

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Cindy María Méndez Catalán

Nikté Luisa Fernanda Ball Cap

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

- | | | |
|----------------------------------|-----------|---------------|
| 1. CINDY MARÍA MÉNDEZ CATALÁN | 201400200 | 2839462371101 |
| 2. NIKTÉ LUISA FERNANDA BALL CAP | 201400279 | 3110399440407 |

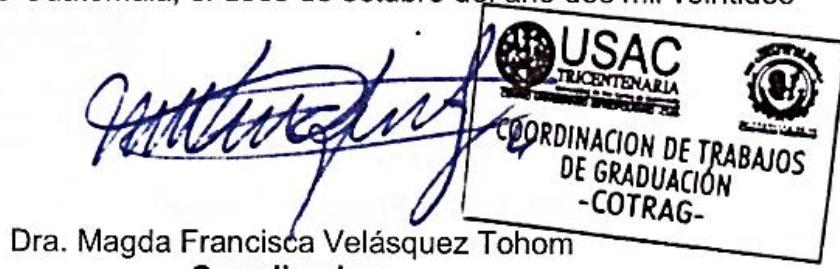
Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE
EN EDAD ADULTA CON CÁNCER VESICAL**

Trabajo asesorado por el Dr. Gustavo Eduardo González Reynoso y, revisado por el Dr. Rafael Pivaral Martínez, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el doce de octubre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

- | | | |
|----------------------------------|-----------|---------------|
| 1. CINDY MARÍA MÉNDEZ CATALÁN | 201400200 | 2839462371101 |
| 2. NIKTÉ LUISA FERNANDA BALL CAP | 201400279 | 3110399440407 |

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE
EN EDAD ADULTA CON CÁNCER VESICAL**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

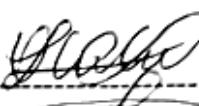


Guatemala, 12 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. CINDY MARÍA MÉNDEZ CATALÁN
2. NIKTÉ LUISA FERNANDA BALL CAP




Presentamos el trabajo de graduación titulado:

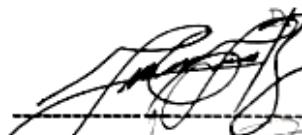
**ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL PACIENTE
EN EDAD ADULTA CON CÁNCER VESICAL**

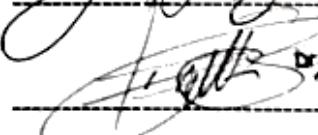
Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Gustavo Eduardo González Reynoso

Revisor:
Dr. Rafael Pivarnik Martínez
Registro de personal: 20080159


Dr. Gustavo Eduardo González Reynoso
Cirujano Urologo
Colegiado 12,100


Dr. Rafael Pivarnik Martínez
Medico y Cirujano
Tel: 9579



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Dedicatoria

A nuestros padres Dr. German Méndez, Blanca Catalán, Dr. Gonzalo Ball y Emilia Cap por ser los artífices de este triunfo por su inspiración, por su ejemplo, amor, sacrificio, enseñanzas y apoyo incondicional a lo largo de la vida.

A nuestros hermanos Mónica, Wendy, German, Jimmy, Juan Pedro, Joshua, Ricardo y Jonathan por acompañarnos en toda la carrea.

A nuestros amigos por su valioso apoyo y compartir esta gran anécdota.

Agradecimiento

Agradecemos a Dios por permitirnos la oportunidad de cumplir nuestros objetivos.

Agradecemos a nuestros profesores por impulsarnos a mejorar y por colaborar en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

Prólogo	
Introducción	i
Objetivos	ii
Método y técnicas	iii
Contenido temático	
Capítulo 1 Epidemiología y Factores de riesgo.....	1
Capítulo 2 Diagnóstico.....	7
Capítulo 3 Clasificación.....	14
Capítulo 4. Tratamiento.....	25
Capítulo 5. Tratamiento multimodal.....	36
Capítulo 6. Análisis.....	42
Conclusiones	47
Recomendaciones	48
Referencias bibliográficas	49
Anexos	59

Prólogo

La presente monografía fue escrita con el objetivo de poder definir el abordaje terapéutico del paciente adulto con cáncer vesical, detallando así el tratamiento multimodal en los pacientes con dicha patología. La importancia del abordaje del tema de cáncer vesical radica en que es la neoplasia más frecuente del tracto urinario

Esta monografía fue realizada como parte de los requisitos necesarios para la obtención del título de Médico y Cirujano, pasando por un proceso de revisión bajo la asesoría de médicos especialistas y profesores universitarios. Realizando de manera previa un guión preliminar del trabajo, para posteriormente la realización de la monografía dividiéndolo en 5 capítulos con contenido complementario y un capítulo de análisis.

El capítulo 1 toca el tema de epidemiología, factores de riesgo tanto los modificables como no modificables. El capítulo 2 menciona el tema del diagnóstico abarcando los síntomas y evaluación clínica, estudios de imagen, cistoscopia, citología urinaria, marcadores biológicos e inmunohistoquímicos, resección transuretral de próstata y biopsia de vejiga. En el capítulo 3 detalla la clasificación histopatológica y molecular, así como el sistema de estadificación. El capítulo 4 describe los diferentes tratamientos para cáncer vesical, detallándolo de manera individual como tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y otras alternativas. El capítulo 5 profundiza acerca del tratamiento multimodal y el seguimiento. Finalizando así con un apartado de análisis.

Siendo un enorme placer el haber podido acompañar el proceso de la elaboración de esta monografía realizado por las estudiantes Nikté Luisa Fernanda Ball Cap y Cindy María Méndez Catalán. Entusiasmado con el resultado del trabajo, el cual a pesar del tiempo ha logrado concluirse de manera satisfactoria y por el interés que han mostrado hacia el tema.

Gustavo Eduardo González

Introducción

En el año de 1895, en Alemania, se reportaron varios casos de cáncer vesical en las personas que trabajaban en una fábrica de colorantes, el mismo caso, también fue presenciado en otras fábricas con similar producción, a partir de ese momento se sospechó la asociación entre las aminas aromáticas presentes en los materiales utilizados y este tipo de cáncer. Más tarde se realizaron estudios experimentales en donde esta propuesta causal fue comprobada especificando que la bencidina y naftilamina eran las principales responsables de dicho problema, con lo cual se da paso a la investigación de otros factores asociados a cáncer vesical y sus tipos. (1)

Usualmente el cáncer vesical se ha relacionado al tabaquismo, sexo masculino y edad avanzada, a lo largo de los años se han descubierto factores de riesgo modificables, por lo que en algunos países se han tomado distintas medidas preventivas para disminuir los casos de esta neoplasia. (1,2)

El abordaje terapéutico de esta patología depende de las cualidades de cada paciente y de la propia decisión de someterse a algún procedimiento. Partiendo de un diagnóstico preciso se podrá brindar un tratamiento pertinente e individualizado. Cuando se trata de lesiones que no invaden la capa muscular de la vejiga el manejo ideal es la resección transuretral del tumor, la recurrencia en algunos casos es frecuente lo que puede aumentar los costos del tratamiento, la ocurrencia de la enfermedad, finalmente su pronóstico y calidad de vida. Por lo tanto, el abordaje integral, oportuno y de calidad de este grupo de pacientes es de suma importancia. (3,4)

Por esta razón, se decide realizar una monografía tipo compilación con diseño descriptivo, mediante la recolección de información en fuentes primarias, secundarias y terciarias como EBSCO, Cochrane, Pubmed, Oxford Academic Frontiers, Science Direct, Scielo, Redalyc, etc. Dichas fuentes con criterios de selección como tiempo de la publicación de 5 o menos años, exceptuando aquellas que aporten información de relevancia, idioma inglés y español, estudios descriptivos, casos y controles, cohorte, metaanálisis, revisiones sistemáticas y literatura gris.

Objetivos

General

Definir el abordaje terapéutico del paciente adulto con cáncer vesical

Específicos

1. Detallar el tratamiento multimodal del paciente adulto con cáncer vesical
2. Explicar la integración de nuevas alternativas de tratamiento al abordaje terapéutico del paciente adulto con cáncer vesical
3. Determinar los factores asociados al fracaso terapéutico en pacientes adultos con cáncer vesical

Métodos y técnicas

Tipo de estudio: monografía de compilación

Diseño: descriptivo

Descriptores de búsqueda: se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y de Encabezados de Temas Médicos (MeSH) haciendo uso de calificadores como anatomía e histología, clasificación, complicación, congénito, diagnóstico, diagnóstico por imagen, terapia de drogas, epidemiología, etiología, genética, inmunología, fisiopatología, control y prevención, radioterapia, rehabilitación, secundario, estadística y datos numéricos, cirugía, terapia y orina, todas interrelacionados con los operadores lógicos OR y AND (tabla 1).

Fuentes de información: se utilizaron distintas fuentes en línea, artículos científicos y recursos como el catálogo en línea de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Scielo, Redalyc, ScienceDirect, google académico, EBSCO, Oxford Academic Frontiers, *The New England Journal of Medicine*, Cochrane, PubMEd, HINARI, entre otras. Además, se realizó la revisión de libros de referencia como en el caso de Patología Humana por Kumar V, décima edición.

Se seleccionaron las fuentes utilizadas, que cumplieran con los criterios, tales como: idioma español o inglés, no mayor a 5 años de antigüedad salvo que el documento brindara información relevante para la investigación o que apoye científicamente a otros artículos relacionados. Entre estos se analizaron estudios descriptivos, casos-control, cohortes, pruebas clínicas controladas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y literatura gris (tabla 2).

Se realizó la lectura crítica de los artículos seleccionados para su posterior correlación y comparación, para definir el abordaje terapéutico del cáncer vesical respondiendo a las preguntas de investigación para el cumplimiento de los objetivos de esta monografía.

Capítulo I. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Sumario

- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Factores de riesgo modificables
- Factores de riesgo no modificables

1.1. Epidemiología

El cáncer vesical ocupa el sexto lugar dentro de los cánceres más frecuentes en el mundo, el quinto más frecuente en hombres y ocupa el noveno lugar dentro de muertes por cáncer. Siendo el más frecuente del sistema urinario. (2,5–7)

En el año 2015, únicamente en Cuba, en hombres este tipo de cáncer fue la sexta causa de muerte por cáncer y en mujeres la décima. Dichos datos corresponden a qué la presentación de cáncer de vejiga tiene una mayor frecuencia en hombres (4-5X) con respecto a la población femenina, el riesgo aumenta conforme avanza la edad. Aunque cuando se diagnostica suele ser que en el grupo femenino el cáncer está ya avanzado. (8,9)

En Estados Unidos se estima que en lo que va del año 2022, un total de 81 180 casos nuevos y 17 100 muertes. (10)

La incidencia y prevalencia de esta enfermedad es variable según los factores de riesgo a los cuales se exponga el individuo, así mismo la mortalidad ocasionada por ésta se asocia la atención médica diagnóstica y a los tratamientos disponibles. La incidencia de esta enfermedad varía según el desarrollo del país en donde se encuentre el individuo. En Europa la incidencia de este tipo de cáncer es mayor en la Europa occidental y en el área sur. (9–12)

El 90-95% de los casos de esta neoplasia se debe principalmente a factores del medio ambiente y del estilo de vida de cada persona, el resto es secundario a otros aspectos. (12)

La mayor parte de los pacientes con este diagnóstico (más del 75%) presentan lesiones cancerosas confinadas a la mucosa o submucosa, sin afectar al músculo detrusor lo cual se asocia a una mayor supervivencia para este grupo de pacientes, estos también tienden a recurrir o a progresar, por lo que el seguimiento de estos casos es de suma importancia, mismo que hace al paciente incurrir en gastos elevados. Más del 90% de las personas diagnosticadas con cáncer vesical suelen presentar carcinoma de células transicionales, el resto como adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma primario de células escamosas y otros son menos comunes. (10,11,13,14)

1.2 Factores de riesgo

A partir de investigaciones se han logrado determinar los factores de riesgo asociados a cáncer vesical. Por lo que a continuación se listan los frecuentes en su calidad de ser modificables o no:

1.2.1 Modificables

1.2.1.1 Tabaquismo

En el 50% de los casos su influencia en la génesis de las neoplasias vesicales se ha considerado como el más decisivo en cuanto a factores aislados, principalmente en países occidentales y Asia Occidental, incrementando de 2 a 4 veces el riesgo de padecerlas. También acuñado al riesgo de recurrencia y progresión tumoral. A pesar de que el cáncer vesical sea más frecuente en varones, se ha observado una clara elevación en su incidencia en el sexo femenino condicionado por este hábito. En diversos estudios se ha observado que el riesgo de padecer cáncer vesical disminuye con sólo hecho de dejar el hábito tabáquico, aunque sigue existiendo, por lo tanto, frecuencia y periodo de fumar cigarrillos se asocia aún más a este tipo de cáncer, aunque existe una meseta de hasta 15 cigarrillos al día. (2,5,11,12)

Las aminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en el humo de tabaco son excretados por vía renal, lo cual no descarta que fumadores pasivos posean riesgo de cáncer vesical, diversos metaanálisis han estudiado este factor, sin embargo, sigue siendo discutible. Parece ser que el fumar tabaco rubio implica menos riesgo de desarrollar cáncer vesical comparado con el tabaco negro. (12)

El cigarrillo electrónico tiene un papel favorecedor ante la aparición de esta patología. La cetona nitrosamina es el metabolito de la nicotina, estudios en ratones inducen al daño del ADN ocasionando una mayor susceptibilidad a la mutación tumoral en las células del uroteliales y en otros órganos. Varios estudios evidencian que el tabaquismo se asocia predominantemente al carcinoma de células transicionales. (11,12,15)

1.2.1.2 Opio

Este compuesto químico es fumado por muchos, más de 17 estudios avalan que su consumo puede aumentar el riesgo de cáncer vesical. (12)

1.2.1.3 Exposición ocupacional.

Es el segundo factor de riesgo más importante después del hábito tabáquico, influyente al menos del 10-25% de los casos, incluye la exposición ocupacional a aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos e hidrocarburos clorados. Las principales aminas

aromáticas a los cuales se exponen en fábricas de tintas para cuero, papel o telas y se ha confirmado su asociación al cáncer urotelial son la 2-naftilamina, 4-aminobifenilo, bencidina y N-hidroxilato. Regularmente la exposición es por absorción o inhalación de estas sustancias en lugares que fabrican o tienen contacto directo con pinturas, colorantes, aerosoles, caucho, metales y derivados del petróleo, así como en peluquerías. Por esta razón y muchas otras relacionadas a cáncer, se han implementado diversas medidas de bioseguridad para que esta población no tenga un riesgo mayor comparado con la población en general porque además del cáncer vesical se ha relacionado a cáncer pulmonar y naso laríngeo. (5,11,14)

En un reporte de caso publicado en Guadalajara, México, se determinó que existe una asociación directa entre las sustancias químicas utilizadas en la industria de elaboración de calzado como benceno, secantes de cuero y cloruro de metilo con la agresividad y aparición temprana del cáncer vesical, siendo esta exposición un factor clave en la recidiva de la enfermedad. (14)

La exposición a químicos carcinogénicos, como lo son las arilaminas, induce a transición epitelial mesenquimal con lo cual las células adquieren propiedades de migración, invasión y resistencia a la apoptosis, los genes BAX y YWHAZ pueden estar involucrados con esta vía y son específicos de tumores asociados a las arilaminas cuando la exposición del individuo es aguda, pero este es un tema que necesita más investigación. (16)

1.2.1.4 Factores ambientales

El cáncer vesical es una de las pocas neoplasias asociadas explícitamente con la exposición ambiental de carcinógenos. (14)

En Egipto e Irán la prevalencia del carcinoma de células escamosas ha disminuido secundario a mejorías en el ambiente, específicamente tratamiento de estanques y pantanos en donde habitan caracoles y los parásitos que causan la esquistosomiasis, se observó que en 1980 los casos de esta patología representaban el 78% pero luego de los años 2000 esto disminuyó al 25%, probablemente por las acciones tomadas contra la esquistosomiasis. (12)

1.2.1.5 Medicamentos

Ya es conocido que el antineoplásico, ciclofosfamida, se asocia a cistitis hemorrágica y a cáncer vesical, puesto que se excreta por vía renal almacenándose en la vejiga. El riesgo con este inmunosupresor es de 4.5 veces, pero depende de la dosis, si esta es mayor a 50 gramos el riesgo casi se triplica. El uso de hidratación intravenosa mayor a 125 mL/m²/h durante la administración de ciclofosfamida reduce la incidencia de cistitis hemorrágica y por consiguiente, la concentración del fármaco circulante disminuyendo la exposición a éste con lo cual el riesgo de cáncer vesical. (5,11,17)

Antiguamente se utilizaba la clornafazina para el tratamiento de linfoma Hodgkin, esta amina fue la causa de muchos casos de cáncer vesical y actualmente se encuentra fuera del mercado. (14)

La pioglitazona es un hipoglucemiente perteneciente a las tiazolidinedionas, incrementa el riesgo hasta 1.6 veces, el riesgo es proporcional a la duración del tratamiento, el cáncer tiene relación con la incidencia en las personas que lo utilizan a largo plazo. Estos resultados no se pueden extrapolar a otros hipoglucemiantes, la insulina no tiene ningún tipo de relación y las sulfonilureas se han asociado a disminución del riesgo de cáncer vesical. (5,11,18)

1.2.1.6 Exposición a radiación ionizante

La exposición a este tipo de radiación está íntimamente relacionada al cáncer vesical, tanto que en pacientes que reciben radioterapia pélvica, los cuales presentan mayores incidencias, como en el caso del tratamiento para cáncer prostático. Comparado a otro tipo de radiaciones dirigidas o moduladas como la braquiterapia no existe asociación. (11)

1.2.1.7 Dieta

Los hábitos alimenticios parecen no jugar un papel tan importante en el desencadenamiento de cáncer vesical. Aunque muchos de estos compuestos alimenticios son excretados por la orina y tienen contacto directo con el epitelio vesical; se han realizado varios estudios para determinar su influencia en el desencadenamiento de la enfermedad. (11,19)

En 2021 se realizó un estudio de cohorte multicéntrico para analizar la relación de las variables de ingesta de vegetales con y sin almidón, de hojas verdes, crucíferas, tabaco, azúcar, alcohol y grasas, edad, sexo y origen étnico con respecto al desarrollo de cáncer vesical. En el grupo de mujeres se observó que las que en su dieta incluían un alto aporte de vegetales con y sin almidón tenían menos riesgo de cáncer vesical, atribuyéndose al efecto modulador de éstas sobre las hormonas femeninas, mutaciones genéticas únicamente en este grupo poblacional o hábitos de micción y por lo tanto a no desarrollar cáncer vesical, sin embargo, esta relación no se presentaba en el grupo masculino y aún se desconoce el mecanismo de carcinogénesis vesical. No se determinó vegetal alguno que presentara una relación directa con el cáncer vesical. (19)

