABLES

Resección Transuretral del tumor vesical: es una variable cualitativa y nominal. Se define como la extracción de la neoplasia intravesical, realizado por medio de un resectoscopio tipo Iglesias de 24 Fr y óptica de 30°, con un asa semicircular y energía monopolar. Una vez resecado todo el tumor, se extraen los fragmentos por medio de un evacuador de Ellik. Es importante resecar por completo el tumor y reportarlo como tal, de lo contrario será un procedimiento incompleto. Para ello, los procedimientos fueron realizados por un solo cirujano urólogo, resecándose primeramente la parte exofítica del tumor y posteriormente la base del mismo con un segmento de pared sana. Colocándose el tejido en formol (entre 8-12 hrs en un volumen de 1:10) para su adecuada fijación y envío al Servicio de Patología Quirúrgica.

Estadio Histopatológico: es una variable cualitativa y ordinal. Se define como el nivel de involucro del tumor vesical en las capas histológicas de la vejiga, o en otras palabras, como la profundidad que presenta el tumor en las capas de la pared vesical. Para ello, nos basamos en lo establecido a nivel internacional por la Clasificación de TNM 2010 (Tumor, Nódulo y Metástasis), considerando como Ta a los tumores que involucren exclusivamente la mucosa, T1 a los tumores que involucren el tejido conjuntivo subepitelial (Submucosa) y como T2 a los que involucren la capa de músculo (detrúser) de la vejiga. Estas características histopatológicas fueron evaluadas por un solo patólogo del Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México. Se pesa, encapsula y se mantiene en formol, enviándose al laboratorio para el procedimiento técnico (histokinet, bloques de parafina, corte con microtomo, baño en agua tibia, monta en laminilla, desparafina, tiñe: hematoxilina y eosina). Se observan con 4X, 10X.

Grado de diferenciación celular: es una variable cualitativa y ordinal. Se define como las características histológicas que presenta la célula con respecto a la diferenciación celular, esto en base a lo descrito por el Consenso de la OMS 2004, dividiéndose en G1 o bien diferenciada, G2 o moderadamente diferenciada, G3 o poco diferenciado y G4 o indiferenciado. Estas características fueron evaluadas por un solo patólogo del Servicio de Patología del Hospital General de México, observándose con 4X, 10X, 40X.

Análisis estadístico:

Se realizó análisis estadístico primero descriptivo de la muestra para determinar las características como es edad, tiempo de evolución, presencia de hematuria, numero de lesiones, tamaño de las lesiones, tabaquismo, índice tabáquico, obteniendo mínimo, máximo, media y desviación estándar. Posteriormente se realizó análisis mediante la prueba de chi-cuadrada, correlación de Spearman. Para ello, se dividió al estadio tumoral en dos grupos: superficial (no músculo invasor) y profundo (músculo invasor); así como dividiendo al grado de diferenciación celular en alto grado y bajo grado, obteniéndose la prueba de chi-cuadrada y la correlación de Spearman. Se obtuvo el índice kappa para evaluar al patólogo revisor de las piezas.

CONFLICTO BIOETICO

El riesgo en el estudio según las guías internacionales actuales para la buena práctica médica e investigación se clasificaría como una investigación con un riesgo mayor al mínimo según el artículo 17 de dicha ley, esto debido a la realización de un procedimiento quirúrgico endoscópico a nivel de vejiga, esto se consigna así porque a pesar de que está comprobado que en este tipo de procedimiento se puede presentar perforación vesical en un muy bajo porcentaje, ha servido para aumentar la posibilidad de obtener tejido muscular de la pared vesical, además desde el punto de vista de la corriente utilitaria y deontológica el procedimiento quirúrgico endoscópico aportó información útil de nuestra población nunca antes determinada que podría definir conceptos en nuestra población y ayudar al diagnóstico oportuno de involucro por carcinoma de la capa muscular y evitar sus complicaciones como progresión, metástasis y muerte.

RESULTADOS

De junio de 2011 a octubre de 2013 se realizaron 52 Resecciones Transuretrales de Tumor Vesical (RTUV), de las cuales se incluyeron 20 pacientes por cumplir con los criterios de inclusión.

La media de edad fue 67.85 años (47-85; DS 10.4 años), con tiempo de evolución promedio de 12.78 meses, (1-48; DS 16.2 meses), promedio de 1.8 lesiones (1-4; DS 1.1), el tamaño de las lesiones fluctuó entre 1 y 4 cm (promedio 2.45; DS 1.2 cm). El tabaquismo estuvo presente en el 65% de los pacientes, con promedio de años de tabaquismo de 22.95 (0-60; DS 18.6 años), fumando un promedio de 8.25 tabacos por día (0-20; DS 7.4 cig/día). El índice tabáquico promedio fue de 11.3 (0-30; DS 11.2).