Un estudio europeo analizó la asociación entre la dieta mediterránea y el cáncer vesical, determinando que el riesgo de cáncer vesical disminuye con la alta adherencia a esta dieta compuesta en su mayoría por frutas, vegetales, cereales, frutos secos, peces, hortalizas y legumbres, en menor cantidad por carnes, lácteos, grasas y alcohol.(20)

Consumo de agua clorada y/o con altos niveles de arsénico también se han asociado al desarrollo de cáncer vesical. En esta agua clorada podría haber otros carcinogénicos potenciales por lo cual se necesitan más análisis para determinar estos agentes. (2,18)

Se ha observado que el consumo de café está asociado al cáncer vesical, pero esto dependerá del consumo de tabaco del individuo y si es del grupo masculino o femenino. (18)

En otros estudios se encontró que la carne procesada aumentaba el riesgo de cáncer vesical sin incluir las carnes rojas y que el consumo de vitamina A, D, E y C disminuían este riesgo. (18)

1.2.1.8 Procesos inflamatorios crónicos

Incluye toda condición que perpetúe la inflamación crónica, como lo sería el uso prolongado de catéteres vesicales, vejiga neurógena o litiasis vesical. La esquistosomiasis urogenital puede presentarse como cáncer vesical, pero también ser causa del mismo, en regiones donde la tasa de infecciones por *Schistosoma haemataobium* es alta, como África y oriente medio, se ha reportado mayor incidencia de cáncer vesical, siendo el más frecuente el carcinoma de células escamosas. (2,5,12,21)

Otro dato interesante es la asociación de cáncer vesical con el virus del papiloma humano, se ha estudiado esta relación reportando que al menos el 35% de personas con este tipo de cáncer presentan el virus, más frecuentemente el VPH 18, por lo tanto se ha sugerido que éste puede desempeñar un rol causal en el desencadenamiento del carcinoma de células transicionales, es de importancia realizar más estudios relacionados a esto e implementar medidas de sanidad pública para disminuir este riesgo. (22)

Recientemente se ha demostrado que el microbioma vesical tiene un papel en la génesis y progresión del cáncer, todo mediante la inflamación crónica. El microbioma crea un ambiente uretral inflamatorio que promueve al cáncer. Las infecciones urinarias poseen una asociación positiva con el cáncer vesical, dependiendo de la edad del paciente, tipo de infección, duración de esta y del uso de antibióticos. Se ha identificado una glicoproteína ácida y rica en cisteína (SPARC) relacionada con la carcinogénesis de la vejiga. Anteriormente se creía que la vejiga era un espacio estéril y por lo tanto tampoco se creía que sus propios microorganismos podían ocasionar enfermedades, pero estudios han demostrado que la vejiga cuenta con un microbioma autóctono. En el cáncer vesical se ha visto enriquecimiento de ciertas bacterias como el caso del género *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides* y *Sphingobacteriu*, disminución de *Serratia*, *Roseomonas* y *Proteus*, por lo anterior estos pueden ser útiles como biomarcadores para recurrencia o progresión, pero aún se requieren más investigaciones para su uso rutinario. (23)

Los individuos con síndrome metabólico presentan el doble de riesgo de presentar cáncer vesical, igualmente se ha reportado que en estas personas el grado histológico de las lesiones cancerosas son más altas, no se tiene evidencia que este factor tenga relación con la recurrencia de cáncer vesical no músculo invasivo. (18)

1.2.2 No modificables

1.2.2.1 Factores genéticos

En personas fumadoras con fenotipo de acetilación lenta de N-acetiltransferasa 2 (NAT2) el riesgo de cáncer vesical es mayor porque el efecto dañino se ve potenciado, siendo mayor en aquellas que usan tintes permanentes para el cabello o en las que se exponen a aminas aromáticas. Estos agentes químicos dentro del cuerpo son acetilados por la NAT2 que posee mayor afinidad, pero realiza esta acción lentamente, esto permite que las aminas activadas se unan al ADN vesical y se depositen en el epitelio vesical, haciendo que esta acumulación tenga efectos cancerígenos, por lo que estas personas sean más susceptibles al desarrollo de este tipo de cáncer, contrario a los individuos que posean acetiladores rápidos NAT2. Los alelos de NAT2 puede tener diversos polimorfismos, entre ellos 191G>A, 8547G>A o 341T>A mismos que asociados a acetilador lento, estos polimorfismos se pueden encontrar en el 27% de los hombres blancos, 15% de los hombres afroamericanos y en el 3% de asiáticos. (11,14,24)

EL polimorfismo COX-2 765 G > (rs20417) está asociado al aumento de riesgo de cáncer vesical en pacientes provenientes de China, Taiwán e India, mientras que en personas estadounidenses esta susceptibilidad del rs 24017 es menor. (24)

Capítulo II. DIAGNÓSTICO

Sumario

- **Síntomas y evaluación clínica**
- **Factores de riesgo modificables**
- **Estudios de imagen**
- **Cistoscopia**
- **Citología urinaria**
- **Marcadores biológicos**
- **Marcadores inmunohistoquímicos**
- **Resección transuretral de próstata**
- **Biopsia de vejiga**

Lo primero para dar un tratamiento eficaz a un paciente con cáncer es tener un diagnóstico preciso con lo cual se puede cambiar el rumbo de la enfermedad, se parte de una historia clínica completa tomando en cuenta factores de riesgo y evaluación física para luego valorar los siguientes métodos diagnósticos. (25)

2.1 Síntomas y evaluación clínica

El primer síntoma sospechoso y más frecuente de cáncer vesical es la hematuria no dolorosa hasta en un 85% de personas, por lo que cuando un paciente presenta dicho síntoma se deberá investigar carcinoma de células uroteliales. El grado de la hematuria no tiene correspondencia con lo avanzado de la enfermedad, pudiendo ser esta microscópica o macroscópica. (5,25)

En un estudio clínico retrospectivo realizado en Rumania se analizó la clínica de las personas diagnosticadas con cáncer vesical, el principal fue la hematuria, seguido por polaquiuria, disuria y por último infección urinaria, mismos datos han sido encontrados en otros estudios. (26)

2.2 Estudios de imagen

Inicialmente se prefiere la ecografía renal y de vías urinarias en aquellos pacientes con hematuria, principalmente para identificar masas dentro de la vejiga como la presencia de extensión por las capas de esta. El costo y la disponibilidad de la ecografía hace que sea de elección en casos donde no se posean otros medios diagnósticos, posee una sensibilidad del 95% pero su especificidad es operador dependiente. En ecografía la neoplasia vesical se define como aquella lesión ecogénica que se extiende desde la pared hacia el interior de la vejiga, determinando si las características de la pared como rigidez, ecos anormales o desestructuración. Además, con este estudio se puede dar un vistazo a otras estructuras en

busca de metástasis, principalmente ganglios pélvicos, hígado, glándulas seminales, próstata, útero y vagina. Por otro lado, tiene varias desventajas al momento realizarse, no puede determinar el estadio de tumores pequeños, menores de 3 centímetros, durante este estudio la presencia de coágulos o calcificaciones puede interferir con el tamaño o morfología del tumor. En ecografía el uso de un medio de contraste intravenoso con microburbujas inertes encapsuladas en lípidos puede mejorar el diagnóstico de lesiones vesicales incluso determinar si son de alto o bajo grado, aunque este método es operador dependiente así que los resultados arrojados pueden variar. (25,27)

La tomografía computarizada es muy útil para determinar expansión de una lesión por la capa muscular de la vejiga (invasión), grosor de la pared vesical y la extensión de la grasa peri vesical, además con esta se puede identificar metástasis a órganos vecinos, ésta aumenta su precisión en la enfermedad más avanzada. Es de mayor utilidad para detectar invasión a órganos vecinos o de la grasa perivesical. (25,28)

En cáncer vesical músculo invasivo la estadificación debe ser exacta, por eso la resonancia magnética por su mayor calidad de resolución de tejidos blandos es una ayuda diagnóstica necesaria, durante la fase dinámica contratada se diferencia la lesión tumoral del resto de tejidos o sitios de biopsia previa, su precisión para estadificar es del 85 % en promedio. (28)

Tanto la tomografía como la resonancia magnética presentan tasas limitadas de detección de metástasis a ganglios linfáticos, la sensibilidad de ambos varía de 48% a 87%, por lo que se consideran patológicos los nodos pélvicos mayores a 8 milímetros y los nodos abdominales mayores a 10 milímetros. (28)

La tomografía de emisión de positrones (PET) se utiliza principalmente para identificar metástasis. (5,25)

Es preferible la urografía por tomografía computarizada (UroTC) para evaluación del tracto urinario superior o patologías abdominales añadidas, durante esta se realiza una fase simple y luego se administra medio de contraste intravenoso para las fases arterial, venosa y excretora, con esto se puede delimitar cualquier masa. Para obtener la mejor resolución espacial se debe tomar en cuenta la hidratación del paciente y cortes milimétricos de la tomografía según las fases del estudio con el medio intravenoso. Esta se encuentra dentro de los métodos principales para diagnosticar enfermedades del tracto urinario, ya que ofrecen un abordaje no invasivo, con buena caracterización de las lesiones pequeñas (de hasta 2 a 3 mm), estadificación apoyo ante el plan quirúrgico, es indicado de rutina en pacientes con más de 40 años que presentan hematuria macroscópica. Su valor predictivo varía entre 50-53%, cuando se trata de carcinoma urotelial de la vía urinaria alta, se tiene un valor predictivo positivo moderado porque en algunos casos las características benignas pueden asemejar lo

contrario, aunque este valor puede aumentar cuando se trata de lesiones más grandes y correlación clínica. A pesar de poder identificar engrosamiento en pelvis renal y uréter aún pueden pasar desapercibidas las lesiones planas notorias hasta su máxima infiltración. Dentro de los hallazgos por este estudio están el engrosamiento de la pared, defecto de llenado, reforzamiento posterior al medio de contraste intravenoso y la proyección de la lesión tumoral hacia la luz urinaria. (29)

En la cistografía por tomografía se requiere la distensión de la vejiga y se instila medio de contraste intraluminal para evaluar de forma precisa y dirigida una sospecha. (29)

2.3 Cistoscopia

Es irreemplazable al momento de evaluar a pacientes con clínica sugestiva de cáncer vesical. Esta permite visualizar las características macroscópicas del tumor, las alteraciones de la vejiga y tomar biopsias, por lo tanto, es el procedimiento inicial para determinar el estadio de la enfermedad. (5,25)

En el momento que se realice la cistoscopia y se evidencie una lesión sugestiva, como rutina, se deberá evaluar detalladamente la uretra y la vejiga, el tamaño de la lesión, su forma, localización, número y presencia de anormalidades. (4)

Su sensibilidad para detectar lesiones planas es baja, con la previa instilación de ácido 5-aminolevúlico o hexaminolevulínato se realiza la cistoscopia con luz azul, con lo cual estas lesiones no visibles se resaltan, mejorando la tasa de detección comparado con el uso de luz blanca. El uso de la luz azul aumenta la detección de lesiones del urotelio en un 15% y en lesiones planas CIS en un 40%, finalmente su uso puede mejorar la supervivencia al año sin recurrencia en 10%. (30)

Cuando se realiza la cistoscopia se tiene la finalidad de determinar el grado y la etapa del tumor, si se detecta una lesión de bajo grado confinada en la superficie, se deberá realizar a resección de este sin ser una resección profunda, cuando el grado de la lesión es alto con un potencial invasivo mayor se debe resecar lo más profundo posible incluyendo la lámina propia y el músculo detrusor. (27)

En algunos casos las lesiones vesicales pueden pasar inadvertidas ante una cistoscopia por lo que el apoyo diagnóstico con urotomografía es importante. (29)

2.4 Citología urinaria

Su sensibilidad es alta en neoplasias de alto grado más no en otros tipos. Realizada a partir de una muestra de orina fresca no orina de la mañana, ya que esta última presenta citólisis. Es de mayor utilidad cuando la cistoscopia es negativa pudiendo indicar la presencia de neoplasias urinarias superiores o de uretra prostática. (5)

2.5 Marcadores biológicos

Actualmente los marcadores urinarios están disponibles y aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos, además de la Agencia Europea de Medicamentos (FDA), todos dirigidos a detectar distintos elementos en los tumores, entre ellos NMP22 cualitativo y cuantitativo, BTA cualitativo y cuantitativo, UroVysion FISH, InmunoCyt y Cxbladder. (4,31)

NMP22 y BTA son marcadores urinarios basados en las proteínas, detectan la proteína de la matriz de los núcleos durante la mitosis y el antígeno de la membrana relacionada al complemento H respectivamente, estos son útiles para el diagnóstico y seguimiento del cáncer vesical, en estados inflamatorios pueden dar falsos positivos. (4)

En los últimos dos años se ha investigado otras opciones para la detección de cáncer vesical, como es el caso de marcadores urinarios según la metilación del ADN (VIM, OSTM1, ONECUT2, GSR, MAL, Bladder Epicheck, RASSF1, RARB, DAPK, PCDH17, PENK) que por sus características promete la detección temprana de esta enfermedad, los marcadores de exosomas (CD248, CASP14, GAS5, PRSS1, MT-ATP, A2M, AFM, FGA, CDC5L, miRNA-96, miR-93-5p, HSP90, CD55, TERC), los basados en proteomas (APOA1, CDRH2, HSP27, HNRNPA2B1, BTA, NMP22, Survivin, PD-L1, ANG, CA9, MMP10, ADXBLADDER), basados en mRNA (ROBO1, CRH, IGF2, S100A6, Xpert BCa Monitor, Xpert analysis, CYR61, CxBladder), basados en mutaciones del ADN (PIK3CA, AKT1, TERT, DNA sequencing, GWAS), según la detección de 8 metabolitos (D-ribosa, D-fructosa, D-manosa, D-galactosa, eritritol, ribitol) y otros como los que detectan al receptor VPAC1 unido a un péptido marcado con fluoróforo. (10)

En un estudio de casos y controles se analizó la proteómica del plasma de participantes con cáncer vesical de bajo grado y personas sanas, se observó que la elevación de haptoglobina es un marcador útil no invasivo para la detección temprana del cáncer vesical porque su concentración es elevada en cáncer no músculo invasivo en las primeras etapas indicando daño oxidativo, pero esto aún necesita mayor profundización. (32)

Por ejemplo, los marcadores proteómicos y de exosomas han tenido buenos parámetros diagnósticos, por lo que se espera en el futuro dar paso a diagnóstico y seguimiento no invasivo de pacientes con cáncer vesical, reduciendo las cistoscopias que no sean necesarias evitando afectar la calidad de vida de los pacientes y su economía. Algunos marcadores como los de metilación pierden su eficacia en el grupo femenino por factores propios de la mujer. Todos estos datos traen consigo nuevas opciones de diagnóstico y pronóstico. (10)

No es recomendable hacer uso de estos, actualmente ninguno ha sido avalado para diagnóstico o seguimiento de rutina. Aunque los microsatélites pueden ser prometedores. (5)

Los microsatélites presentan inestabilidad, lo que es el fenotipo molecular de un tumor resultado de la mutación genética descrito como variación de la longitud de las secuencias por pérdida o ganancia de repeticiones CAG cuando existe error en la replicación del ADN, esto puede dar la pauta a nuevos tratamientos como bloqueo del punto de control, dicha inestabilidad fue estudiada en 2021 por Luna C. et al en donde se analizaron 900 cohortes, demostraron que esa inestabilidad se asocia a cáncer vesical. Los marcadores cromosómicos detectan las neoplasias en su estadio temprano y según algunas regiones genómicas pueden determinar el grado de recurrencia. El análisis de estos microsatélites proporciona una sensibilidad para detección de lesiones de bajo grado del 67%, para lesiones de alto grado 86% y para las recurrencias 93%. El uso conjunto de citología urinaria y el análisis de la pérdida de la heterocigosis por inestabilidad de microsatélites presenta una sensibilidad alta para identificar tumores primarios y recurrencias. Los microsatélites pueden anticipar hasta 6 meses la aparición del cáncer antes que la cistoscopia. (31)

La pérdida de heterocigosis en la ubicación cromosómica 9p aporta información acerca del pronóstico de cáncer vesical no músculo invasivo. Además, estos marcadores serían una opción que puede disminuir la frecuencia de técnicas de seguimiento invasivas, aunque aún no se ha puesto en marcha. (31)

Tal parece ser que estos son más sensibles que la citología urinaria al azar, principalmente para lesiones de bajo o moderado grado. (31)

Ahora bien, existen otros biomarcadores íntimamente relacionados con la progresión y pronóstico del cáncer vesical, los principales genes relacionados a esto son SMYD2, CILP, ATP1A2, THSD4 y GAPDHP1, en pacientes con elevada expresión de este último, las tasas de supervivencia son mayores, contrario a lo que sucede en personas con alta expresión de los primeros cuatro genes. (33)

2.6 Marcadores inmunohistoquímicos

Ahora existen distintos marcadores inmunohistoquímicos, poseen carácter predictivo de respuesta a tratamientos y pronóstico, conforme el paso del tiempo su valor es más accesible, su uso es reconocido y estandarizado por lo que su implementación es un método auxiliar importante en la consulta clínica urológica, además por la posibilidad de uso conjunto a inteligencia artificial, también se puede realizar de forma digital. Los marcadores luminales son CK20 y GATA3, los basales son CK5/6 y CK14. En una cohorte se evaluó la asociación de la supervivencia específica de la enfermedad con los marcadores inmunohistoquímicos,

resulta que los tumores no músculo invasivos del subtipo basal identificados con CK5/6 y GATA3- presentaban frecuentemente progresión a mayor grado, riesgo de recurrencia. (34)

Los principales marcadores inmunohistoquímicos son:

- Anticuerpo CCND1, distingue los tumores uroteliales y genómicamente inestables mediante la tinción del núcleo celular de capas basales e intermedias de los tumores uroteliales. Cuando la expresión de éste es alta en cáncer no músculo invasivo se ha sugerido mejor pronóstico contrario a lo observado en tumores músculo invasivos.
- CK5/6, este marcador es específico de epitelio escamoso estratificado, porque la inmunorreactividad/expresión es mayor en este tipo, indicando invasión muscular y perineural, asociándose a mayores tasas de metástasis y peor pronóstico.
- CK14, se sabe que esta precede a la aparición de células cancerígenas que expresan CK5 o CK20; la presencia de una elevada inmunorreactividad revela fases tempranas del cáncer vesical, presencia de células madre altamente cancerígenas característicamente agresivas con alto índice proliferativo.
- CK20, detecta diferenciación urotelial, se expresa en las capas uroteliales intermedias, principalmente en el 72% de los tumores genómicamente inestables, se asocia a un alto grado tumoral en el carcinoma urotelial papilar.
- FOXA1, su uso no es frecuente, su aplicación se ha relacionado a tumores no músculo invasivos e invasivos menormente agresivos.
- GATA3, su tasa de expresión es elevada en carcinomas uroteliales, útil en detectar células lipoides con lo que se asocia más pronóstico y metástasis. Su negatividad representa más recurrencia y menor supervivencia.
- P63, asociado a tumores músculo invasivo resistentes a tratamiento quimioterapéutico con cisplatino.
- P40, esta es la isoforma de P63, en tumores no músculo invasivos ha mostrado enfermedad de alto grado, el riesgo de recurrencia en este caso es alta y la supervivencia baja. (34)

2.7 Resección transuretral del tumor vesical

Es el mejor método diagnóstico, ya que en muchos de los casos también es terapéutico, con una alta tasa de curación, siempre y cuando el diagnóstico sea oportuno. (2,9)

En presencia de cáncer vesical no músculo invasivo se procede a realizar la resección transuretral con la finalidad de diagnosticar y eliminar las lesiones visualizadas. Los tumores de menos de un centímetro pueden ser resecados en bloque y los tumores de mayor tamaño se resecan en dos partes, una la parte exofítica y la otra la parte basal del tumor. (5)

Es de suma importancia que la resección del tumor sea completa porque es significativo para el pronóstico del paciente y porque de lo contrario esto podría contribuir a un diagnóstico erróneo o a la recurrencia prematura del cáncer, principalmente en no músculo invasivos, si la resección es incompleta la resección transuretral deberá repetirse hasta retirar el remanente del tumor. Si en dicha resección no se incluye el músculo detrusor el riesgo de un sub-estadiaje es elevado. (4)

2.8 Biopsia de vejiga

Está indicada para los pacientes que presenten una citología urinaria positiva y estrictamente en aquellos con lesiones sugestivas al momento de una cistoscopia. Cuando existe citología urinaria positiva sin hallazgos vesicales se recomienda tamizar áreas extravesicales como lo son la uretra prostática, principalmente en tumores del cuello de la vejiga o carcinomas in situ, pero también de la mucosa de trígono, cúpula, paredes derecha, izquierda, anterior y posterior a pesar de su aspecto normal. Al tomar biopsias la técnica fotodinámica presenta más del 60% de sensibilidad versus la endoscopia de luz, por lo que se prefiere. (5)

Definitivamente, el diagnóstico de cáncer vesical es por histología. (29)

Cuando existe duda sobre la histología de una biopsia vesical ésta deberá ser procesada por un patólogo experto en el sistema genitourinario quien deberá especificar el tipo de variante y su porcentaje junto a la presencia o no de invasión linfovascular. Si en la biopsia no se determina invasión muscular se deberá repetir la biopsia para reevaluar el espécimen, ya que, en casos de histología variante, el riesgo de progresión del cáncer es muy alto y pueden ser mal clasificados en un inicio. (4)

La biopsia de próstata y aleatorias de vejiga se deben considerar en pacientes con antecedente de cáncer vesical no músculo invasivo que presenten cistoscopia normal con citología positiva. (4)

Capítulo III. CLASIFICACIÓN

Sumario

- **Clasificación histopatológica**
- **Factores de riesgo modificables**
- **Clasificación molecular**
- **Sistema de estadificación**

3. 1 Clasificación histopatológico

Los tumores de vejiga se presentan mayormente de origen epitelial (95%) y el resto de origen mesenquimatoso. Los tumores epiteliales a su vez pueden clasificarse en diversos tipos siendo estos uroteliales (células transicionales), carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. (35)

3.1.1 Tumores epiteliales

Los tumores epiteliales representan el 90% de los tumores vesicales. Estos tumores se presentan con mayor frecuencia en la vejiga, sin embargo, pueden encontrarse en cualquier localización en la que haya urotelio, siendo esto desde la pelvis renal hasta la uretra distal. Los tumores epiteliales pueden evidenciarse como lesiones con amplio espectro, desde lesiones pequeñas benignas que no recidivan hasta cánceres agresivos que con frecuencia son mortales. (35)

Los tumores de vejiga se clasifican por medio de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1973 en la cual se clasifican los tumores en papilomas totalmente benigno y tres grados de carcinoma de células transicionales. Basándose en el consenso alcanzado en la conferencia de la International Society of Urological Pathology (ISUP) en 1997 y adoptada por la OMS en 2004, se reconoce la entidad del papiloma benigno, siendo un grupo de neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno, y dos grados de carcinoma (bajo grado y alto grado). (35,36)

La clasificación de la OMS actualizada en el año 2016 sigue recomendando la clasificación ISUP 1997, siendo respaldada también por varios libros de texto y pautas patológicas contemporáneas, entre las cuales están incluidas el *Atlas of Tumor Pathology, Series 4 fascicle on tumours of the kidney, Bladder and related urinary structures*, y las ediciones más actuales del *American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual*, y la *International Collaboration on Cancer Reporting*. (37)

Los tumores uroteliales se pueden clasificar de la siguiente manera: tumores no invasivos, carcinoma in situ (CIS), tumores invasivos.

Los tumores no invasivos se dividen en dos categorías: papilares y planos. El urotelio plano puede presentarse con un amplio espectro de atipias, pudiendo presentarse como reactiva o preneoplásicas, y hasta francamente malignas. Así también los tumores papilares se presentan de forma variada, como proliferación urotelial papilar de bajo potencial maligno (PUNLMP) y como carcinoma papilar de bajo y alto grado. (37)

Se introduce el término proliferación urotelial de potencial maligno incierto sustituyendo el término hiperplasia, el cual describe un urotelio engrosado con atipia citológica mínima o nula, sin papilas verdaderas, aunque frecuentemente pueden presentarse con ondulaciones. Este tipo de lesión se observa frecuente en pacientes con antecedente de carcinoma previo o contiguo a lesiones papilares. (37,38)

Se define como displasia urotelial a la lesión plana con anomalías citológicas y estructurales observables, los que se cree son preneoplásicos, sin embargo, no cumplen los criterios de CIS. Macroscópicamente, esta lesión puede parecer normal. Microscópicamente se observa leve pérdida de polaridad, apiñamiento nuclear focal y agrandamiento nuclear irregularidad de esta. (37,38)

El papiloma urotelial es una neoplasia papilar de apariencia y grosor normal, surge de manera aislada como estructuras pequeñas unidas superficialmente a la mucosa por un tallo, macroscópicamente se presenta como una sola lesión exofítica papilar. Microscópicamente se observa núcleos fibrovasculares y estructuras papilares simples, con confluencia epitelial entre cada una de ellas.

Los papilomas invertidos son lesiones benignas, siendo cordones anastomosados entre sí, estos son constituidos por urotelio citológicamente anodino que se extiende hasta llegar a la lámina propia. Macroscópicamente se observan como una lesión polipoidea, microscópicamente, esta lesión surge del epitelio superficial con invaginación en la lámina propia. (35,38)

Las neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno (NUPBPM) presentan características histológicas similares a los papilomas, diferenciándose por un urotelio más grueso. Macroscópicamente se observa lesiones papilares exofíticas únicas o múltiples con tamaños variables, microscópicamente los tumores están compuestos por delicadas papilas revestidas por urotelio engrosado, sin anomalías arquitectónicas, con núcleos ligeramente agrandados, apiñados y con aspecto monótono. (35,38)

Los carcinomas papilares uroteliales de bajo grado tienen una arquitectura y citología de aspecto ordenado. Macroscópicamente se evidencian como lesiones exofíticas únicas o múltiples, con tamaños variables. Microscópicamente se observan papilas delicadas con ramificaciones extensas, dando la impresión de tener un orden relativo, sin embargo, en una

vista a potencia media se ve con facilidad la pérdida de polaridad, la irregularidad nuclear y el pleomorfismo. (35,38)

El aspecto general de los cánceres uroteliales de alto grado es desorganizado y con pérdida de polaridad, compuesta por células con uniones imperfectas. Macroscópicamente hay lesiones exofíticas únicas o múltiples con tamaños variables, hiperémicas y no translúcidas. Microscópicamente se evidencian masas aparentemente sólidas, a consecuencia de la fusión de papilas. La variación del tamaño nuclear, la irregularidad y el pleomorfismo se pueden evidenciar fácilmente con un aumento de bajo a medio. Estos tumores tienen una gran incidencia de invasión en la capa muscular, mayor riesgo de progresión y se asocian a mayor invasión, teniendo así un potencial metastásico significativo. (35)

El carcinoma in situ es definido como la presencia de células citológicamente malignas dentro del urotelio plano. Macroscópicamente se observa como un área de lesión eritematosa, con granularidad o engrosamiento de la mucosa sin una masa intraluminal evidente. A nivel microscópico tienen grandes núcleos pleomórficos con una cantidad variable de nucléolos, con un desorden arquitectónico y apiñamiento nuclear. Las células tumorales a menudo son discordantes y, en algunos casos, solo unas células atípicas están adherida a la membrana basal. Tiene como característica la ausencia de cohesividad lo que facilita la diseminación hacia la orina. (35,38)

El cáncer urotelial invasivo puede estar asociado a un cáncer papilar urotelial, normalmente de alto grado o un CIS adyacente. La mayor parte de los carcinomas uroteliales infiltrantes son de alto grado, de manera que la gradación del componente infiltrante tiene menos importancia que la clasificación del carcinoma urotelial papilar no invasivo. (35)

El carcinoma urotelial invasivo dispone de diversas variantes, dependiendo de sus manifestaciones morfología las cuales pueden ser:

- Variante anidada del carcinoma urotelial: se caracteriza por células tumorales blandas infiltradas como pequeños nidos o túbulos disueltos de manera desordenada, discretos o confluentes, asemejándose a los nidos de Von Brunn. Dichos nidos infiltran la lámina propia y la capa muscular. En ocasiones pueden encontrarse formaciones de túbulos o microquistes.

No debe subestimarse la importancia de identificar esta variante, ya que puede asemejarse a proliferaciones uroteliales benignas, se presenta característicamente como tumores localmente avanzados, asociado a un resultado clínico precario. Así también se asocia con invasión muscular, extensión extravesical y metástasis.

- Variante micropapilar: se evidencian células con morfología micropapilar que se encuentran en la mucosa e infiltran pequeños nidos y agregados de células tumorales dentro de lagunas, los núcleos son marcadamente atípicos orientados hacia la periferia

del grupo celular. Macroscópicamente no tiene características específicas, ya que pueden encontrarse como una masa papilar, polipoidea, ulcerada o infiltrativa. Microscópicamente se observan pequeños nidos uroteliales infiltrantes sin núcleo fibrovascular, rodeados por un espacio que asemeja a una invasión linfovascular, asociados comúnmente con invasión linfovascular verdadera. Con frecuencia músculo invasivo, y asociado a metástasis en ganglios linfáticos y a distancia.

- Variante plasmocitoide: se caracteriza por la presencia de células tumorales mononucleares con características plasmocitoides, linfoides o rabioides. Puede presentar células con vacuolas citoplasmáticas, lo que da la apariencia de células en anillo de sello. Pudiendo tener mucina intracelular, no asociado con mucina extracelular. Es una variante rara y agresiva, con frecuencia se presenta en un estadio alto, teniendo un pronóstico desfavorable.
- Carcinoma sarcomatoide: contiene componentes de células fusiformes malignas o de tumores mesenquimatosos malignos, así como componentes de tumores epiteliales malignos pudiéndose presentar como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma de células pequeñas. En cuanto a componentes sarcomatoides pueden ser variables, que puede incluir células fusiformes, sarcoma pleomórfico o elementos de condrosarcoma, rhabdomiosarcoma o liposarcoma. (37,38)

Los tumores uroteliales pueden presentarse como carcinoma urotelial de “tipo habitual” junto con otras morfologías con diferenciación escamosa, glandular o trofoblástica, denominándose carcinoma urotelial invasivo con diferenciación divergente. Se asocia con predictores establecidos de comportamiento agresivo. (37,38)

- Diferenciación escamosa, pueden encontrarse hasta en un 40% de los carcinomas uroteliales invasivos. Macroscópicamente se observa como una masa muscular invasiva, microscópicamente se caracteriza por puentes intercelulares y queratinización, acompañado de componentes típicos de carcinoma urotelial.
- Diferenciación glandular, se caracteriza por la presencia de componentes glandulares. Macroscópicamente se observa como una formación de masa muscular invasiva, microscópicamente se evidencian áreas de diferenciación glandular acompañado de componentes de carcinoma urotelial. Estos tumores se pueden expresar un inmunofenotipo similar por lo que se determina el origen a través de la clínica presentada por el paciente.
- Diferenciación trofoblástica, tumores raros que se definen por la presencia de células trofoblástica (sincitiotrofoblastos) o componentes de coriocarcinoma, generando la producción de gonadotropinas coriónica humana e incluso alfa-fetoproteína en caso de presentar un seno endodérmico. Microscópicamente se evidencian células gigantes

sincitiotrofoblásticas o componentes de coriocarcinoma, con carcinoma urotelial de grado alto típico. (37,38)

3.1.1.1 Tumores no uroteliales

El carcinoma de células escamosas en vejiga urinaria es una neoplasia maligna, macroscópicamente tienen un aspecto exofítico, ulcerado o sólido, y microscópicamente tiene características semejantes a los carcinomas de células escamosas como perla de queratina, queratinización individual o los puentes intercelulares. Estos carcinomas frecuentemente se presentan con un estadio alto, mostrando un pronóstico precario.(38)

El adenocarcinoma de vejiga urinaria está constituido puramente por elementos glandulares malignos. Histológicamente se puede presentar con características variadas, como de tipo entérico, de tipo NOS (no especificado de otra manera), de tipo mucinoso o de células en anillo de sella. Este tipo de tumores son raros, y tienen mal pronóstico.

El carcinoma del uraco surge de remanente uracal, es un carcinoma invasivo. Mayormente se presenta como adenocarcinomas, sin embargo, puede surgir como carcinoma urotelial o escamoso. Se localiza principalmente en la cúpula de la vejiga urinaria. Macroscópicamente, muestra una invasión predominante de la capa muscular o en tejidos profundos. Microscópicamente puede presentar características variables, como de tipo entérico, tipo NOS, siendo ambos los tipos más comúnmente presentados, pudiendo presentar de tipo mucinoso, tipo de células en anillo de sella y tipo mixto. Para la realización del diagnóstico se puede hacer uso de ciertos criterios como: ubicación del tumor en la cúpula/pared anterior, epicentro del carcinoma en la pared de la vejiga, ausencia de cistitis quística/glandularis diseminada más allá de la cúpula/pared anterior y ausencia de un tumor primario conocido en otro lugar (38)

El adenocarcinoma de células claras es una variante que se asemeja al adenocarcinoma de células claras del tracto genital femenino. Es muy raro. Se desarrolla con mayor frecuencia en uretra que en vejiga urinaria. Muestra un patrón de crecimiento mixto, sólido, tubular, papilar o quístico. Se asocia frecuentemente con divertículo uretral. (38)

3.1.2 Tumores neuroendocrinos

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de vejiga urinaria es un tumor con alta malignidad histológicamente similar al carcinoma pulmonar de células pequeñas. Este tumor tiene una incidencia de 0.35% al 1.8% de todos los tumores de vejiga urinaria. Macroscópicamente se presenta como una masa polipoidea con extensa infiltración. Consta de láminas o nidos celulares tumorales de tamaños variable con escaso citoplasma, núcleo

hipercromático y cromatina finamente punteada. Este es un tumor agresivo con mal pronóstico. (38)

El carcinoma neuroendocrino bien diferenciado es potencialmente maligno y extremadamente raro. Se evidencian como células tumorales cilíndricas con nucleolos discretos y cromatina finamente punteada, mitosis poco frecuente y sin necrosis. Dispuestas en estructuras pseudoglandulares, acinares o cribiformes. Se localizan en área subepitelial. (38)

El paraganglioma es una neoplasia neuroendocrina de células de los paraganglios. Macroscópicamente bien circunscritos y multinodulares. Microscópicamente suelen tener un patrón anidado o en zell-ballén, con un patrón de crecimiento difuso. Las células tienen forma redonda a poligonal con abundante citoplasma anfófilo a eosinófilo, con núcleo ubicado en el centro y cromatina vesicular. Estos tumores representan menos del 0.5% de las neoplasias de la vejiga urinaria. Los tumores localizados tienen buen pronóstico, sin embargo, los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica tienen un pronóstico precario. (38)

3.1.3 Tumores mesenquimales

El leiomioma es un tumor mesenquimatoso benigno que muestra diferenciación del músculo liso. Es el tumor mesenquimatoso más común de la vejiga urinaria. Macroscópicamente se visualiza como una masa blanquecina relativamente circunscrita, microscópicamente se compone de células fusiformes blandas con citoplasma eosinofílico. Las células tumorales presentan un patrón fascicular, no hay figuras mitóticas, con atipia citológica ausente o mínima, sin evidencia de necrosis. (38)

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una neoplasia de fibroblastos y células fusiformes miofibroblásticas con infiltrados inflamatorios. Macroscópicamente se visualiza como una masa polipoidea protuberante, microscópicamente compuesta por células fusiformes ordenadas de manera suelta mezclada con células inflamatorias. Este tumor se presenta comúnmente en niños y adultos jóvenes. (38)

El rabdomiosarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno que muestra diferenciación de músculo esquelético. Macroscópicamente se presenta como una masa polipoide. Puede dividirse en algunas variantes: rabdomiosarcomas embrionario, alveolar, fusiforme o pleomórfico. Siendo el primero el más común. Este tumor es común en niños y de aparición rara en los adultos.