(Tabla 8)

Tabla 8. Características poblacionales.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad (Años)	20	47	85	67.85	10.4
Tiempo de evolución(Meses)	20	1	48	12.78	16.2
Hematuria	20	0	1	.85	.36
Lesiones (Numero)	20	1	4	1.8	
Tamaño(Cm)	20	1	4	2.45	1.2
Tabaquismo (Años)	20	0	60	22.95	18.6
Cig/Día	20	0	20	8.25	7.4
IT*	20	0	30	11.33	11.2

Indice Tabaquico;

Se realizó la Resección Transuretral del Tumor Vesical en los 20 pacientes incluidos mediante la técnica ya descrita, teniéndose como resultado 6 pacientes con carcinoma papilar no invasivo y 14 pacientes con carcinoma confinado al tejido conjuntivo subepitelial, sin incluir a pacientes con involucro de la capa muscular. Respecto al grado de diferenciación celular, 12 bien diferenciados y 8 mal diferenciados. **(Tabla 9, Imágenes 18 y 19)**

Tabla 9. Resultados histopatológicos y de grado de diferenciación celular obtenidos tras la Resección Transuretral del Tumor Vesical (RTUTV).

	RTUTV
Estadio Histopatológico	N
Ta (Superficial)	6
T1 (Superficial)	14
T2 (Profundo)	0
No Tumor	0
Grado Histológico	
Bien Diferenciado	12
Mal Diferenciado	8
No Tumor	0

Imagen 18. Distribución de acuerdo al Estadio del Cáncer vesical posterior a la RTUTV.