Entre otros tumores mesenquimales en vejiga urinaria se pueden mencionar: hemangiomas, leiomiosarcomas, tumor de células granulares y neurofibromas. (38)

3.2 Clasificación molecular

En la actualidad gracias a la revolución genómica se ha podido obtener gran cantidad de información que brinda la oportunidad de decodificar fenotipos tumorales basados en aspectos histológicos en una gran cantidad de fenotipos basados en rasgos moleculares individuales. (39)

El cáncer vesical, no músculo invasivo (NMIBC) como el músculo invasivo (MIBC) representan una fuente importante de morbi-mortalidad a nivel mundial. El NMIBC se presenta como enfermedad papilar con mutaciones frecuentes de FGFR3, mientras que el MIBC tiene un espectro de mutación más diverso, así como inestabilidad en el número de copias. (40)

Las alteraciones genómicas específicas enriquecen en subtipos moleculares particulares, incluidas las mutaciones dirigidas a genes implicados en la regulación del ciclo celular, la remodelación de la cromatina y la señalización del receptor tirosina quinasa. (41)

En el informe de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) se ha incluido un análisis integrado en el que se analizaron cánceres uroteliales invasivos sin tratamiento previo con quimioterapia, con el objetivo de poder detectar mutaciones somáticas, variantes del número de copias de ADN (CNV), expresión de ARNm y microARN, proteínas y fosfoproteínas (matrices inversas de proteínas de fase, RPPA) y metilación del ADN. Se identificaron y caracterizaron tres grupos de mutaciones/CNV:

1. “Focalmente amplificado” enriquecido en CNV focales (ej: pérdida 3p/PPARG) y mutaciones MLL2.
2. Mutaciones de TP53 y RB1 y amplificaciones de E2F3
3. Histología papilar, mutaciones de FGFR3 y deficiencia de CDKN2A (39)

La agrupación no supervisada de datos de ARNm, microARN y RPPA sugirió la existencia de cuatro agrupaciones de expresión. El grupo I con morfología papilar y desregulación de FGFR3 a través de mutaciones, amplificaciones, fusiones de genes, sobreexpresión y regulación de microARN. Los grupos I y II expresaron firmas de señalización alta de GGER2 (ERBB2) y del receptor de estrógeno beta. El grupo III muestran similitud con otros tipos de tumores TCGA, presentan una alta expresión de KRT4 y CD44. (39)

La taxonomía molecular de Lund, análisis realizado por M. Höglund et al., pudieron identificar dos subgrupos moleculares denominados MS1 y MS2, dividiendo de esta manera a los tumores de 1 o 2 (MS1) y grado 3 (MS2). (39)

Haciendo uso de los datos TCGA de cáncer vesical como referencia, el grupo Lund evaluó cuatro sistemas de clasificación en la expresión génica: la *Universidad de Carolina del Norte* de dos niveles, el MD Anderson de tres niveles, el TCGA de cuatro niveles y el Lund de

cinco niveles. Concluyendo que existe una relación jerárquica entre los sistemas de clasificación, y que la heterogeneidad de los subgrupos biológicos permanece en la resolución más alta. Por lo que se llegó a un sistema de clasificación de seis niveles, que incluyen: grupo SCCL/ Uro B, grupo GU, grupo urobasal, y dos grupos con perfiles levemente diferentes que emergen de la categoría “infiltrados” y una nueva variante de “células pequeñas/ tipo neuroendocrino”. Los subtipos se validaron mediante alteraciones genómicas y mutaciones genéticas. (39)

Tomando en cuenta 6 sistemas de clasificación publicadas: de Baylor, *Universidad de Carolina del Norte, MD Anderson Cancer Center, TCGA, Cartes d'Identité des Tumeurs -Curie y Lund*, y mediante su análisis se convergió en seis clases moleculares de consenso biológicamente relevantes: luminal papilar (LumP), luminal no especificado (LumNS), luminal inestable (LumU), rico en estroma, basal/escamoso (Ba/Sq) y similar a neuroendocrino (similar a NE). (41)

Mediante el estudio de la caracterización transcriptómica de las seis clases moleculares se ha podido determinar características de cada una de ellas, así como de la asociación con demás clasificaciones.

Las tres clases luminales, además de su estado de diferenciación urotelial, presentaron distintas firmas moleculares. Los tumores LumP se caracterizaron por una alta expresión de firma de vía Ta no invasiva, está fuertemente asociado a actividad transcripcional de FGFR3, también albergan mutaciones en KDM6A, y delecciones homocigotas profundas de CDKN2A. (41)

Los tumores LumNS mostraron firmas de infiltración estromal elevado, principalmente fibroblásticas, en comparación con los demás tumores luminales, los únicos de tipo luminal asociados con señales de infiltración inmune, principalmente para linfocitos B y T. Se caracteriza principalmente por el enriquecimiento de mutaciones en ELF3, que es un regulador temprano de la diferenciación urotelial, activado por PPARG. (41)

Los tumores LumU presentaron mayor actividad de ciclo celular que los demás tumores luminales. Albergan alteraciones frecuentes de PPARG y amplificaciones de alto nivel de una región 6p22.3 que contiene E2F3 y SOX4. Así también está asociado con mutaciones en TP53 y en ERCC2 que codifica un componente de reparación por escisión de nucleótido central. Se ha evidenciado que LumU es la clase con mayor alteración genómica y mayor carga de mutaciones somáticas. (41)

La clase rica en estroma mostraron niveles medios de diferenciación urotelial, caracterizándose por infiltración estromal, con sobreexpresión de firmas genéticas de músculo liso, endotelial, fibroblastos y miofibroblastos, sobreexpresando marcadores T y células B. Los

tumores Ba/Sq están enriquecidos en linfocitos citotóxicos y células naturales killers. Los genes mutados con mayor frecuente en este tipo de tumores son TP53 y RB1, están fuertemente asociados con delecciones genómicas de 3p14.2. No se detectaron marcadores transcriptómicas de infiltración inmune en tumores de tipo NE. Se ha observado en este tipo de tumor mutaciones en TP53 que coincide con alteración de RB1. (41)

La caracterización histológica de las clases moleculares se describen de la siguiente manera: los tumores Ba/Sq presentaron diferenciación escamosa, los tumores similares a NE se asociaron con la variantes histológica neuroendocrina, los tumores LumP mostraron morfología papilar, encontrándose de igual manera estas características histológicas en otras clases luminales; los tumores LumNS se enriquecieron en variantes histológicas micropapilares y se asociaron comúnmente con carcinoma *in situ*, los tumores ricos en estroma contienen una mayor proporción de células de músculo liso. (41)

Algunos tumores vesicales muestran heterogeneidad intramural histológica y molecular, por lo que se reconoce que los tumores pueden contener varios subtipos, y algunas clases de tumores se distinguen más claramente de otras clases. (41)

La realización de un consenso sobre los subtipos moleculares de cáncer vesical se ha visto como una necesidad con el objetivo de poder lograr una mejor comprensión de la biología subyacente y para la estratificación de los pacientes con dichos tumores con el fin de brindar un mejor manejo tomando como base la medicina de precisión (imagen 1). (39)

3.3 Sistema de estadificación

El sistema de estadificación más aceptado es el propuesto por la *American Joint Committe on Cancer* (AJCC) siendo la clasificación TNM, con la versión más reciente de 2017 (tabla 3). La categoría T hace referencia a la estadificación local del tumor, la categoría N evalúa la afectación ganglionar y la categoría M la presencia de metástasis a distancia (imagen 2). (36,42)

3.3.1 Tumor primario (T):

- La nomenclatura T0 se hace uso al no identificarse el tumor primario tras un diagnóstico inicial con biopsia o resección transuretral (RTU). Ta representan carcinoma urotelial papilar no invasivo, en las muestras que poseen CIS urotelial sin un componente invasivo se les asigna el estadio patológico Tis. (42,43)
- T1 se asigna a la invasión de la lámina propia por carcinoma urotelial sin extensión a la muscularis propia. La infiltración unicelular, la ausencia de membranal basal, las proyecciones en forma de dedos, desmoplastía estromal o reacción inflamatoria son datos de utilidad que indican invasión estromal del carcinoma urotelial. La invasión del tallo papilar de una lesión exofítica, se considera como invasión de la lámina propia.

Actualmente no está establecida oficialmente la subestadificación para T1, sin embargo, se recomienda realizar subestadificar para separar a los pacientes con un pequeño foco de invasión de una invasión externa. (42,43)

- T2 se hace uso al presentarse invasión de la muscularis propia. Habiendo una subdivisión según la invasión en superficial/mitad interna (T2a), o muscular propia profunda/mitad externa (T2b). Si la invasión de la muscularis propia o de la muscularis mucosae es incierta, debe indicarse. (42)
- T3 representa la invasión al tejido blando perivesical, grasa perivesical, encontrándose fuera de la muscularis propia. Se divide según la invasión microscópica de la grasa perivesical (T3a) o la invasión macroscópica que forma una masa extravesical (T3b). Estudios han permitido establecer enfoques para definir el límite exterior de la muscularis propia: el borde preciso del haz muscular, una línea imaginaria e irregular entre haces de músculos adyacentes, y una línea recta imaginaria a lo largo del haz de músculo más externo. (42,43)
- T4 indica que el tumor primario invade más allá de la vejiga urinaria. Subdividiéndose en T4a que indica la invasión del estroma prostático, las vesículas seminales, el útero o vagina. La invasión de la próstata por el carcinoma urotelial de la vejiga urinaria puede ocurrir de manera intrauretral, extravesical o en el cuello de la vejiga. Cuando la invasión del estroma prostático se origina a partir de CIS urotelial que se extiende a la uretra prostática, se debe clasificar como categoría T2 de estadificación uretral. T4b se utiliza para la invasión de la pared pélvica o abdominal. (42,43)
- Cuando la invasión de vesículas seminales por cáncer de vejiga urinaria se clasifica como T4, pero no se subclasiifica como T4a o T4b, según el Manual de estadificación del AJCC. (43)

3.3.2 Ganglios linfáticos regionales (N):

La nomenclatura pNx se utiliza cuando no se pueden evaluar los ganglios linfáticos. pN0 indica que no hay metástasis en los ganglios linfáticos. N1 indica metástasis de ganglio linfático regional único en la pelvis verdadera. N2 indica metástasis de múltiples ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera. Los ganglios linfáticos de la pelvis verdadera incluyen los ganglios linfáticos perivesicales, hipogástricos, obturadores, ilíacos externos o pre-sacros. N3 indica metástasis a los ganglios linfáticos ilíacos comunes. (42,43)

El manual de estadificación del AJCC recomienda informar la presencia o ausencia de extensión extraganglionar, el número total de ganglios linfáticos presentes. En pacientes con metástasis quienes se han sometido a cistectomía radical y disección de ganglios linfáticos pélvicos, se estableció una clasificación de tres niveles: N1 metástasis

en un solo ganglio linfático, N2 metástasis en dos a cinco ganglios linfáticos y N3 metástasis en más de cinco ganglios linfáticos. (43)

3.3.3 Metástasis a distancia (M):

Si hay metástasis a distancia se designa como M1. M1a se define como metástasis a distancia limitada a los ganglios linfáticos más allá del ganglio linfático ilíaco común y M1b se define como metástasis a distancia sin ganglios linfáticos. (42,43)

La invasión linfovascular (LVI) es la inequívoca presencia de células neoplásicas dentro de los vasos sanguíneos o linfáticos. Actualmente no forma parte de la estadificación del Manual de estadificación del AJCC, pero su incorporación pudiera ayudar a orientar las decisiones terapéuticas. (43)

Capítulo IV. TRATAMIENTO

Sumario

- **Tratamiento quirúrgico**
- **Quimioterapia**
- **Radioterapia**
- **Inmunoterapia**
- **Otras alternativas**

El tratamiento en los pacientes que han sido diagnosticados con cáncer vesical va a ser definido según el tipo y la etapa del cáncer, así como por otros factores. En muchos de los casos no se enfocará únicamente en una sola opción de tratamiento sino se incluirán diversos.

El abordaje inicia con la resección transuretral seguido de un tratamiento adyuvante personalizado de acuerdo con el riesgo individual de recurrencia y progresión del tumor. La RTU es el paso inicial para el manejo de NMIBC, cumpliendo un papel tanto de diagnóstico como terapéutico. Teniendo como objetivo establecer el diagnóstico histológico del tumor vesical, determinar el estadio del tumor y los factores pronósticos clínicamente importantes (grado, número, tamaño, configuración del tumor y la presencia de CIS) por lo que es necesario la obtención de una muestra de tejido adecuada para también poder establecer un diagnóstico anatomo-patológico, lo que implica la profundidad de la resección en el cual incluya el músculo detrusor, y lograr la eliminación completa de NMIBC papilar. (44,45)

Específicamente se recomienda la visualización completa de toda la vejiga y la resección de todos los tumores que puedan visualizarse, en caso sea técnicamente factible. La técnica se basa en la resección del tejido tumoral bajo control endoscópico. Los tumores pequeños (5mm) se pueden resecar en una sola pieza y los tumores más grandes se resecan en fracciones, que incluye la parte exofítica, pared vesical subyacentes con el músculo detrusor y bordes del área de resección. (44,45)

Tradicionalmente, la RTU se realiza con electrocauterio monopolar, que requiere el paso de corriente de alto voltaje entre el resectoscopio y la almohadilla de conexión a tierra, el cual se coloca en el cuerpo del paciente. (44)

La resección por electrocauterio bipolar hace uso de energía de radiofrecuencia y convierte el medio conductor en un campo de plasma de partículas altamente ionizadas, debido a su perfil de seguridad, también ha sido utilizado para el tratamiento del cáncer vesical. Estudios han evidenciado una menor incidencia de síndrome transuretral, espasmos del obturador, perforaciones vesicales y otras complicaciones. Así también se asocia a un

tiempo operatorio relativamente corto, menor pérdida sanguínea y disminución del reflejo del nervio obturador. (44,45)

La cistoscopia con luz blanca es el estándar de oro en el diagnóstico de cáncer vesical. Actualmente se ha implementado el uso de ayuda fotodinámica realizando una terapia fotodinámica (TFD), para la mejora en la visualización de tumores intravesical optimizando la diferenciación del urotelio normal y el tejido neoplásico. (44,45)

La TFD se basa en la utilización de componentes fotosensibles combinado con diferentes tipos de luces que generan una elevada energía con longitudes de onda específica. El componente fotosensibilizante penetra en las células tumorales causando una lesión al aparato de Golgi, lisosomas, entre otros aparatos; provocando apoptosis y necrosis a nivel celular. La TFD acciona de la siguiente manera: genera destrucción tumoral, crea trastornos en la vascularización tumoral, despierta el sistema inmunológico. Se forman trombos en la zona tumoral lo que genera disminución de oxígeno, afectando la nutrición del tumor, provocando una lesión que progresivamente promueve agregación plaquetaria y vasoconstricción, que en el tumor da como resultado hipoxia y por ende ocasiona muerte celular. (46)

El uso de la TFD presenta poco efecto tóxico sistémico, no se conocen reacciones mutagénicas. Sin embargo, esta terapia tiene una especificidad del diagnóstico no alta, ya que los fotosensibilizadores están acumulados en células con recambio metabólico muy rápido, en un ambiente de inflamación e infección.

La cistoscopia de fluorescencia, cistoscopia de luz azul (BLC) necesita la instilación vesical preoperatoria de un agente fotosensibilizante, ácido hexilaminolevulínico, que absorbe de manera desproporcionada por células malignas, emitiendo una fluorescencia roja distintiva cuando se expone a la luz azul. (380-480 nm). (45)

Como alternativa a la cistoscopia de fluorescencia, la imagen de banda estrecha (NBI) es una herramienta viable para la mejor visualización de tumores que eluden el requisito de la instilación vesical preoperatoria de un agente fotosensibilizante. Los filtros ópticos reducen la luz a componentes azules (415 nm) y verdes (540 nm) que son bien absorbidos por la hemoglobina y permiten la mejor visualización de la superficie capilar y el contacto entre el urotelio normal de las áreas tumorales hipervasculares. (44,45)

De acuerdo con un metaanálisis publicado recientemente, hasta la fecha con 1084 pacientes en estudio, evidenció la reducción en el riesgo de recurrencia a los 3 meses, 1 y 2 años con el uso de RTU guiada por NBI. Por lo que la *Asociación Europea de Urología* (EAU) recomienda en las guías la aplicación de TFD o NBI durante la realización de RTU. (44)

La resección de tumor vesical en bloque se introdujo para superar las limitaciones en la resección de tumor que dan como consecuencia la resección incompleta por la pérdida de la porción más profunda del tumor, dando lugar a una extirpación de mayor calidad. Consiste en una incisión circular de la mucosa a una distancia segura de la lesión, seguido de la extirpación del tumor, incluido el músculo detrusor subyacente. La muestra se obtiene por medio de una jeringa de irrigación de baja presión, una pinza o una bolsa de recuperación. Todavía no hay evidencia de si la resección en bloque ha tenido un impacto en la tasa de recurrencia o si puede reducir la necesidad de una nueva RTU temprana. (44)

Las directrices de la EAU sugieren una re-RTU en caso de que la RTU inicial haya sido incompleta, el músculo no esté presente en la resección inicial (excepto TaG1 y CIS primario) y en tumores T1, en tumores G3, excepto CIS primarios. El procedimiento debe de realizarse 2 a 6 semanas posteriores a la resección inicial. (5,44)

4.1 Tratamiento quirúrgico

4.1.1 Cistectomía

La cistectomía radical es el tratamiento estándar para MIBC. Las indicaciones para su realización son: MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0, tumores de alto riesgo, tumores superficiales recurrentes, BCG resistentes Tis, T1G3, enfermedad papilar extensa no pudiendo ser controlada por RTU y terapia intravesical sola. (5)

La realización de la cistectomía radical consiste en extirpar la vejiga urinaria junto con los órganos que se extienden más allá, como la próstata y las vesículas seminales en los varones, y el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared vaginal anterior de las mujeres. Se deberá realizar una urectomía en los varones con cáncer invasivo en el margen de resección en la uretra apical, y en las mujeres que no hayan sido sometidas a reconstrucción con una neovejiga, con el objetivo de reducir la probabilidad de una recurrencia tumoral. (5,47,48)

La preservación de la función sexual en los pacientes sometidos a cistectomía radical puede ser posible y segura, en varones se puede preservar las bandeletas neurovasculares con el objetivo de limitar el riesgo de disfunción eréctil. En aquellos pacientes con biopsia de uretra prostática y transrectal prostática negativa se puede preservar la próstata o la cápsula prostática, sobre todo en aquellos pacientes que consideren importantes la fertilidad y función sexual. En mujeres puede preservarse la vagina, útero y anexos, en caso no se encuentre infiltración en el trigono o la base de la vejiga y en pacientes que no presenten riesgo hereditario para desarrollo de cáncer de ovario o de mama. (48,49)

El retraso en la realización de la cistectomía puede dar repercusiones en el resultado de dicho tratamiento y en el tipo de derivación urinaria. (9)

La cistectomía parcial es la intervención quirúrgica el cual permite la preservación de la vejiga, realizándose únicamente en caso de lesiones unifocales y primarias ubicadas en una porción vesical móvil, a más de 2 cm del cuello y el trigono, en estadios T3 como máximo, sin CIS y en tumores con tamaño menor de 4cm. El abordaje quirúrgico ideal se recomienda por vía retroperitoneal con protección del campo quirúrgico. (49)

La cistectomía precoz limita la progresión y mejora la supervivencia en los pacientes de tumores de alto riesgo. Se sugiere realizarlo en pacientes que presenten al menos una de las siguientes características: presencia de CIS, tumor T1 residual en la re-RTU, refractariedad a la BCG, presencia de tumor en uretra prostática. (50)

Se ha evidenciado mediante estudios que del 4 a 10% de los pacientes masculinos sometidos a cistectomía radical han desarrollado recurrencia uretral, por lo que se recomienda la realización de una uretrectomía profiláctica (UP) en pacientes de alto riesgo, presentando ciertas características: carcinoma urotelial de la uretra prostática, tumores con invasión al estroma prostática, tumores múltiples, CIS y tumores del cuello vesical. Sin embargo, no se tiene evidencia de ensayo aleatorizados o estudios clínicos que respalden el beneficio en la supervivencia al realizar UP. (47)

La cistectomía de rescate es indicada en los pacientes que no responden o presenten recurrencia posterior a terapias conservadora y como tratamiento puramente paliativo. (13)

Las complicaciones presentadas posterior a una cistectomía representan un 41-77% a los 30 días y un 36-77% a los 90 días. Posterior a los 90 días post operatorios las complicaciones según su frecuencia pueden ser: gastrointestinales (29%), infecciosas (25%), herida quirúrgica (15%), genitourinarias (11%), cardiacas (11%), pulmonares (9%), sangrado (9%), tromboembólicas (8%), neurológicas (5%) y misceláneas (3%).(51)