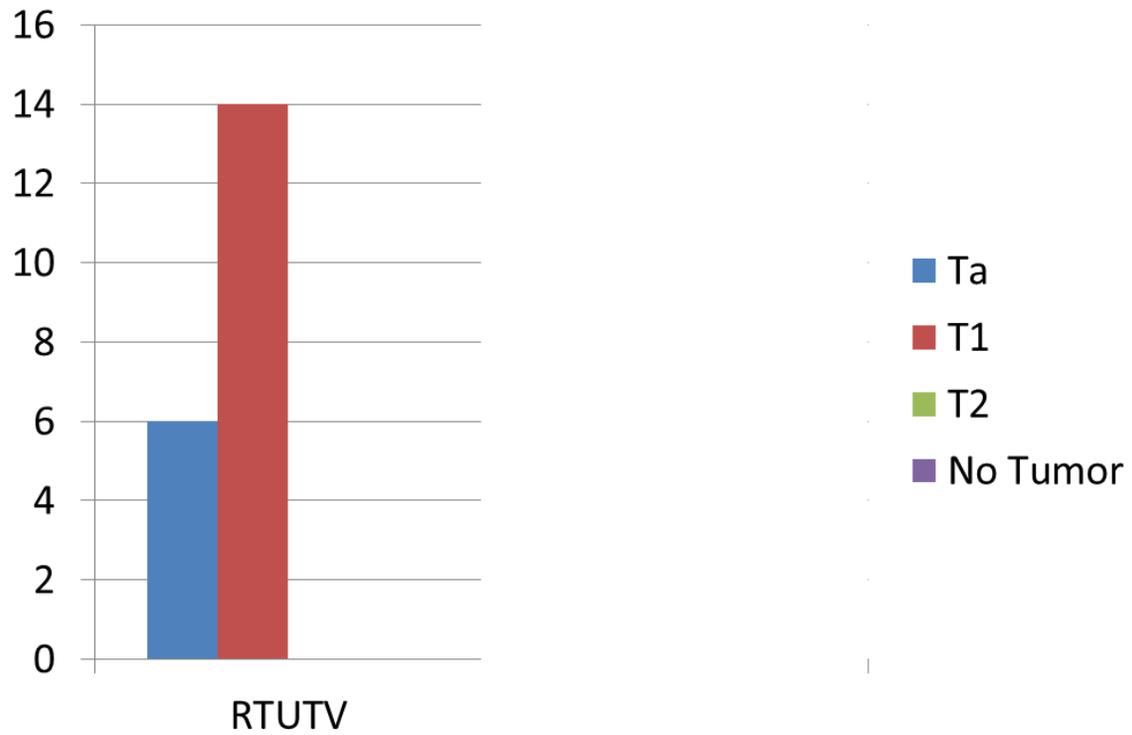
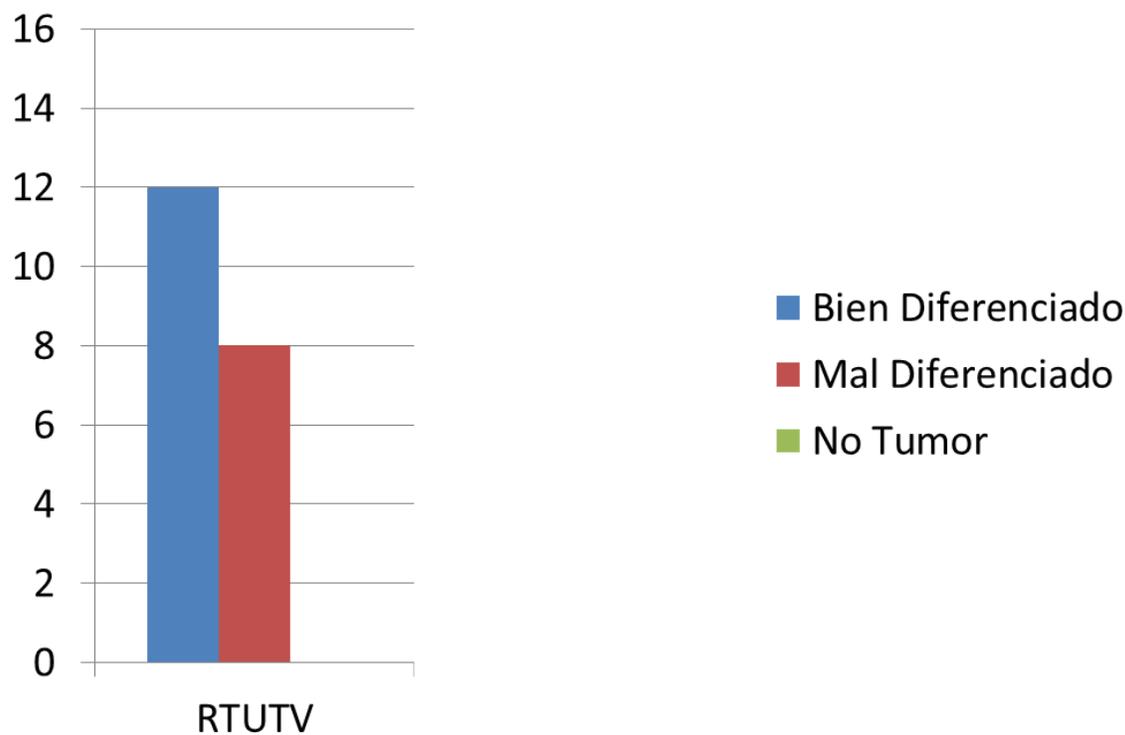


Imagen 19. Distribución de acuerdo al Grado de Diferenciación Celular del Cáncer vesical posterior a la RTUTV.



RTU1-G: 0= Bajo grado, 1= Alto grado

Posteriormente se realizó la Re-Resección Transuretral del Tumor Vesical en los 20 pacientes incluidos, realizándose mediante la resección del tejido cicatrizal, del lecho donde se encontraba el tumor inicialmente, teniéndose como resultado 4 pacientes con tumor residual: 1 paciente con carcinoma papilar no invasivo, 1 paciente con carcinoma confinado al tejido conjuntivo subepitelial y 2 pacientes con involucro de la capa muscular; así como los restantes 16 pacientes sin tumor. Constituyendo un 20% de casos con cáncer residual y de estos un 10% subestadificados, ya que se demostró involucro de la capa muscular; así como 80% de los pacientes se encontraban con resecciones completas. Respecto al grado de diferenciación celular en los pacientes con carcinoma residual, uno era bien diferenciado y 3 mal diferenciados. **(Tabla 10, Imagenes 20 y 21)**

Tabla 10. Resultados histopatológicos y de grado de diferenciación celular obtenidos tras la Re-Resección Transuretral del Tumor Vesical (RTUTV).

	Resección TV	Re-Resección TV*
Estadio Histopatológico		
Ta (Superficial)	6	1
T1 (Superficial)	14	1
T2 (Profundo)	0	2
No Tumor	0	16
Grado Histológico		
Bien Diferenciado	12	1
Mal Diferenciado	8	3
No Tumor	0	16

Imagen 20. Distribución de acuerdo al Estadio del Cáncer vesical posterior a la RTUTV y Re-RTUTV.

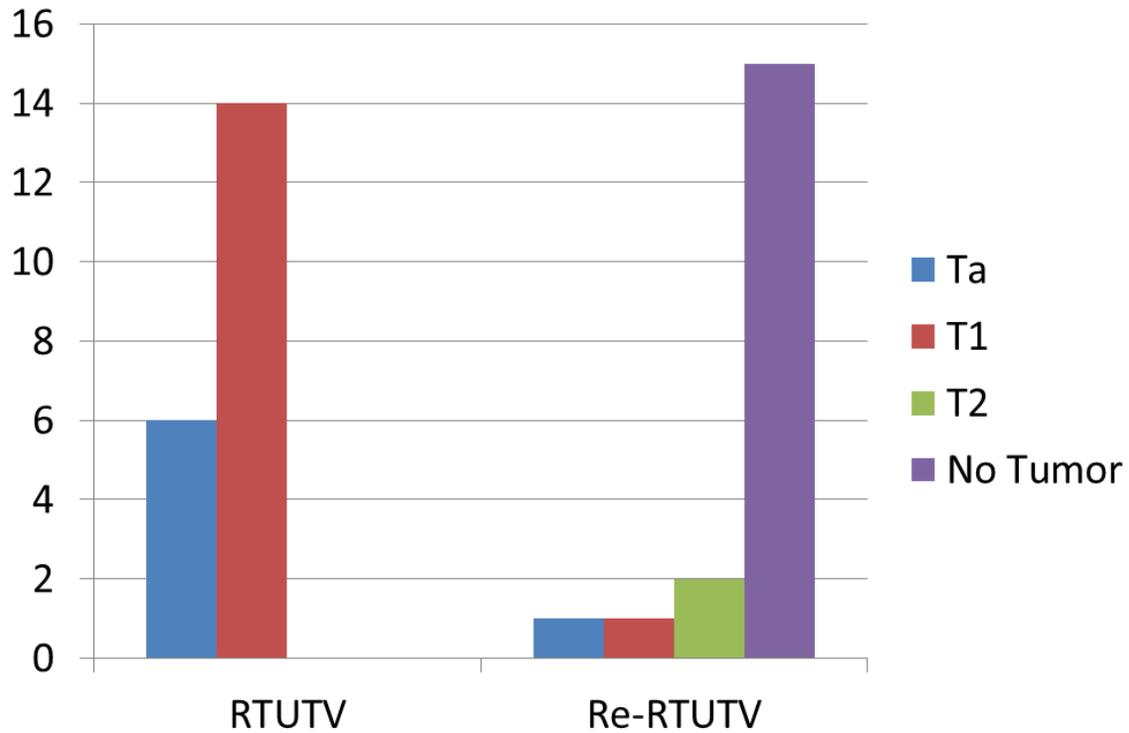
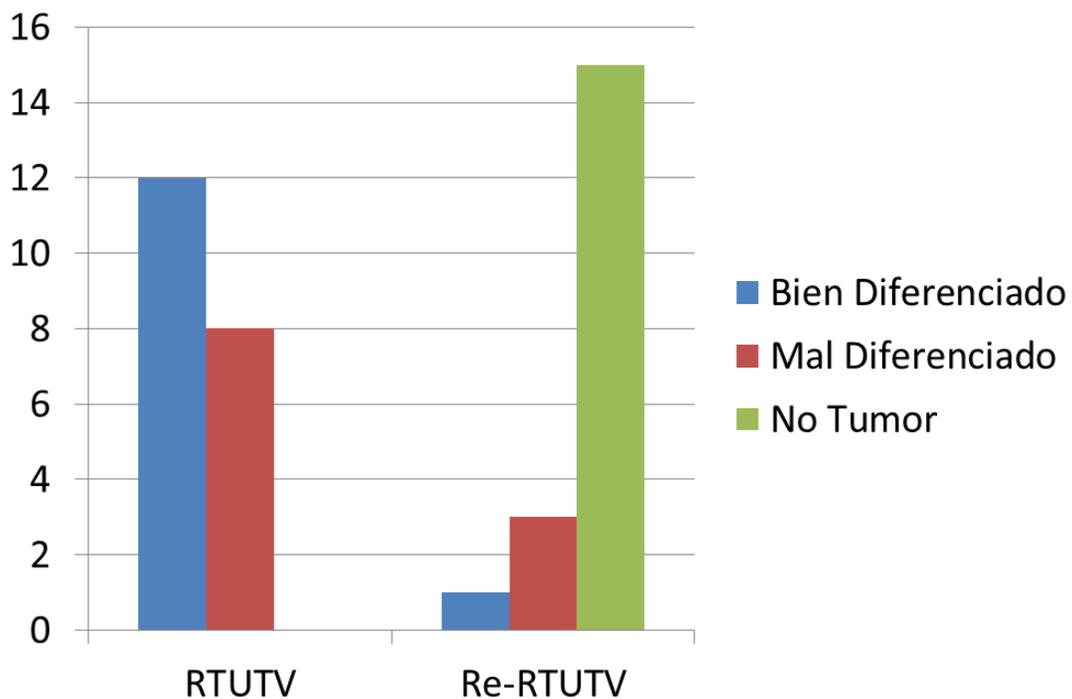