4.1.2 Derivación urinaria

Posterior a la realización de una cistectomía radical se deben evaluar las opciones para la derivación urinaria, ya que esto impactará en la calidad de vida a largo plazo de los pacientes. Debe tomarse en cuenta la posible invasión de la uretra, las funciones cognitivas y motoras del paciente, la función renal, antecedentes de enfermedad inflamatoria digestiva o antecedente de radioterapia pélvica. (48,49)

- Conducto ileal, es una derivación incontinente en el que se hace uso de un segmento corto del íleon distal, se puede reducir los problemas relacionados con la absorción de vitamina B12, liposolubles y sales biliares; al preservar los 15cm más distales de íleon. La porción distal del asa se expone en la piel, formando una ostomía urinaria, drenando así la orina de ambos uréteres. Es el tipo de derivación más comúnmente utilizada, y el de elección en insuficiencia renal. (48,49)

- Ortotópica o neovejiga, consiste en la anastomosis de un segmento de intestino destubularizado y plegado a la uretra. Haciendo uso de un reservorio elaborado con 50 cm de íleon, los uréteres son abocados en la enterocistoplastia, y esta es abocada a la uretra. Teniendo como objetivo asemejar los aspectos funcionales e imagen corporal de una vejiga nativa. La vejiga ortotópica puede ser considerada en caso de N1, pero no en N2 ni N3. Es el tipo de derivación continente más común. (48,49)
- Reservorio cutáneo continente, se basa en la creación de un reservorio de baja presión por medio de intestino destubularizado con un canal continente, el cual pueda ser cateterizado hacia la piel, evitando así el reflujo involuntario de la orina. Utilizado en pacientes que no desean preservar la continencia y evitar un dispositivo en el estoma, así como en pacientes que no son candidatos para una neovejiga. Actualmente es una derivación que no se practica comúnmente debido a su complejidad y a su inferioridad en comparación a la enterocistoplastía ortotópica. (48,49)
- Ureterostomía cutánea directa, consiste en el abocamiento de los uréteres de la piel, teniendo así dos bolsas en cada flanco. Es la derivación realizada cuando no es posible realizar una ureterostomía cutánea transileal. (49)
- Ureterostomía cólicas directas, consiste en la anastomosis de los uréteres al colon sigmoideo, posterior a que este haya sido modelado con lo cual aumenta su capacidad. Por lo que es necesario que el esfínter anal tenga firmeza y sea continente. A largo plazo puede verse asociado a mayor riesgo de pielonefritis y carcinomas digestivos secundario a la irritación persistente de la mucosa digestiva por el contacto con la orina, por lo cual debe evitarse este tipo de derivación. (49)

Las contraindicaciones absolutas para la realización de una derivación continente son longitud insuficiente del segmento intestinal, función motora inadecuada o problemas psicológicos de paciente, el cual limite su capacidad para realizar auto cateterismo; función renal o hepática inadecuadas, presencia de cáncer en el margen uretral, y enfermedad que produzca estrechamiento significativo de la uretra. (48)

Las construcciones de vejigas urinarias diseñadas por ingeniería tisular presentan gran complejidad, siendo necesario la correcta integración en el cuerpo, tener la capación de almacenamiento de orina, poseer propiedades contráctiles que hagan posible la micción fisiológica. Por lo que a pesar del gran avance en las neovejigas regeneradas aún no son lo necesariamente desarrolladas para su aplicación clínica. (52)

4.1.3 Linfadenectomía pélvica

El patrón general que se presenta en la diseminación se da de manera secuencial desde los ganglios linfáticos en la parte baja de la pelvis a los ganglios linfáticos más proximales de la pelvis y el retroperitoneo. (48)

Se ha demostrado que mediante la linfadenectomía pélvica se puede mejorar la sobrevida de la enfermedad y disminuir el riesgo de recurrencia. Se deberá realizar una linfadenectomía pélvica bilateral en todos los pacientes, aún si el compromiso de la pared vesical es unilateral, esto debido a que existe el riesgo de cruce hacia la cadena linfática contralateral. Al realizarlo bilateral se deberán extirpar como mínimo los ganglios linfáticos de la cadena iliaca externa e iliaca interna, así como a nivel del obturador. (48)

Anteriormente se le denominaba vaciamiento estándar a la extirpación de los ganglios a nivel de la región ilioobturatriz. Sin embargo, ahora se le conoce como vaciamiento simple o limitado. El vaciamiento, anteriormente conocido como extenso, hoy en día es conocido como el procedimiento estándar, incluye la región iliaca interna, ilíaca externa e ilíaca primitiva en su parte distal (por debajo del entrecruzamiento con el uréter). Un vaciamiento simple consta de al menos 10 ganglios, y uno ampliado, más de 20 ganglios.(49)

4.2 Quimioterapia

La terapia con quimioterapia presenta mayor eficacia en pacientes con un estadio micrometastásico. Se ha propuesto de manera adyuvante en los pacientes que presenten cáncer localmente avanzado. Y de manera neoadyuvante se recomienda debido a que no produce un mayor riesgo de complicaciones ante la cistectomía, sin embargo, esto aún es controversial. (49)

El protocolo de referencia de quimioterapia incluye el metotrexato, vinblastina, adriamicina (doxorrubicina) y cisplatino (MVAC). En cuanto a la administración puede ser variable, tres ciclos de 28 días cada uno o de 14 días para el MVAC intensificado (HD-MVAC). Este último tiene la ventaja de liberar el doble de la dosis en la mitad del tiempo, teniendo mejor índice de respuesta y una mejor tolerancia, siempre que se use el factor estimulante de colonias de granulocitos.

Otras alternativas son el protocolo gemcitabina y cisplatino (GC) con un ciclo de 28 días, presentan mejor tolerabilidad que el MVAC, sin embargo, esta alternativa no se ha estudiado mucho. Se tiene también el protocolo cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) usado en paciente que tiene contraindicación al uso de adriamicina por afectación cardíaca. También se tiene el protocolo ciclofosfamida, doxorrubicina y cisplatino (CISCA). En términos generales se usa asociación a base de cisplatino. (49)

La eficacia de la quimioterapia adyuvante es semejante a la quimioterapia neoadyuvante (NAC). Lo que hace posible poder determinar con rapidez la respuesta al tratamiento, y determinar en caso de pacientes no respondedores a quimioterapia, evitando el tratamiento excesivo. La limitación de la quimioterapia neoadyuvante es el retraso del

tratamiento quirúrgico en pacientes no respondedores. La respuesta al tratamiento es evaluada mediante cistoscopia o estudios de imagen. (49)

La administración de una terapia NAC con base en cisplatino deberá evaluarse e individualizarse para cada uno de los pacientes, basándose en las diferentes comorbilidades presentadas y en la condición de desempeño, tomando en consideración la presencia de una condición cardiaca, presencia de neuropatía periférica, pérdida de audición y disfunción renal. Debido a la toxicidad del cisplatino, pudiendo provocar nefrotoxicidad, una función cardíaca disminuida, neurotoxicidad y pérdida de audición. (48)

La presencia de una disfunción renal con depuración de creatinina de <60 mL/minuto limita utilización de quimioterapia con base en cisplatino, sin embargo, en ciertos pacientes puede utilizarse dosis divididas de cisplatino y una hidratación agresiva. Por lo mismo se debe descartar la presencia de insuficiencia cardiaca de tipo III/IV, en caso presentarse excluirse el uso de este tratamiento debido al volumen de fluidos intravenosos que requiere la administración de cisplatino. (48)

El uso de cisplatino también puede llevar a una pérdida de 20dB, por lo que se contraindica su uso en pacientes con pérdida de la audición de inicio. La neuropatía periférica inducida por cisplatino está aumentada en los pacientes con una neuropatía previamente existente. (48)

Se considera que, en pacientes con elegibles para tratamiento con cisplatino, con características patológicas de alto riesgo reciban una terapia adyuvante, después de ser sometidos a una cistectomía radical. (48)

Se ha demostrado que el riesgo relativo de recurrencia tumoral puede verse reducido en un 50% si la instilación de tratamiento quimioterapéutico se realiza 24 horas después de la RTU. (53)

El subtipo molecular podría servir como predictor pronóstico en el cáncer vesical tratado con quimioterapia basado en cisplatino. (54)

En varios estudios se han hecho uso de nanopartículas (NP) con el fin de aumentar la eficacia terapéutica y reducir los efectos adversos de la quimioterapia, al dirigir a los tejidos específico y aumentan la disponibilidad de los agentes quimioterapéuticos. Los NP basadas en polisacáridos cargados con mitomicina C y rodeados por polímero bioadhesivo quitosano mezclado con ácido poliláctico, se han hecho uso con el objetivo de optimizar los tratamientos de cáncer vesical. Ya que promueve perfiles favorables de carga y liberación de fármacos junto con una mejor eficacia anticancerígena e interacciones celulares. (53)

Las NP magnéticas también pudieran ser prometedoras para la entrega de agentes quimioterapéuticas al tejido diana. Los anticuerpos monoclonales unidos a las NP magnéticas

puede aumentar la capacidad de estas para atacar a las células tumorales, permitiendo que la termoterapia haga frente a la recurrencia. Las NP cargadas con moléculas de alta mucoadhesividad del urotelio pudieran ser usados de igual manera con el fin de optimizar la entrega de moléculas al tejido diana. (53)

El uso de ARN de inferencia combinado con nanotecnología puede usarse para inhibir el crecimiento tumoral a través de la inhibición del ARN mensajero de varios oncogenes activados. Este enfoque es altamente efectivo para combatir la quimio resistencia, mejorando los resultados.

La funcionalización de NP con anticuerpos monoclonales para la administración dirigida y la captación por células que sobre expresan los antígenos específicos de estos anticuerpos, es una estrategia igualmente prometedora. (53)

4.3 Radioterapia

La radioterapia permite una reducción del volumen de los tumores, sin embargo, no se adapta de manera correcta a la vejiga urinaria debido a la dificultad para dirigir los rayos en manera precisa, y debido a la mala tolerabilidad vesical en el plano sintomático. La radioterapia como tratamiento único se ha asociado a tasas elevadas de fracaso a nivel de pelvis (tabla 4). (48,49)

La radioterapia neoadyuvante ha presentado en una 40-65% una reducción del estadio tumoral, y una disminución del 10-40% del riesgo de recidiva local. Sin embargo, al contrario de la quimioterapia, aumenta la morbilidad perioperatoria de la cistectomía. Proponiendo su uso en casos donde la invasión local sea excesiva y no permita una exéresis quirúrgica completa, y cuando la NAC no sea factible. (49)

La radioterapia adyuvante tiene la ventaja teórica de poder usarse en casos útiles donde ya sea conocido el estadio definitivo de tumor. Pero está limitada debido a posibles consecuencias como la necesidad de realizar una enterocistoplastia en la pelvis. No se ha demostrado su utilidad en carcinomas uroteliales, por lo cual no es recomendado. (6)

La radioterapia es poco eficaz como tratamiento en CIS, tumores voluminosos y localmente avanzados, particularmente en invasión de uréteres, en formas uroteliales mixtas con diferenciación epidermoide o adenocarcinomatosa. (49)

Las contraindicaciones para el uso de radioterapia: CIS diseminado, histología de adenocarcinoma o carcinoma escamoso, enfermedad inflamatoria intestinal, reemplazo bilateral de cadera, mala respuesta a quimioterapia previa, obstrucción ureteral, tamaño tumoral voluminoso, volumen residual postmiccional que aumenta el volumen irradiado y divertículo vesical. (55)

4.4 Inmunoterapia

4.4.1 Tratamiento con BCG

La inmunoterapia intravesical con *Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) es el tratamiento de elección para pacientes con NMIBC. El BCG provoca una estimulación a la respuesta inmunitaria mediante la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de células dendríticas, y linfocitos T citotóxicos. (49,53)

El tratamiento convencional con BCG consiste en una vacunación BCG percutánea administrada de 2 a 6 semanas posterior a RTU, seguida de 6 ciclos semanales de administración intravesical de BCG. Seguidas por tres instilaciones semanales a los 3, 6, y 12 meses postoperatorios en el caso de tumores de riesgo intermedio, y luego de cada 6 meses durante 3 años en los tumores de alto riesgo. Con el fin de lograr disminuir la recurrencia y progresión del NMIBC. (49,53)

El tratamiento con BCG está asociada con una tasa de fallo mayor del 40%, definiéndose como fallo del tratamiento al presentar recurrencia o persistencia de alto grado posterior a la primera inducción con duración de 6 semanas. (6)

La no respuesta a la BCG se define como la presencia de tumor refractario o recurrencia en los 6 meses siguientes a una exposición a BCG, o desarrollo de CIS en los 12 meses siguientes a una exposición adecuada de BCG. (6)

Una de las complicaciones de esta terapia es la infección por BCG diseminada, la cual puede ser potencialmente mortal. Teniendo como manifestaciones clínicas fiebre, sudoración, pérdida de peso, neumonitis y hepatitis. (56)

Las contraindicaciones absolutas de la instilación con BCG intravesical es durante las primeras 2 semanas después de la RTU, presencia de hematuria macroscópica, realización posterior a cateterización traumática, presencia de infección urinaria. (5,49)

La nano-BCG consiste en el desarrollo de NP de quitosano catiónico que encapsula BCG, teniendo como objetivo aumentar la eficiencia antitumoral del BCG. La aplicación de hidrogel termosensible magnético desarrollado con quitosano ha demostrado eficacia para aumentar la exposición de la vejiga a BCG, potenciando así su respuesta inmunológica. (53)

Otro enfoque nanotecnológico aplicado a la terapia con BCG consiste en el uso de nanopartículas modificadas que incorporan la pared celular o esqueleto de BCG incorporados a liposomas modificadas con octaarginina, lo cual da como resultado un mayor potencial inmunoterapéutico para el NMIBC por medio de la internalización celular que resulta en la inhibición del crecimiento in vivo. (53)

4.4.2 Inhibidores del ciclo celular

La generación de inmunidad contra el cáncer puede darse mediante la acumulación de factores inmuno estimuladores que amplifican las respuestas de las células T. Para evitar la amplificación descontrolada, es necesario poner en marcha ciertas señales inhibitorias. Por lo que los puntos inhibitorios del ciclo celular son puntos clave en la cascada de señalización que da lugar a una respuesta inmunitaria hacia las células anómalas. (6)

En las células inmunitarias se expresan una serie de receptores de membrana que al unirse con sus correspondientes ligandos provocan una disminución o evitan la respuesta inmunitaria. Dos de las moléculas más importantes son el receptor PD1(Programmed Cell Death Receptor 1) y su ligando PD1-L y la molécula CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) y su ligando CD80. (6)

Durante el proceso inmunológico, al unirse el complejo mayor de histocompatibilidad al receptor de la célula T citotóxica se identifica la célula como propia o extraña. Al ser reconocida como extraña, pero si en el linfocito T no se reciben las señales inhibitorias que provienen de la unión de CTLA-4 o PD1, la respuesta disminuye y por consiguiente se evita la destrucción celular. Siendo así la manera por la cual las células tumorales logran escapar de la muerte celular, al lograr expresar en su membrana dichas moléculas.

La inhibición de los puntos de control del ciclo celular puede conducir a la disminución de la tolerancia de los linfocitos T, a la activación de linfocitos T autorreactivos, al aumento del nivel de citoquinas proinflamatorias, de los niveles de autoanticuerpos existentes; provocando efectos secundarios semejantes a los observados en las enfermedades autoinmunes. (6)

Actualmente hay 5 fármacos aprobados por la FDA y la EMA, basados en anticuerpos monoclonales que se dirigen a estos receptores y ligandos, usados como tratamiento de MIBC metastásico:

- Atezolizuman: anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti PDL-1. Medicamento de primera línea frente a cisplatino, como monoterapia en cáncer urotelial avanzado con alta expresión de PDL-1> 5%. Las Guías Europeas 2020 recomiendan a atezolizumab como medicamento de segunda línea de tratamiento en pacientes que hayan progresado a terapia con cisplatino y tengan una adecuada función renal, y como tercera línea si no ha sido utilizada inmunoterapia previamente.
- Nivolumab: anticuerpo monoclonal IgG4 dirigido contra PD-L1 y PD-L2, aprobado como tratamiento de segunda línea en el cáncer urotelial avanzado o metastásico. Según Guías Europeas, se recomienda como tratamiento de segunda línea en pacientes que hayan progresado a terapias con cisplatino y mantengan una adecuada

función renal, y en pacientes que no han utilizado inmunoterapia previamente, como terapia de tercera línea.

- Pembrolizumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti-PD-1. Se recomienda como primera línea en pacientes que no son candidatos a terapias con platino y presenten alta expresión PDL-1 >5%. (6)

Se pueden presentar diversidad de efectos adversos, ya que pueden afectar casi a cualquier órgano del cuerpo. Se han descrito problemas por toxicidad gastrointestinal, endocrina y dermatológica. Clínicamente se ha evidenciado neurotoxicidad, cardiotoxicidad o toxicidad pulmonar suele ocurrir de forma poco frecuente, pero puede ser fatal (tabla 5).

Micobacterium phlei cell Wall – nucleic acid complex (MCNA, UrocidinTM) es una sustancia con efectos inmunomoduladores y antineoplásicos, muestra un efecto indirecto que genera la producción de citoquinas antineoplásicas a través de células inmune efectoras. Han demostrado respuesta global favorable en pacientes con cáncer vesical metastásico de alto riesgo tras refractariedad en terapia con BCG.

La interleukina 10 inhibe la respuesta Th1, asociada con fallo de terapia con BCG. Su combinación con BCG ha mostrado mejoras en las tasas de remisión en un 22% respecto a un 6% en pacientes tratado únicamente con BCG.

Las terapias basadas en vacunas antitumorales (MAGE, PAN-VAC) son una prometedora línea de investigación, aunque aún está siendo evaluado en diferentes ensayos clínicos.

La terapia con inhibidores de Tirosin Kinasa y terapias con otros anticuerpos dirigidos a los subtipos moleculares de tumores vesicales con mutación de FGFR3, pueden consistir en la diana terapéutica con tratamientos dirigidos mediante moléculas pequeñas. Algunas son rogaratinib y erdafitinib y enfortumab. (6)

Capítulo V. TRATAMIENTO MULTIMODAL

Sumario

- **Tratamiento multimodal**
- **Seguimiento**

5.1 Tratamiento multimodal

Para mejorar los resultados terapéuticos de pacientes con cáncer vesical se ha dispuesto combinar distintas estrategias, porque en muchos casos la terapia unimodal puede representar un alto riesgo de recidiva o de mortalidad según sea el caso. Por lo que se cuenta con distintos niveles de tratamiento.(57)

La terapia bimodal, como su nombre lo dice incluye dos terapéuticas, como es el caso de quimioterapia o radioterapia aunado al tratamiento quirúrgico.