Imagen 21. Distribución de acuerdo al Grado de Diferenciación Celular del Cáncer vesical posterior a la RTUTV y la Re-RTUTV.



En el 90% los pacientes (pacientes sin tumor residual y con tumor residual superficial (Ta y T1) el manejo que se les dio fue a base de tratamiento intravesical (Bacilo de Calmette-Guerin). En el 10% restante (pacientes con involucro de la capa muscular) se manejo con tratamiento radical (uno mediante Cistoprostatectomia Radical y linfadenectomia extendida y otro con Quimio-radioterapia).

A todos los pacientes se les realizó a los 3 meses como parte del seguimiento cistoscopia y citología urinaria; así como toma de biopsia en los pacientes en quienes se evidenció recurrencia del tumor, teniendo como resultado recurrencia en el 20% de los pacientes y no recurrencia en el 70% de los pacientes. **(Tabla 11)**

Tabla 11. Cistoscopia de control a los 3 meses.

	Frecuencia	Porcentaje
SIN LESIONES	14	70
UNA LESIÓN	4	20
TX RADICAL	2	10
Total	20	100

No se presentaron complicaciones, transfusiones ni mortalidad en ninguno de los grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó para el análisis estadístico una prueba de Chi cuadrado de la estadificación de la 1ª y la 2ª RTU, encontrándose un valor de 2.143, con $p= 0.543$, lo cual nos dice que no existe relación entre las variables $p= 0.5$ y correlación de Spearman de 0.325 ($p=0.1$), lo cual nos expresa que no existe correlación entre la primera y la segunda RTUTV.

De igual forma, se realizó el mismo análisis estadístico tomando las variables grado de diferenciación celular (Alto y Bajo grado) en la primera y la segunda RTUTV, al realizar la prueba de Chi cuadrada se encontró un valor de 7.5, con $p= 0.024$, lo cual nos dice que existe relación entre las variables. Además realizamos una Correlación de Spearman, la cual nos arroja un resultado de 0.61 ($p=0.004$), traduciéndonos que existe una correlación del 61% en el grado de diferenciación celular entre la primera y la segunda RTUTV (**Tablas 12 y 13**). Se calculó el índice Kappa para evaluar al patólogo, obteniéndose un resultado de 0.73, $p 0.003$, lo cual nos traduce una fuerza de concordancia buena. (**Tabla 14**).

Tabla 12. Estadístico de Chi cuadrado para el estadio de la RTUTV y Re-RTUTV.

	Valor	GL	P
Chi-cuadrado de Pearson	2.143	3	0.543
Razón de verosimilitudes	3.265	3	0.353
Correlación de Spearman	.325		0.162
N de casos válidos	20		

Tabla 13. Estadístico de Chi cuadrado para el grado de diferenciación celular de la RTUTV y Re-RTUTV.

	Valor	GL	Sig. asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	7.500	2	0.024
Razón de verosimilitudes	8.926	2	0.012
Correlación de Spearman	.610		0.004
N de casos válidos	20		

Tabla 14. Cálculo del Índice Kappa del Patólogo revisor.

	Valor	Sig. exacta
Medida de acuerdo Kappa	0.737	0.003
N de casos validos	20	

Se realizó una tabla de 2x2, para poder calcular el RR con las variables del grado de diferenciación celular en la RTUTV y la presencia de tumor residual. Teniéndose un RR de 4.5, lo cual nos traduce que los pacientes con un resultado de carcinoma urotelial de alto grado de diferenciación celular tras la RTUTV tienen un RR de 4.5 con respecto a los pacientes con carcinoma urotelial de bajo grado para presentar tumor residual en el lecho quirúrgico, a pesar de ser una resección macroscópicamente completa (**Tabla 15**).

Tabla 15. Relación entre el grado de diferenciación celular en la RTUTV y la Recurrencia tumoral.

GRADO HISTOPATOLÓGICO	TUMOR RESIDUAL		TOTAL
	SI	NO	
ALTO RIESGO	3	5	8
BAJO RIESGO	1	11	12
TOTAL	4	16	20

RR= 4.5

DISCUSIÓN

El cáncer de vejiga es una entidad que ocupa el primer lugar de neoplasias malignas de la vía urinaria. Siendo detectado más frecuentemente como cáncer superficial de vejiga, confinado a la mucosa (Ta) o al tejido conjuntivo subepitelial (T1) en hasta el 75-85% de los casos³⁵. En nuestro país existen reportes que el cáncer superficial representa entre el 44-58% de los casos^{36,37}. Sin embargo, lo que se observa en nuestro medio es totalmente diferente, ya que sólo el 23% de los pacientes con cáncer de vejiga se diagnostican en dicha etapa³⁸, esto puede deberse al nivel sociocultural de los pacientes que acuden a nuestra institución, ya que al diagnóstico presentaban un tiempo de evolución de 12.7 meses desde la aparición de los primeros síntomas.

Nuestros pacientes se presentaron en el rango de edad y con el factor de riesgo “tabaquismo” similar a lo reportado en la literatura internacional^{35,36,39}.

El primer paso en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga es la resección transuretral de la lesión primaria, la cual en principio debe ser una resección macroscópicamente “completa”, sin embargo, existen múltiples reportes de tumor residual desde un 17% hasta un 83%⁴⁰⁻⁴⁶, así como infraestadificación en el 4-29%. Por lo que está contemplada la Re-resección en las Guías Europeas si existe la sospecha de una primera resección incompleta (p. ej., cuando se trata de tumores múltiples o de gran tamaño o cuando el patólogo no informa la presencia de tejido muscular en la muestra). Además, debería realizarse cuando en la resección inicial aparece un tumor no músculo-invasivo de alto grado o T1³⁵, así como en las guías nacionales para casos de tumores Ta de alto grado⁴⁷. Sin embargo, ni en esta guía de práctica clínica nacional, ni en los reportes científicos existen publicaciones de estudios en población mexicana que nos muestren el comportamiento del cáncer de vejiga con este manejo, y dado que se presenta con mucha menor frecuencia el cáncer superficial de vejiga es de crucial importancia conocerlo; por lo que nuestro estudio muestra que el comportamiento del cáncer superficial de vejiga es similar a lo que se ha presentado en otras series, encontrándose un 20% de cáncer residual y un 10% de infraestadificación tras realizar la re-resección. Aunque en fechas recientes el porcentaje de tumor residual e infraestadificados han disminuido hasta 17% y 4.2%, respectivamente⁴⁶, ello gracias a

las mejoras en los implementos tecnológicos (como las endocámaras, fuentes de luz, monitores de alta definición, equipos de resección) que nos auxilian en el tratamiento¹⁴, sin embargo, continúan detectándose pacientes infraestadificados al realizar la re-resección, lo cual es de gran importancia, porque las implicaciones clínicas de los hallazgos con respecto a la ausencia o presencia de tumor residual determinarán el manejo subsecuente, ya sea conservador o tratamiento quirúrgico radical⁴⁹. Debido a esto, Jakse et al recomiendan realizar la re-resección en los pacientes con tumores T1⁴⁹, por otro lado Ritch refiere que deben seleccionarse los casos que se deberán someter a re-resección para mejorar la certeza diagnóstica y el manejo subsecuente⁵⁰.

Respecto al grado de diferenciación celular en los pacientes con carcinoma residual, uno era bien diferenciado y 3 mal diferenciados. De los cuales el 75% mantuvieron el grado de diferenciación celular reportado en la primera cirugía, sólo un paciente (25%) progreso de bajo a alto grado, sin embargo, siendo de mayor impacto el hecho de que dicho caso presentó involucro de la capa muscular (es decir un carcinoma profundo) tras la re-resección. En este caso particular, tras realizar la primera resección no se evidencio tejido muscular en el reporte de patología, por lo que coincidimos con Gaya y col en que es indispensable realizar la re-resección en todos los casos en que esté ausente la capa muscular tras la primera resección⁴⁶.

Nuestros resultados muestran un 10% de pacientes infraestadificados, los cuales posterior a la re-resección cambio el tratamiento y se les manejo de manera radical, ello incide de manera directa en la recurrencia, progresión y supervivencia de los pacientes^{41,48}.