La terapia trimodal implica la resección transuretral seguido por quimio radioterapia. Según, si el paciente es candidato a cistectomía radical o no, así será el impacto de dicha terapia. Se ha determinado a través de distintos estudios que este conjunto triple de terapia es la estrategia ideal para preservar la vejiga. La administración de quimioradioterapia puede ser continua cuando tras terminar todos los ciclos de tratamiento se le reevalúa, o dividida cuando luego del primer ciclo se valora la respuesta a dicho tratamiento seguido de otro ciclo. En el caso de cáncer músculo invasivo la radioterapia ha tenido pocos efectos positivos, pero si el quimioterapéutico es gemcitabina se ha observado una radio sensibilización. Algunos subtipos según imunohistoquímica son mayormente sensibles a la radioterapia. En una investigación clínica retrospectiva realizada en 2018 se evaluó la respuesta clínica completa a este tratamiento con lo que se determinó que en el subtipo similar al cáncer de células escamosas y el subtipo genómicamente inestable fue predominante, el 45% y 52% de los participantes respectivamente, comparado con el subtipo urobasal con un 15%. (13,57,58)

En cáncer vesical músculo invasivo el enfoque terapéutico es trimodal, por su enfoque de conservar la vejiga, “ahorradora de órganos”, como una alternativa ante la cistectomía radical. De manera conservadora la resección transuretral del tumor vesical debe ser completa en tumores cT2 previo a la quimio radioterapia, lo cual es un factor de buen pronóstico, si por alguna razón la resección es incompleta se podrá repetir la misma, en tumores cT3 con el hecho de retirar el mayor porcentaje del tumor y se habrá cumplido el objetivo previo a la quimio radioterapia. La radioterapia incluía toda la vejiga, ganglios linfáticos pélvicos y obturadores, la terapia dividida en dos sesiones diarias separadas por seis horas en los días 1, 3, 15 y 17, juntamente con la quimioterapia 5-Fluoracilo y cisplatino en los días 1, 2, 3, 15, 16 y 17, son bien toleradas y fácilmente implementadas. Posteriormente se realiza cistoscopia

más biopsias dependiendo de la respuesta histológica ante la quimio radioterapia se procederá con tratamiento quirúrgico, aunque la finalidad del tratamiento trimodal mantener intacta la vejiga con la mejor funcionalidad y calidad de vida para el paciente. (59–61)

Para reducir la brecha entre el sexo femenino y el masculino en cuanto a la etapa del diagnóstico del cáncer vesical, las diferencias anatómicas y la biología tumoral se deben optar por estrategias que mejoren la supervivencia, como se expresó en una cohorte en la que la quimioterapia neoadyuvante puede ayudar a disminuir esta brecha en ambos sexos únicamente en la etapa avanzada del cáncer. (62)

En estudios observacionales se ha dado seguimiento a pacientes con cistectomía radical por al menos 5 años y se observó que la supervivencia de cáncer específica fue del 73% comparado con la terapia trimodal en 76%, según la mortalidad la cistectomía representó 35% pero fue mayor con la terapia trimodal con un 39%, demostrando que existe una menor supervivencia para los pacientes tratados con esta última. (57)

En un estudio publicado a finales de 2017 por *Journal of Clinical Oncology*, se comparó qué resultados se obtenían al tratar a un paciente diagnosticado con cáncer vesical con cistectomía radical o con terapéutica trimodal, como resultado se evidenció que la supervivencia específica en los que recibieron la cistectomía era del 73% versus el 76% con tratamiento trimodal, dichos datos bastante similares, con esto se pueden plantear ambas alternativas a los individuos que iniciarán su tratamiento, pero aún son necesarios ensayos que presenten mayor evidencia. (61)

Otro metaanálisis realizado en 2018 analizó los resultados de supervivencia con terapia trimodal y de cistectomía radical, dichos metaanálisis no presentaban tantas discrepancias entre ellos, a los 10 años la supervivencia global fue del 30% y 35% respectivamente mientras que la supervivencia específica fue del 50% y 57% respectivamente. (57,63)

En 2019 se llevó a cabo una revisión sistemática por Wettstein et al, al evaluar los estudios elegidos pudieron constatar que la posibilidad de sesgos en estos era alta, por lo tanto, aunque se observaron mejores resultados con la cistectomía radical concluyen que el brindar terapia trimodal o cistectomía radical a un paciente va a depender de sus características y hasta de lo que solicite este. (57)

Ahora el siguiente escalón de estos tratamientos es la terapia tetramodal. Incluye cistectomía parcial más quimioradioterapia y linfadenectomía pélvica, con esto las tasas de supervivencia global y específica a los 5 años aumentaron hasta un 64% y 71% según corresponde. La cistectomía parcial por si misma tiene menos riesgo de recidiva y la supervivencia puede llegar hasta un 100%. En el mini simposio de Anales de Oncología en

2019, se presentó otra opción de terapia tetramodal para cáncer vesical para la preservación de la vejiga, consistió en la resección del tumor y quimioradioterapia seguida de una infusión arterial de quimioterapia ocluida por balones, durante un seguimiento estricto de pacientes estratificados según la edad, se determinó que pese a la preferencia de supervivencia en los grupos más jóvenes (73 meses vs 63 meses) el tratamiento funcionaba sin importar la edad, sexo o estadio de la enfermedad (57,64)

En una encuesta transversal realizada por la Unión Europea de Urología, se tomaron en cuenta factores relacionados a la movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión para determinar la calidad de vida de los pacientes luego del diagnóstico de cáncer vesical, en el grupo masculino se documentó disfunción sexual y la calidad de vida relacionada con la salud era baja. El tratamiento multimodal o la intensidad del tratamiento no se asociaron a efectos adversos en la calidad de vida o bien sus efectos eran similares a los presentados en los pacientes sometidos a resección transuretral del tumor o cistectomía radical, por lo tanto, cuando los distintos tratamientos son presentados a los pacientes se pueden justificar los medios según síntomas, preferencias propias del paciente y la supervivencia. (65)

El abordaje terapéutico del cáncer vesical puede estar condicionado por otros factores externos a los propios del paciente, por lo que esto también definirá el tratamiento a proceder. Entre estas barreras está la disparidad geográfica, todo paciente oncológico requiere de un abordaje multidisciplinario por oncólogo médico, quirúrgico, radioterápico y urólogo especialistas en el cáncer vesical, el acceso a esta atención especializada pende del estadio de la enfermedad, el costo de esta, del tratamiento específico y su seguimiento. Otro factor importante es la poca cantidad de ensayos clínicos por la menor inscripción de participantes, seguimiento difícil de los casos y por los fondos insuficientes para llevarlos a la realidad. Por la relación que todo esto posee con la supervivencia a los cinco años puede repercutir principalmente en los pacientes con un estadio avanzado de cáncer vesical. (66)

5.2 Seguimiento

Toda persona diagnosticada, tratada o en remisión debe recibir orientación y rehabilitación del cáncer, para mejorar su funcionamiento social, psicológico, físico y vocacional dentro de lo que permite la enfermedad y situación específica del individuo.

El seguimiento consiste en un plan estructurado sobre dieta, actividad física y atención psicológica a través de llamadas telefónicas, consultas presenciales, consultas en línea, encuentros, reuniones grupales o visitas domiciliarias. En áreas rurales se pueden realizar visitas a clínicas de consultoría para mejorar la cobertura de estas personas en cuanto prevención y seguimiento post terapéutico. (66,67)

Probablemente el factor más importante a modificar en la vida del paciente con cáncer vesical es el tabaquismo, si el individuo continúa con este hábito luego de su tratamiento el riesgo de recurrencia y de progresión del tumor es mucho más alto. Por lo tanto, se deben plantear distintas intervenciones, individual o grupal, educativo o farmacológico. (5,28)

El tratamiento estándar para cáncer vesical músculo invasivo son la cistectomía radical, derivación urinaria y disección de ganglios pélvicos bilaterales, en hombres con la resección conjunta de próstata y glándulas seminales, en mujeres útero, anexos y parte de la vagina. Esto tiene varias secuelas en la vida de las personas sometidas a estos procedimientos, como pérdida de fertilidad, déficit de la función sexual, disfunción gastrointestinal, disfunción urinaria, déficit de la función emocional y del funcionamiento social. (58,67)

La terapia multimodal para pacientes con cáncer vesical músculo invasivo ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de la preservación vesical usada como alternativa ante la resección vesical radical. (58)

En un estudio realizado en este año, según el índice alternativo de alimentación saludable (AHEI) se determinó que la adherencia a bebidas azucaradas se asocia a menor supervivencia del paciente con cáncer vesical no músculo invasivo contrario a lo que sucede en los pacientes que presentan una dieta con adherencia al sodio. En los pacientes con cáncer vesical músculo invasivo, se observó que la adherencia al consumo de fruta se relacionó a una mala supervivencia. (68)

La realización de actividad física o ejercicio en pacientes con cáncer vesical como aquellos sobrevivientes al mismo, mejoran la calidad de vida y salud en general, para mejorar la fatiga muscular y mental, problemas como depresión y ansiedad, la aptitud aeróbica y otros problemas relacionados, mejoran la recuperación postoperatoria, la estancia hospitalaria reduce las complicaciones. Además, presentan una asociación positiva con la supervivencia, enfermedades asociadas y con la disminución de las recurrencias. (67,69)

Se han visto buenos resultados con el uso pembrolizumab como inmunoterapia neoadyuvante en cuanto a la supervivencia. A pesar de la dosis instilación intravesical de quimioterapia post resección transuretral de próstata y la reducción de recurrencias de cáncer vesical de bajo grado no músculo invasivo (con mitomicina C, doxorrubicina, epirubicina o gemcitabina) se pueden esperar recurrencias del cáncer de los tres a doce meses. Así que regularmente el seguimiento del paciente mediante cistoscopia flexible se debe realizar cada año durante al menos cinco años junto con la evaluación de la orina principalmente para descartar la presencia de hematuria y rutinariamente, realizar marcadores urinarios, el uso de la ecografía puede ser de utilidad más se ha asociado en promedio a 29 meses de retraso del diagnóstico de una recurrencia. (27,70)

En cuanto al impacto sobre la sexualidad en los pacientes que reciben resección transuretral de vejiga se han reportado que el grupo masculino presenta una tasa alta de problemas en la función sexual, intimidad y gozo, a pesar de ser un tratamiento conservador de la anatomía. Ya es sabido que en los pacientes que se someten a cistectomía radical o a radioterapia presentan realmente tasas más elevadas de disfunción eréctil y eyaculación, tanto en hombres como mujeres. Por lo anterior es fundamental la asesoría antes y después de estos tratamientos. (65)

En una cohorte realizada con datos obtenidos entre 2004 y 2014 se analizaron los costos asociados al tratamiento de cáncer vesical, arrojando que la cistoscopia es un procedimiento tan frecuente que puede ser sobre utilizada lo cual aumenta los gastos del paciente por esto se recomienda que se realicen máximo tres cistoscopias dos años después del diagnóstico, valorando el límite entre la economía del paciente y la garantía de un adecuado seguimiento de la enfermedad, sin abusar del tratamiento o de la vigilancia. (10)

El seguimiento estrictamente de la enfermedad debe realizarse por un médico urólogo, este dependerá del diagnóstico y tratamiento que recibió el paciente. La evaluación por cistoscopía deberá realizarse a los tres o cuatro meses luego del tratamiento sin importar el riesgo total del paciente. (4)

Si la primer cistoscopia control es negativa se procederá a realizar otra en un plazo de seis a nueve meses y posterior a eso cada año, en estos pacientes con bajo riesgo de recurrencia el seguimiento podría no ser tan estricto sin presentar un aumento del riesgo de la progresión, además con esto se reduce la afección psicológica y física acaecida por el procedimiento, en este grupo tampoco se recomiendan realizar estudios de imagen de forma rutinaria. (4)

El paciente con riesgo intermedio y primer cistoscopia control negativa deberá ser sometido a cistoscopias de seguimiento cada tres o seis meses por dos años, luego cada seis o doce meses por los dos años siguientes y posteriormente una vez al año. En pacientes con riesgo alto de recurrencia a pesar de cistoscopia de control inicial negativa, se deberá realizar cistoscopia de rutina y citología urinaria a los tres o cuatro meses por dos años, después cada seis meses por los siguientes dos años y luego una vez al año. En estos dos grupos de paciente es necesario realizar controles con estudios por imagen al menos una vez cada dos años, de igual forma estos grupos deben tener seguimiento de por vida por el riesgo de recidivas. (4,28)

Aproximadamente el 43% de los pacientes que recibieron tratamiento trimodal tendrán recurrencia del cáncer, regularmente en los dos años siguientes a la terapia, así que el seguimiento con tomografía de tórax y de abdomen son los ideales para detectar la recaída extravesical durante los primeros cinco años. (7)

El fracaso del tratamiento para cáncer vesical es de varias vías, no únicamente la respuesta específica a la terapia, por ejemplo, en adultos más jóvenes se observa toxicidad financiera durante y después del tratamiento, lo cual es menos frecuente en los adultos mayores que reciben el mismo tratamiento. Por esto se puede suscitar deserción terapéutica que condiciona el resultado final del abordaje del paciente. Existen factores asociados al paciente como el sexo, nivel educativo, nivel económico, edades extremas, iniciativa propia para el tratamiento, comorbilidades, la perspectiva hacia el tratamiento, apoyo familiar, trastornos mentales, entre otros, que pueden influir en el grado de adherencia al tratamiento que incluye el seguimiento correspondiente. Otro resto de factores asociados al médico tratante, propios de la terapia y asociados al hospital que brinda la atención, están a la vuelta, para determinar la adherencia al tratamiento. Esto es significativo porque en muchos de los casos el seguimiento del paciente con cáncer vesical es de por vida. (65)

Capítulo VI. ANÁLISIS

El cáncer vesical, tanto el NMIBC como el MIBC, es una fuente importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El cáncer vesical presenta una tasa de supervivencia global de aproximadamente 45% con un periodo libre de recurrencia a diez años del 50-59%. (3)

Aproximadamente un 25% de los pacientes diagnosticados de cáncer vesical, el MIBC representa un riesgo significativo de muerte, el cual no ha cambiado en décadas. Hasta un 50% o más de los pacientes con cáncer de vejiga NMIBC y de alto riesgo, pueden progresar a enfermedad invasiva. La proporción de varones contra mujeres es 3:1; y la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad.

Recientemente se le ha reconocido la importancia de un manejo multidisciplinario que toma en cuenta las preocupaciones referentes a la sobrevida y calidad de vida.(48)

La incidencia de esta enfermedad varia de una población a otra, con respecto a los factores de riesgo a los cuales estos sean sometidos, el factor más decisivo es el tabaquismo tanto que el riesgo permanece en aquellas personas que han dejado de fumar. Por lo anterior, se considera de forma indiscutible atacar este hábito mediante concientización del cáncer vesical. El tabaquismo es seguido por la exposición directa a aminas aromáticas, diversos estudios han logrado asociar el uso de químicos como el benceno con cáncer vesical, un ejemplo claro se encuentra en el reporte de caso publicado por Rodríguez-Torres Z, et al de la Universidad de Guadalajara este presenta a un paciente masculino talabartero y fumador, el cual desarrolla cáncer vesical a temprana edad con múltiples recidivas. Por la identificación de los diversos factores asociados se pueden plantear diversas estrategias preventivas iniciando en el hogar, luego en la comunidad, empresas y a nivel poblacional, por ejemplo, modificación de dieta y regulación del manejo de químicos relacionados a esta neoplasia, por mencionar algunos. (2,5,14)

Se deben tomar en cuenta las características de los pacientes, siempre de forma individualizada, para poder tomar decisiones en cuanto al tratamiento. Se deberá realizar una historia clínica detallada y un examen físico completo, junto a la RTU. Según la Sociedad Colombiana de Urología, las recomendaciones con evidencia científica grado A para el abordaje inicial del cáncer vesical incluyen la historia clínica del paciente, sintomatología, factores de riesgo y la cistoscopia, a pesar de que la última se asocie a dolor, infecciones o hematuria, mismo tomado como principio clínico por la Asociación Urológica Americana, aunque también recalca la evaluación laboratorial y con estudios de imagen. (4,5,10)

El síntoma más frecuente e indicativo de cáncer vesical es la hematuria seguido de otros síntomas urinarios, en el estudio retrospectivo publicado por *Current Health Science*

Journal también se reportaron polaquiuria, disuria e infecciones urinarias. Por su costo y disponibilidad de manera rutinaria y como manejo mínimo de hematuria se deberá realizar, en tumores pequeños, ya que su sensibilidad es menor, su utilidad aumenta con el uso de medio de contraste intravenoso. Para una mayor definición y estadificación de las neoplasias del tracto urinario como para apoyo del plan quirúrgico se recomienda la UroTC. La cistoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico del cáncer vesical, usualmente se utiliza luz blanca, pero es preferible luz azul para la identificación de lesiones planas. La Sociedad Colombiana de Urología también recomienda que se realice una segunda RTU en los casos en donde la muestra de una resección inicial no posea músculo, cuando los tumores sean T1 y en todos los G3. A través de dicha información el manejo del paciente poseerá una orientación favorable. (5,7,10,25,26)

En la revisión realizada por *International Journal of Molecular Sciences* indica que la citología urinaria es beneficiosa pero no en casos de bajo grado, indica la presencia de un tumor en el tracto urinario sin determinar exactamente el sitio, su sensibilidad es mayor en tumores de alto grado histológico y por esto las guías indican grado C de recomendación científica. Otras alternativas como los marcadores urinarios han venido a ser método no invasivo, revolucionario y prometedor respecto al diagnóstico de neoplasias vesicales, aunque algunos están aprobados por la *Agencia Europea de Medicamentos*; su uso no es habitual en la práctica clínica como diagnóstico o seguimiento, además presentan ciertas limitaciones. Si bien los marcadores biológicos e inmunohistoquímicos requieren de más estudios, son potencialmente útiles para tamizaje, diagnóstico no invasivo, seguimiento y pronóstico de personas con riesgo o diagnóstico de cáncer vesical. (10)

Antes del inicio del tratamiento se deberá ofrecer consejería al paciente, con relación a las complicaciones e implicaciones en la calidad de vida, el impacto en la continencia, función sexual, fertilidad, funcionalidad intestinal y otros problemas metabólicos. (48)

Conforme se reconozcan las variantes histológicas, podrá entenderse mejor la más adecuada atención y evaluación, las cuales podrán definirse cada vez mejor. Así también es importante mencionar la importancia de los tipos moleculares. El NMIBC ocurre principalmente como enfermedad papilar con mutaciones frecuentes de FGFR3, mientras que el MIBC tiene un espectro de mutación más diverso, así como inestabilidad en el número de copias. Se puede esperar que los análisis integradores en los cuales se evalúan las relaciones entre lncRNA, miRNA y regulones puedan perfeccionar la subtipificación de los cánceres vesicales, ayudando así en las terapias dirigidas y personalizadas. (40)

Al verse afectado el plano muscular en MIBC la cistectomía radical es el tratamiento habitual. Para una intervención quirúrgica, se deberá discutir acerca del beneficio potencial de una NAC, así como los riesgos y la morbilidad asociados con una cistectomía radical. Se

deberá informar sobre las diferentes formas de derivación urinaria y los cambios en el estilo de vida asociado con cada modalidad de derivación. Sin embargo, actualmente se ha tenido una tendencia hacia la modalidad de tratamiento de preservación de la vejiga, como la radioterapia y/o quimioterapia. (48)

Existe cierta controversia en cuanto a la edad de los pacientes y la realización de cistectomía radical. De acuerdo con un estudio retrospectivo, se encontró que en los pacientes mayores de 80 años habían aumentado la morbilidad postoperatoria, pero no hubo aumento de mortalidad. Es de importancia recalcar que a mayor edad mayor riesgo de mortalidad por otra causa, pero no aumento en la muerte específica por cáncer. Mientras que la etapa de tumor localmente avanzado fue el predictor más fuerte de disminución de la supervivencia específica del cáncer. Para una mejor valoración del riesgo por comorbilidad puede hacerse uso de las diversas escalas disponibles como la Escala de valoración acumulativa de enfermedad, Índice de Kaplan-Feinstein, Índice de comorbilidad de Charlson, Índice de enfermedades coexistentes, ACE-27, Índice de carga de enfermedad total. (5)

Así también, se debe realizar el tratamiento con cistectomía en el momento oportuno porque el retraso de dicho tratamiento puede implicar repercusiones. En una serie retrospectiva se muestra a una población de pacientes con una clara indicación para cistectomía radical por cáncer localmente avanzado, quienes no fueron tratados posterior a 90 días desde su diagnóstico, mostraron un aumento significativo en enfermedad extra vesical, Evidenciándose las consecuencias del retraso en la cistectomía, afectando el resultado de tratamiento y el tipo de derivación urinaria. (5)

La quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino es el estándar de atención actual en pacientes elegibles para cisplatino sin estratificación de riesgo. Sin embargo, dado que no todos los pacientes se benefician de la quimioterapia, las terapias personalizadas específicas del subtipo podrían ayudar a optimizar el resultado global del paciente, evitando así la toxicidad innecesaria para los que no responde. La quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino se recomienda en pacientes con T2-T4a, ya que se ha evidenciado que mejora la supervivencia global en un 5 a 8%. En la actualidad los subtipos moleculares, así como la presencia de mutaciones deletéreas en los genes de reparación del ADN puede usarse como predictores de la respuesta ante la quimioterapia.

La radioterapia preoperatoria no está recomendada y no tiene evidencia de mejorar la supervivencia. Como terapia sola presenta menor eficacia que el tratamiento quirúrgico, y se recomienda solo como opción terapéutica cuando el paciente no es apto para la cistectomía o como parte del abordaje para la preservación de vejiga, en un enfoque multimodal. (5,40)

Según datos obtenidos en el estudio realizado por Miller et al. se reportan tasas de supervivencia a los 5 años en paciente con estadificación en T2a y T2b de 63% y 38%

respectivamente, al realizarse RTU sola, del 48 y 54% al realizar un abordaje con radioterapia previa al tratamiento quirúrgico y cistectomía radical, del 33 y 25% con tratamiento quirúrgico con cistectomía radial sola, y del 53 y 11% con radioterapia sola. Lo cual nos muestra las diferencias en las tasas de supervivencia tanto con monoterapia y terapia combinada, teniendo resultados diversos, ya que influyen factores propios del paciente, lo que muestra la importancia de la individualización en el abordaje terapéutico y la necesidad de poder establecer un correcto estadiaje. (57)

Se debe tomar en cuenta también a los pacientes en quienes no es posible la realización de cistectomía radical, por lo que se debe tener diferentes estrategias de tratamiento, como terapias bi, tri e inclusive tetramodales. Con el objetivo de optimizar los resultados oncológicos como estrategias en la preservación vesical. (57)

En el artículo de Domínguez Escrig JL se realizó la comparación de la supervivencia con terapia trimodal, es decir de conservación vesical versus cistectomía radical, observando una supervivencia del 76% y 73% respectivamente, ambas alternativas no presentan tanta variación. En un artículo publicado por *Clinical Genitourinary Cancer* concluye que la terapia multimodal y la radioterapia tienen menor supervivencia con respecto a la cistectomía radical, pero hacen énfasis en que se requieren más estudios con menores discrepancias y que el tratamiento a brindar dependerá de las características del paciente como de su solicitud. (57,63)

La rápida introducción de nuevos agentes de inmunoterapia en el abordaje terapéutico para el tratamiento de cáncer vesical es prometedora. Sin embargo, es necesario la realización de estudios en los cuales se puedan definir de mejor manera su papel en la terapéutica, ya sea como agentes únicos o en combinación con otras terapias. De igual manera es importante la realización de estudios a nivel molecular y genéticos con los cuales se pueda determinar la subpoblación para obtener el mayor beneficio de este tipo de tratamiento. La inmunoterapia es una nueva opción de tratamiento en el carcinoma urotelial metastásico. Estos agentes son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de muerte celular (PD-1) o su ligando (PD-L1). Su efecto está relacionado con la restauración de la actividad antitumoral del sistema inmune. (48,71)

Sabiendo que los tumores de vejiga presentan alta carga antigenética, son considerados susceptibles de responder favorablemente a las nuevas inmunoterapias. Por estos motivos, los tratamientos inmunológicos de cáncer de vejiga nos pueden aportar información muy valiosa tanto para mejorar su uso actual como para comprender por qué su funcionamiento es variable en cada uno de los pacientes.

La tecnología de regeneración de tejidos continúa avanzando, siendo la construcción de vejigas urinarias diseñadas por ingeniería tisular por medio de biomateriales y

biorreactores, quienes han mostrado un gran avance aumentado así la esperanza de que el reemplazo de órganos pueda estar disponible en el futuro. (52)

Finalmente, se deben definir estrategias óptimas para la vigilancia posterior a tratamiento de cáncer vesical, con el fin de identificar las recurrencias. (48)

El esquema de seguimiento debe tomar en cuenta los patrones de recurrencia, su frecuencia y el tiempo hasta la recurrencia, así como la monitorización de la función renal. (3)

Es de consideración crear un plan especializado para los pacientes que se someten a cualquier tratamiento para neoplasia vesical, por la alta frecuencia de recidivas de esta enfermedad el seguimiento es estricto y de por vida principalmente en casos de alto grado, este seguimiento no debe ser únicamente de la patología física sino holístico.

La recidiva local se manifiesta durante los primeros 24 meses, o a menudo dentro de los 6 -18 meses después de la cirugía. La recidiva tardía se ha producido hasta 5 años después de la cistectomía. Los pacientes tienen un mal pronóstico después de la recurrencia pélvica. El estado patológico de los nodos linfáticos se considera como factor predictivo de recurrencia pélvica, así como bordes positivos, extensión de la enfermedad nodal y el uso de quimioterapia perioperatoria.

La recurrencia sistémica es más común en la enfermedad localmente avanzada (T3-T4) que va del 32-62% y en los pacientes con afectación ganglionar. Siendo los sitios más probables de recurrencia a distancia de los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado y los huesos. La recurrencia del cáncer es parte del fracaso de las etapas de tratamiento a las cuales se puede someter el paciente, pero no la única causa de este, por ejemplo, otros factores asociados son propios del paciente, de su entorno, propios de la terapia y asociados al sistema de salud. Por lo tanto, para evitar recurrencia, progresión de la enfermedad y fracaso del tratamiento se debe contar con un abordaje terapéutico que tome en cuenta todos los datos inherentes al paciente.

Conclusiones

El cáncer vesical es la neoplasia más frecuente del tracto urinario, frecuente en individuos de edad avanzada, con hábito tabáquico y de sexo masculino, por mencionar algunos de los factores asociados a su génesis. Antes de todo se requiere de un diagnóstico oportuno y certero con lo cual inicia el abordaje terapéutico, según el caso este puede ser complicado por lo que se debe contar con el panorama completo.

Para el diagnóstico de esta entidad se cuenta con la ayuda de distintos métodos, el ideal para la caracterización de la lesión es la cistoscopia con la consiguiente resección transuretral del tumor, así que con eso se abarca diagnóstico como tratamiento, el diagnóstico definitivo se hace por histopatología e inmunohistoquímica.

Las tasas de recurrencia y progresión de este tipo de tumores son altas, así que se debe disponer de un abordaje terapéutico integral, según sea el caso se puede optar por un tratamiento unimodal, bimodal, trimodal o tetramodal. Este abordaje multimodal puede incluir tratamiento cirugía, quimioterapia, radioterapia y/o linfadenectomía pélvica, determinado por las características individuales del paciente como edad, estadio del tumor, invasión, comorbilidades y factores de riesgo. El adecuado abordaje es la clave para el éxito del tratamiento y la reducción de morbilidad relacionada al cáncer vesical, además representa el paso hacia un mejor pronóstico de sobrevida con calidad.

Recomendaciones

Promover la identificación de hematuria como posible causa de cáncer vesical, así como la búsqueda de atención médica para el diagnóstico precoz de la enfermedad a través de la educación continua en instituciones de salud del país.

Implementar guías y programas sobre el abordaje terapéutico adecuado del cáncer vesical dirigidos a todo personal de salud guatemalteco con la finalidad de facilitar el diagnóstico y tratamiento según corresponda.

Establecer métodos de evaluación de la atención médica para mejorar la calidad de esta y reducir sesgos/errores en el manejo terapéutico entre un paciente y otro, es decir estandarizar dicho manejo.

En áreas rurales el acceso a una atención especializada, en este caso urológica, es limitada, por lo que se recomienda desarrollar una estrategia en salud para realizar visitas en clínicas de consultoría y centros de salud para impedir que la geografía sea una limitante para el abordaje de esta neoplasia.

Crear redes de apoyo psicológico y económico para que los pacientes puedan culminar su tratamiento y continuar con el seguimiento del caso por el tiempo que sea necesario.

Referencias bibliográficas

1. Suárez-Baena B, Encarnación-Encarnación N, Valladares-Lobera B. Revisión bibliográfica de cáncer vesical de origen laboral. *Med Segur Trab* [en línea]. 2015 [citado 13 Sept 2022]; 61(239): 295–310. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2015000200011
2. Pujada Alvarez MM, Zamora Rosales A, Amador Gonzalez RM. Enfoque multidisciplinario del cáncer de vejiga en Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas* [en línea]. 2019 [citado 7 Jun 2022]; 23(2): 174–86. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000200174&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Hernández-Fernández C, Herranz-Amo F, Moralejo-Gárate M, Subirá-Ríos D, Caño-Velasco J, Barbas-Bernardos G. Cáncer vesical infiltrante: factores pronósticos, seguimiento y tratamiento de las recidivas. *Actas Urol Esp* [en línea]. 2017 [citado 13 Sept 2022]; 41(6): 352–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021048061630119X>
4. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Peter E, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasivo [en línea]. Linthicum: Asociación Urológica Americana; 2019 [citado 13 Jun 2021]. Disponible en: <https://caunet.org/news/diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-vejiga-no-musculo-invasivo/>
5. Citarella D, Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Patiño I, Estrada A. Guía de manejo en cáncer vesical. *Urol Colomb* [en línea]. 2016 [citado 21 Ago 2021]; 25(2): 154–68. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149146287015>
6. Poza del Val M, Martínez-Rodríguez RH, Amón-Sesmero JH. Inmunoterapia en cáncer vesical. Presente y futuro. *Rev Mex Urol* [en línea]. 2020 [citado 07 Ago 2022]; 80(6): 1–19. Disponible en: <https://www.revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/view/651>
7. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU–ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO guidelines committees. *Ann Oncol* [en línea]. 2019 [citado 21 Sept 2022]; 30(12): 1611–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/med300>

8. Guatemala. Informe de casos nuevos y defunciones de los casos de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S” de la Liga Nacional Contra el Cáncer durante el año 2017. Guatemala: INCAN; 2020.
9. De La Rosa Villao F, Ibarra Burbano R, Espinoza MD, Wong Achi X, Ulloa Ochoa P. Manejo del cáncer de vejiga mediante cirugía convencional en Solca, experiencia 2012–2017. *Rev Oncol Ecu* [en línea]. 2018 [citado 7 Jun 2021]; 28(3): 210–8. Disponible en: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/65/71>
10. Matuszczak M, Kiljańczyk A, Salagierski M. A liquid biopsy in bladder cancer; the current landscape in urinary biomarkers. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2022 [citado 9 Sept 2022]; 23(15): 8597. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955727/>
11. Rozanec JJ, Secin FP. Epidemiología, etiología, prevención del cáncer vesical. *Arco Esp Urol* [en línea]. 2020 [citado 13 Mar 2022]; 73(10): 872–878. Disponible en: <https://www.aeurologia.com/EN/Y2020/V73/I10/872>
12. Rafiemanesh H, Lotfi Z, Bakhtazad S, Ghoncheh M, Salehiniya H. The epidemiological and histological trend of bladder cancer in Iran. *J Cancer Ther Res* [en línea]. 2018 [citado 4 Sept 2022]; 14(3): 532–6. doi: 10.4103/0973-1482.172134
13. Tanaka H, Yoshida S, Koga F, Toda K, Yoshimura R, Nakajima Y, et al. Impact of Immunohistochemistry-based subtypes in muscle-invasive bladder cancer on response to chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [en línea]. 2018 [citado 22 Jun 2022]; 102(5): 1408–1416. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.030
14. Rodríguez-Torres Z, Robles-Sainz LR. Cáncer vesical de aparición temprana: ¿asociación a la exposición laboral? *Rev Med MD* [en línea]. 2019 [citado 13 Sept 2022]; 11(1): 30–4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2018/md182t.pdf>
15. Lee HW, Park SH, Weng MW, Wang HT, Huang WC, Lepor H, et al. E-cigarette smoke damages dna and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [en línea]. 2018 [citado 15 Jul 2022]; 115(7): 1560–1569. doi:10.1073/pnas.1718185115

16. Kolli RT, Xu Z, Panduri V, Taylor JA. Differential gene expression in bladder tumors from workers occupationally exposed to arylamines. *Biomed Res Int* [en línea]. 2021 [citado 06 Sept 2022]; 2021:1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8592720/>
17. Saito Y, Kumamoto T, Shiraiwa M, Sonoda T, Arakawa A, Hashimoto H, et al. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in young patients with solid tumors: a single institution study. *Asia Pac J Clin Oncol* [en línea]. 2018 [citado 17 Jun 2022]; 14(5): 460–4. doi: 10.1111/ajco.13048
18. Hayashi T, Fujita K, Hayashi Y, Hatano K, Kawashima A, McConkey DJ, et al. Mutational landscape and environmental effects in bladder cancer. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2020 [citado 18 Sept 2022]; 21(17): 6072. doi:10.3390/ijms21176072
19. Yu EYW, Wesselius A, Mehrkanon S, Goosens M, Brinkman M, van den Brandt P, et al. Vegetable intake and the risk of bladder cancer in the bladder cancer epidemiology and nutritional determinants (BLEND) international study. *BMC Med* [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2022]; 19(1):1–15. doi: 10.1186/s12916-021-01931-8
20. Witlox WJA, Van Osch FHM, Brinkman M, Jochems S, Goossens ME, Weiderpass E, et al. An inverse association between the mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J of Nutr* [en línea]. 2020 [citado 07 Sept 2022]; 59(1): 287–96. doi: 10.1007/s00394-019-01907-8
21. López JF. Epidemiología del cáncer urogenital en Chile. *Rev Med Clin Condes* [en línea]. 2018 [citado 17 Mar 2022]; 29(2): 118–127. doi: 10.1016/j.rmclc.2018.02.012
22. Barghi MR, Hajimohammehdiarbab A, Hosseini Moghaddam SMM, Kazemi B. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2005 [citado 16 Oct 2021]; 5:102. doi: 10.1186/1471-2334-5-102
23. Huang X, Pan T, Yan L, Jin T, Zhang R, Chen B, et al. The inflammatory microenvironment and the urinary microbiome in the initiation and progression of bladder cancer. *Genes Dis* [en línea]. 2021 [citado 18 Jun 2022]; 8(6): 781–797. doi: 10.1016/j.gendis.2020.10.002.
24. Mansori K, Nowroozi MR, Farzin A, Moghadam SO. Prostaglandin synthase

- 2/cyclooxygenase 2 gene polymorphisms and susceptibility to urothelial bladder cancer in an iranian population. *Middle East J Cancer* [en línea]. 2022 [citado 4 Sept 2022]; 13(3): 418–26. doi: 10.30476/mejc.2021.88204.1463
25. Martín Rodríguez AM, Bolaños Vaillant S, Pereira Moya C, Musle Acosta M, García Fajardo JD. Correspondencia ecográfica y tomográfica en el diagnóstico de cáncer de vejiga. *Medisan* [en línea]. 2020 [citado 2 Sept 2022]; 24(5): 861–74. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99807>
 26. Ștefănescu ML, Tomescu PI, Forțofoiu MC, Stoica LE, Badea O, Mogoanta L, et al. Urinary bladder tumors clinical and statistical retrospective study. *Curr Health Sci J* [en línea]. 2018 [citado 4 Sept 2022]; 44(1): 64–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295191/>
 27. Matulay JT, Soloway M, Witjes JA, Buckley R, Persad R, Lamm DL, et al. Risk-adapted management of low-grade bladder tumours: recommendations from the international bladder cancer group (IBCG). *BJU Int* [en línea]. 2020 [citado 14 Sept 2022]; 125(4): 497–505. doi: 10.1111/bju.14995
 28. Egüés Olazabal N, Delfrade Osinaga I, Dominguez Pascual S, Pérez Jarauta MJ, Nuin Villanueva M, López Andrés A, et al. Programa de ayuda a dejar de fumar en Navarra, 25 años de andadura. *Rev Esp Salud Publica* [en línea]. 2019 [citado 15 Sept 2022]; 93(1): 1–9. doi: 10.1111/bju.14995
 29. Motta-Ramírez GA, Hernández-Hernández A, Aguilar-Colmenero J, Germán-Garrido CO, Aragón-Flores M, Garrido-Sánchez GA. Evaluación y patrones de imagen de neoplasias del urotelio por tomografía computarizada multidetector. *An Radiol Mex* [en línea]. 2018 [citado 13 Mar 2022]; 17(4): 259–279. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86891>
 30. Fernando-Paz J, Echeverría F, García-Perdomo HA. Nuevas herramientas para el diagnóstico del cáncer de vejiga. *Rev Mex Urol* [en línea]. 2022 [citado 10 Feb 2022]; 82(1): 1–16. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-40852022000100004&script=sci_arttext
 31. Moon C, Gordon M, Moon D, Reynolds T. Microsatellite instability analysis (MSA) for bladder cancer: past history and future directions. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2021 [citado 12 Sept 2022]; 22(23): 12864. doi: 10.3390/ijms222312864

32. Nedjadi T, Benabdelkamal H, Albarakati N, Masood A, Al-Sayyad A, Alfadda AA, et al. Circulating proteomic signature for detection of biomarkers in bladder cancer patients. *Sci Rep* [en línea]. 2020 [citado 8 Abr 2022]; 10(1): 10999. doi:10.1038/s41598-020-67929-z
33. Tan Z, Fu S, Feng R, Huang Y, Li N, Wang H, et al. Identification of potential biomarkers for progression and prognosis of bladder cancer by comprehensive bioinformatics analysis. *J Oncol* [en línea]. 2022 [citado 09 Sept 2022]; 2022:1–17. doi: 10.1155/2022/1802706
34. Sanguedolce F, Zanelli M, Palicelli A, Ascani S, Zizzo M, Cocco G, et al. Are we ready to implement molecular subtyping of bladder cancer in clinical practice? part 1: general issues and marker expression. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2022; [citado 9 Sept 2022]; 23(14): 7819. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9319819/>
35. Kumar V, Abbas A AJ. Patología humana. 10a ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
36. Ríos González E, Jiménez Gordo AM. Cáncer de vejiga. *Med* [en línea]. 2017 [citado 7 Jun 2022]; 12(33): 1955–65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217301154>
37. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part b: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* [en línea]. 2016 [citado 15 Feb 2022]; 70(1): 106–19. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
38. Kim YA, Moon KC. Histological classification of bladder tumors. En: Ku JH, editor. *Bladder Cancer* [en línea]. Seoul: Elsevier Inc.; 2018 [citado 12 Oct 2021]; p. 147–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809939-1.00011-4>
39. Lerner SP, McConkey DJ, Hoadley KA, Chan KS, Kim WY, Radvanyi F, et al. Bladder cancer molecular taxonomy: summary from a consensus meeting. *Bladder Cancer* [en línea]. 2016 [citado 10 Feb 2022]; 2(1): 37–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27376123/>
40. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* [en línea]. 2017 [citado 10 Feb 2022]; 171(3): 540-556.e25. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988769/>

41. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* [en línea]. 2020 [en línea]; 77(4): 420–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563503/>
42. Park JH, Moon KC. Tumor, nodes, metastases (TNM) classification system for bladder cancer. En: Ku JH, editor. *Bladder Cancer* [en línea] Seoul: Elsevier Inc; 2018 [citado 10 Feb 2022]: p. 181–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809939-1.00012-6>
43. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology* [en línea]. 2019 [citado 10 Feb 2022]; 74(1): 112–34. doi: [10.1111/his.13734](https://doi.org/10.1111/his.13734)
44. Schraml J, Silva JDC, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection. *Curr Opin Urol* [en línea]. 2018 [citado 10 Feb 2022]; 28(6): 591–7. doi: [10.1097/MOU.0000000000000542](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000542)
45. Zainfeld D, Daneshmand S. Transurethral resection of bladder tumors: improving quality through new techniques and technologies. *Curr Urol Rep* [en línea]. 2017 [citado 12 Feb 2022]; 18(5) :34. doi: [10.1007/s11934-017-0680-0](https://doi.org/10.1007/s11934-017-0680-0)
46. Sagué Doimeadios K, Sagué Larrea J, Doimeadios Rodríguez Z, Gómez Leyva B, Díaz Armas MT. Acción biológica de la terapia fotodinámica sobre el cáncer de vejiga. *Corr Med Cient Holg* [en línea]. 2019 [citado 11 Feb 2022]; 23(2): 585–98. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812019000200585
47. Hakoza K, Kikuchi E, Ogihara K, Shigeta K, Abe T, Miyazaki Y, et al. Significance of prophylactic urethrectomy at the time of radical cystectomy for bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* [en línea]. 2021 [citado 11 Feb 2022];51(2): 287–95. Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/article/51/2/287/5901982?login=true>
48. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasivo y no metastásico. *J Oncol Pract* [en línea]. 2017 [citado 20 Dic 2021]; 13(9): 1–42. doi: [10.1200/JOP.2017.024919](https://doi.org/10.1200/JOP.2017.024919)

49. Larré S, Leon P, El Bakri A. Cáncer de vejiga: diagnóstico y principios terapéuticos. *EMC - Urol* [en línea]. 2016 [citado 20 Dic 2021]; 48(4): 1–17. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-3310\(16\)80853-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-3310(16)80853-1)
50. Cogorno Wasylkowski L, Ríos-González E, Linares Espinós E, Leibar Tamayo A, Martínez-Piñeiro Lorenzo L. Indicación de cistectomía precoz en el cáncer vesical no músculo infiltrante. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* [en línea]. 2018 [citado 19 Dic 2021]; 42(1): 17–24. doi: 10.1016/j.acuro.2016.12.004
51. Rodríguez Faba O, Parada Moreno R, Malca L, Palomino Martínez A, Nervo N, Breda A, et al. Manejo postoperatorio de cistectomía radical. Revisión de la evidencia sobre la prevención y el tratamiento de las complicaciones urológicas. *Actas Urol Esp* [en línea]. 2018 [citado 18 Dic 2021]; 42(3): 143–51. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2017.04.006>
52. Serrano-Aroca Á, Delgado-Oliva F, Vera-Donoso CD, Moreno-Manzano V. Regeneración vesical : células , andamiajes y biorreactores. *Nereis* [en línea]. 2019 [citado 20 Feb 2022]; 1(11): 105–20. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6933704>
53. Buss JH, Begnini KR, Bender CB, Pohlmann AR, Guterres SS, Collares T, et al. Nano-BCG: a promising delivery system for treatment of human bladder cancer. *Front Pharmacol* [en línea]. 2018 [citado 20 Feb 2022]; 8: 977. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00977>
54. Lu J, Zhang Y, Wu C, Chu C, Liu Z, Cao Y. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on predicting chemotherapy response and survival in patients with T1 stage bladder cancer after bladder-preserving treatment. *Jpn J Clin Oncol* [en línea]. 2020 [citado 20 Feb 2022]; 51(3): 424–33. Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/article-abstract/51/3/424/6034414?redirectedFrom=fulltext>
55. Crabb SJ, Douglas J. The latest treatment options for bladder cancer. *Br Med Bull* [en línea]. 2018 [citado 22 Feb 2022]; 128(1): 85–95. Disponible en: <https://academic.oup.com/bmb/article/128/1/85/5146185?searchresult=1#131999884>
56. Ramalingam S, Gunasekaran K, Arora H, Muruganandam M, Nagaraju S, Padmanabhan P. Disseminated BCG infection after intravesical BCG immunotherapy

- of bladder cancer. *QJM An Int J Med* [en línea]. 2021 [citado 22 Feb 2022]; 114(6): 410–411. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcab033/6135083?searchresult=1>
57. Domínguez Escrig JL. Cáncer vesical músculo invasivo y preservación vesical ¿dónde estamos? *Arch Esp Urol* [en línea]. 2020 [citado 13 Sept 2022]; 73(10): 986–995. Disponible en: <https://www.aeurologia.com/EN/lexeme/showArticleByLexeme.do?articleID=243>
58. Zhiyu Z, Qi Z, Zhen S, Jun O, Jianglei Z. The effect of tri-modality therapy with bladder preservation for selective muscle-invasive bladder cancer. *Technol Cancer Res Treat* [en línea]. 2021 [citado 9 Mayo 2022]; 1(20): 1–6. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/15330338211062323>
59. Fabiano E, Durdux C, Dufour B, Mejean A, Thiounn N, Chrétien Y, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. *Acta Oncol* [en línea]. 2021 [citado 10 Sept 2022]; 60(6): 794–802. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905278/>
60. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder-sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. *J Clin Oncol* [en línea] 2017 [citado 13 Sept 2022]; 35(20): 2299–305. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2327
61. Joshi M, Polimera H, Krupski T, Necchi A. Geography should not be an “oncologic destiny” for urothelial cancer: improving access to care by removing local, regional, and international barriers. *ASCO* [en línea]. 2022 [citado 14 Sept 2022]; (42): 327–340. doi: 10.1200/EDBK_350478
62. Venkat S, Khan AI, Taylor BL, Patel NA, Al Hussein Al Awamlih B, Calderon LP, et al. Does neoadjuvant chemotherapy diminish the sex disparity in bladder cancer survival after radical cystectomy? *Urol Oncol* [en línea]. 2022 [citado 10 Sept 2022]; 40(3): 106.e21-106.e29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34629282/>
63. Deuker M, Krimphove MJ, Stolzenbach LF, Collà Ruvolo C, Nocera L, Mansour M, et al. Radical cystectomy vs. multimodality treatment in t2n0m0 bladder cancer: a population-based, age-matched analysis. *Clin Genitourin Cancer* [en línea]. 2021 [citado 13 Sept 2022]; 19(4): 264–71. doi:10.1016/j.clgc.2021.03.010

64. Inamoto T, Naokazu I, Daisuke K, Tsutsumi T, Komura K, Uehara H, et al. Curative therapy for aged patients with localized bladder cancer.[en línea] En: treatment strategy for patients with urological cancer having complication; 2017 30 (Suppl 6): vi48; Ana of Oncol. [citado 12 Sept 2022]; doi:10.1093/annonc/mdz337
65. Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, et al. Quality of life after bladder cancer: a cross-sectional survey of patient-reported outcomes. Eur Urol [en línea]. 2021 [citado 10 Sept 2022]; 79(5): 621–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082273/>
66. Winquist E, Booth CM. Trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: concurrent chemotherapy is not enough. J Clin Oncol [en línea]. 2020 [citado 15 Sept 2022]; 38(24): 2709–2711. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.02959>
67. Rammant E, Deforche B, Van Hecke A, Verhaeghe S, Van Ruymbeke B, Bultijnck R, et al. Development of a pre- and postoperative physical activity promotion program integrated in the electronic health system of patients with bladder cancer (The POPEYE study): an intervention mapping approach. Eur J Cancer Care [en línea]. 2021 [citado 10 Sept 2022]; 30(2): 1–25. doi: 10.1111/ecc.13363
68. Leeming RC, Karagas MR, Gilbert-Diamond D, Emond JA, Zens MS, Schned AR, et al. Diet quality and survival in a population-based bladder cancer study. Nutr Cancer [en línea]. 2022 [citado 4 Sept 2022]; 74(7): 2400–11. doi: 10.1080/01635581.2021.2008989
69. Karvinen KH, Courneya KS, North S, Venner P. Associations between exercise and quality of life in bladder cancer survivors: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [en línea]. 2007 [citado 10 Sept 2022]; 16(5): 984–990. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0680>
70. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [en línea]. 2022 [citado 14 Sept 2022]; 33(3): 244–58. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012
71. Gómez del Cañizo C, Rodríguez-Izquierdo Jiménez M, Peña Vallejo E, Duarte Ojeda JM, de la Rosa Kehrman F, Rodríguez Antolín A, et al. New immunotherapies for high-

risk non-muscle invasive bladder cancer: current state and future perspectives. *Actas Urol Esp [en línea]*. 2020 [citado 10 Sept 2022]; 44(9): 574–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173578620301323>

Anexos

Tabla No. 1. Descriptores de búsqueda de artículos

DeCS	MeSH	Calificadores	Operadores lógicos
Cáncer de la Vejiga	Urinary Bladder Neoplasms	Anatomía e Histología	(("Urinary Neoplasms/analysis"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/anatomy and histology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/blood"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/blood supply"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/chemically induced"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/chemistry"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/classification"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/congenital"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/diagnosis"[Mesh])) AND ("Urinary Bladder Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/diet therapy"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/economics"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/etiology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/genetics"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/immunology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/microbiology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/parasitology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/physiopathology"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/rehabilitation"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/secondary"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/statistics"
Neoplasias de la Vejiga		Clasificación	
		Complicación	
		Congénito	
		Citología	
		Diagnóstico	
		Diagnóstico por imagen	
		Terapia de drogas	
		Epidemiología	
		Etiología	
		Genética	
		Inmunología	
		Microbiología	
		Mortalidad	
		Parasitología	
		Patología	
		Fisiopatología	
		Control y prevención	
		Radioterapia	
		Rehabilitación	
		Secundario	
		Estadística y datos numéricos	
		Cirugía	
		Terapia	
		Orina	

and numerical data"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/therapy"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms/urine"[Mesh])) AND ("Urinary Bladder Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR)

Fuente: elaboración propia, 2022

Tabla No. 2 Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo	Término empleado	Cantidad de documentos
Todos los estudios revisados	(sin filtro)	71
Estudio de cohorte	"Cohort Studies" [MeSH]	8
Estudio casos y controles	"Case-Control Studies" [MeSH] "Estudios de Casos y Controles" [DeCS]	2
Metaanálisis	"Meta-Analysis" [MeSH]	2
Literatura gris	"Gray Literature" [MeSH]	2
Revisión sistemática	"Systematic Review" [MeSH]	3
Ensayo clínico	"Clinical trial" [MeSH]	2
Panel de expertos	"Consensus Development Conference" [MeSH] "Conferencia de Consenso" [DeCS]	5
Estudios descriptivos	"Descriptive Studies" [DeCS]	41
Guías de práctica clínica	"Practice Guideline" [MeSH] "Guía de Práctica Clínica" [DeCS]	3
Reporte científico	"Case Report" [MeSH] "Informes de Casos" [DeCS]	3

Fuente: elaboración propia, 2022

Tabla No. 3 Sistema de estadificación TNM

The Definitions of TNM in 2017 AJCC/TNM Staging System for Bladder Cancer	
T-Primary Tumor	
TX	Primary tumor cancer be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Urothelial carcinoma in situ: "flat tumor"
T1	Tumor invades lamina propria (subepithelial connective tissue)
T2	Tumor invades muscularis propria
T2a	Tumor invades superficial muscularis propria (inner half)
T2b	Tumor invades deep muscularis propria (outer half)
T3	Tumor invades perivesical soft tissue
T3a	Microscopically
T3b	Macroscopically (estravesical mass)
T4	Extravesical tumor directly invades any of the following: prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Extravesical tumor invades directly into prostatic stroma, seminal vesicles, uterus, vagina
	Extravesical tumor directly invades pelvic wall, abdominal wall
T4b	
N-Regional Lymph Nodes	
NX	Lymph nodes cannot be assessed
N0	No lymph node metastasis
N1	Single regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)
N2	Multiple regional lymph node metastasis in the true pelvis (perivesical, obturator, internal and external iliac, or sacral lymph node metastasis)
N3	Lymph node metastasis to the common iliac lymph nodes
M-Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Distant metastasis limited to lymph nodes beyond the common iliac lymph node
M1b	Non-lymph-node distant metastases.

Fuente: Park JH, Moon KC. Tumor, Nodes, Metastases (TNM) Classification System for Bladder Cancer [Internet]. Bladder Cancer. Elsevier Inc.; 2018. 181–184 p. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809939-1.00012-6>

Tabla No. 4 Índices de supervivencia a los 5 años tras únicamente radioterapia

cT1	70%
cT2	40%
cT3a	35%
cT3b/4a	10-20%
cN+	7%

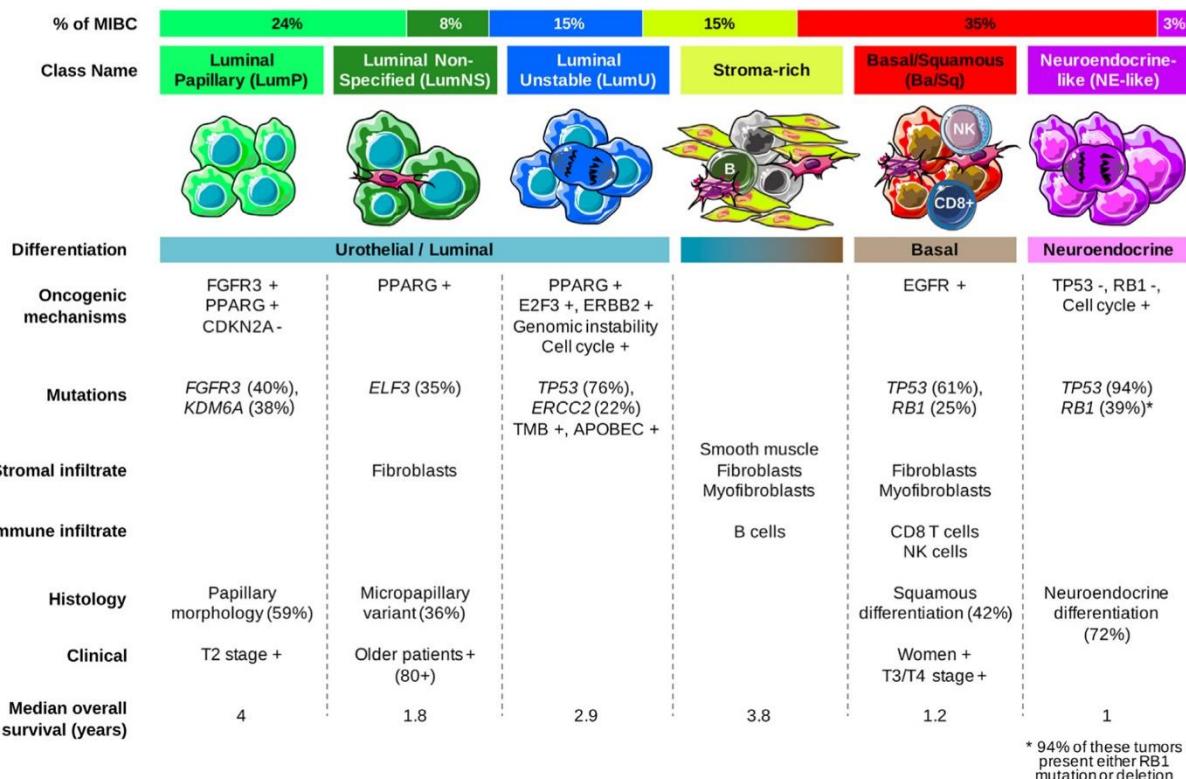
Fuente: Larré S, Leon P, El Bakri A. Cáncer de vejiga: diagnóstico y principios terapéuticos. EMC - Urol [Internet]. 2016;48(4):1–17. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-3310\(16\)80853-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-3310(16)80853-1)

Tabla No. 5 Efectos adversos más frecuentes de inmunoterapia en cáncer vesical

Efectos adversos (E.A) más frecuentes en inmunoterapia (IT)	E.A más graves IT
Cutáneos: rash psoriasis,	Steven-Johnson
Articulares: artritis	Artritis erosiva
Endocrinos: hipofisitis, disfunción tiroidea, hipoparatiroidismo	Hipofisitis
Gastrointestinales: diarrea, hepatitis	Guillain- Barre/MG
Renales: nefritis intersticial	Miocarditis
Oculares: uveítis	
Neurológicos: encefalitis, mielitis, meningitis/Guillen- Barre, MG.	Neumonitis Trombocitopenia
Cardiológicos: miocarditis, trastornos de conducción, arritmias, IC	
Pulmonares: neumonitis, distrés respiratorio	
Hematológicas: anemias, trombocitopenia, púrpura	