Es importante recordar que es un procedimiento quirúrgico y que a pesar de tener una probabilidad baja de complicaciones, se ha reportado perforación vesical en el 4.2-4.8%^{44,45}. En nuestro grupo de pacientes no se presentaron complicaciones, transfusiones ni mortalidad.

El seguimiento debe ser por medio de cistoscopias periódicas, siempre realizando la primera a los 3 meses, reportándose recurrencia en el 12.2% de los casos⁴⁵, existen reportes de disminución de la recurrencia con la realización de re-resección (de 11.4-4.6%)⁵¹. En nuestra serie se presentó recurrencia en el 20% de los pacientes a los 3

meses de seguimiento (presentando una sola lesión). De estos casos tras la primera resección el 75% presentaron carcinoma urotelial de alto grado, lo cual se corrobora al hacer el análisis de alto y bajo grado, ya que se obtiene un RR de 4.5 para los pacientes con carcinoma de alto riesgo respecto a los de bajo riesgo.

CONCLUSIONES

El cáncer de vejiga en México se presenta con mayor predominio de carcinomas profundos comparado a lo descrito en países europeos y Estados Unidos. Nuestro estudio muestra que a pesar de dicha presentación clínica, el cáncer de vejiga superficial se comporta de manera similar a lo descrito en otros países.

No existen estudios acerca del papel de la re-resección transuretral del tumor de vejiga en nuestro país, en parte por la baja incidencia del carcinoma de vejiga en este estadio y por la dificultad de llevar a cabo dichos procedimientos en instituciones de salud en México.

El realizar la re-resección o segunda resección del tumor de vejiga (lecho o cicatriz donde se encontraba el tumor inicialmente) es de crucial importancia para estadificar apropiadamente a los pacientes con cáncer de vejiga superficial. En nuestro estudio, pudimos identificar a 20% de pacientes con cáncer residual en el lecho quirúrgico. Además la re-resección permite identificar a pacientes infraestadificados, sobretodo en los pacientes en los que está ausente el tejido muscular tras realizar la primera resección, en cuyo caso es obligado someterlos a la segunda cirugía entre las 4-6 semanas después de la primera.

En los pacientes que se modifica su estadio tras la re-resección, generalmente se cambia de modalidad terapéutica, del manejo intravesical a la terapia quirúrgica radical.

El grado de diferenciación celular es un factor de gran impacto para la recurrencia, ya que los pacientes con carcinoma de alto grado tienen un 45% más riesgo de recurrencia comparado con los de bajo grado, por lo que los pacientes con dicho resultado deben ser seguidos más estrechamente.

La re-resección es un procedimiento seguro, con una tasa de complicaciones muy baja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jensen OM, Esteve J, Moller J, Renard H. Cancer in the European community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26:1167-77.
2. Silverman D, Levin L, Hoover R. Occupational risks of bladder cancer in the United States in non white men. J Natl Cancer Inst 1989;81:1480
3. Campbell Walsh Urology. 9th edition Chapter 76 2447-2467
4. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Compendio de mortalidad y morbilidad. Secretaria de Salud México 2008 Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México
5. Globocan 2008
<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>
6. Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario. Rev Mex Urol Vol 71 Supl 3, 2011.
7. Pashos CL, Botteman, GT, Mc Neill A et al: Efficacies of cigarette warning labels in informing smokers about risk of smoking findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Survey. Tob Control 2006; 15.
8. Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al: SEER Stat Facts Sheets: Bladder. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
9. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, Wynder E. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. Cancer Res 1988;48:4405
10. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males. Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. Int J Cancer 1984; 44:605-10.
11. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin N Am. 1992; 6: 1-30.
12. Jocham D, Stepp H, Waidelich R: Photodynamic diagnosis in urology: State-of-the-art. Eur Urol 2008, 53:1138-48.

13. Yutkin V, Nisman B, Pode D: Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010, 10:787-90.
14. Soloway MS (1985) Flexible cystourethroscopy: alternative to rigid instruments for evaluation of the lower urinary tract. *Urology* 25: 472–474.
15. A.T. Ahuja, G.E Antonio, K. T. Wong and H. Y. Yuen; *Cases Studies for Students in Medical Imaging*. First Edition 2006; pg 340.
16. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983; 130(6):1083-1086.
17. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol*. 2004; 172(2):481-484.
18. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*. 2006; 175(3 pt 1):881-885.
19. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Prediction recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven eORTC trial. *Eu Urol* 2006 Mar; 49(3): 466-5.
20. May F, Treiber U, Hartung R, et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 2003; 44(1):47-50.
21. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. *Br J Urol*. 1994; 73(2):164-171.
22. Herr HW, Loudone VP, Whitmore WF Jr. An overview of intravesical therapy for superficial tumours. *J Urol* 1987; 138:1363-8.
23. Miladi, M., Peyromaure, M., Zerbid, M., Saighi, D., and Debre, B. (2003) The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Eur. Urol*. 43, 241–245.

24. Abrams, P., Choa, R., Gaches, C., et al. (1981) A controlled trial of single dose intravesical adriamycin in superficial bladder tumors. *Br. J. Urol.* 53, 585–587
25. Burnand, K., Boyd, P., Mayo, M., et al. (1976) Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Br. J. Urol.* 48, 55–59
26. Garrett, J., Lewis, R., Meehan, W., et al. (1978) Intravesical thiotepa in the immediate post-operative period in patients with recurrent transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 120, 410–411.
27. Kurth, K., Maksimovic, P., Hop, W., et al. (1983) Single dose intravesical epodyl after tur of Ta TCC bladder carcinoma. *World. J. Urol.* 1, 89–93.
28. *Revista mexicana de Urología* Vol 71 Suplemento 3 2011.
29. Brausi M, Collete L, Kurt, et al. EORTC Genito-urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage T1 T1 transicional cell carcinoma of a the bladder: a combined analysis of Seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May; 41(5): 523-31
30. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a sencod transuretharl resection in evaluatcion patients with Bladder tumours. *Eu Urol* 2003 2003 Mar, 43 (3): 241-5
31. Jahnsen S, Wiklund F, Duchek M, et al. Results of a second-look resection after primary resection of T1 tumours of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(3): 206-210.
32. Soria G y Rosas-Nava J. *Clínicas Quirúrgicas de la Academia Mexicana de Cirugía. Endoscopia en el Siglo XXI. Capítulo 11 Endoscopia urológica.* Editorial Alfil. 2010: pp 189-205.
33. Cifuentes Delatte. *Cirugía Urológica Endoscópica.* 2ª Ed. Editorial Paz Montalvo. 1980: 303-333.
34. Purpón Ignacio. *Prostatectomía Transuretral Endoscópica. Capítulo 12: Resección Transuretral de los tumores vesicales.* Editorial Queromón Editores. 145-154.
35. Babjuk M, et al. *Guía clínica del carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasivo de la Asociación Europea de Urología. Actualización de 2011. Actas Urol Esp.* 2012.

36. Ortega B, de Obaldia G y Galindo J. Experiencia en el tratamiento del cáncer de vejiga en el Servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. *Med Int Mex* 2006; 22(5):363-8.
37. Morales G, Soel J, Maldonado R, Solares M, Viveros J, et al. Gen supresor de tumor p53 como factor de recurrencia y progresión en cáncer de vejiga. *Rev Mex Urol* 2005; 65(3):183-91.
38. Estadística Servicio de Urología, Hospital General de México.
39. Jimenez M, Solares M, Martinez P, Martinez J, Hinojosa J, et al. Oncoguía: Cáncer de Vejiga. *Cancerología* 2011; 6:33-6.
40. Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999 Jul; 162(1):74-6.
41. Ojea A, Núñez A, Alonso A, Rodriguez B, Benavente J, et al. Value of a second transurethral resection in the assessment and treatment of patients with bladder tumor. *Actas Urol Esp.* 2001;25(3):182-6.
42. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003;43(3):241-5.
43. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97(6):1199-201.
44. Han KS, Joung JY, Cho KS, Seo HK, Chung J, et al. Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature. *J Endourol.* 2008;22(12):2699-704.
45. Shen YJ, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, et al. Repeat transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009; 47(10):725-7.
46. Gaya JM, Palou J, Cosentino M, Patiño D, Rodríguez-Faba O, et al. A second transurethral resection could be not necessary in all high grade non-muscle-invasive bladder tumors. *Actas Urol Esp.* 2012; 36(9):539-44.
47. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga. México: Secretaria de Salud; 2009.

- 48.Herr HW. Role of Re-Resection in Non Muscle Invasive Bladder Cancer. TSW Urology 2011; 11:283-8.
- 49.Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol. 2004 May; 45(5):539-46; discussion 546.
- 50.Ritch CR, Clark PE, Morgan TM. Restaging transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: who, why, when, and how? Urol Clin North Am. 2013; 40(2):295-304.
- 51.Angulo JC, Palou J, García-Tello A, de Fata FR, Rodríguez O. Second transurethral resection and prognosis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer in patients not receiving bacillus Calmette-Guérin. Actas Urol Esp. 2014; 38(3):164-171.

ANEXO 1.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO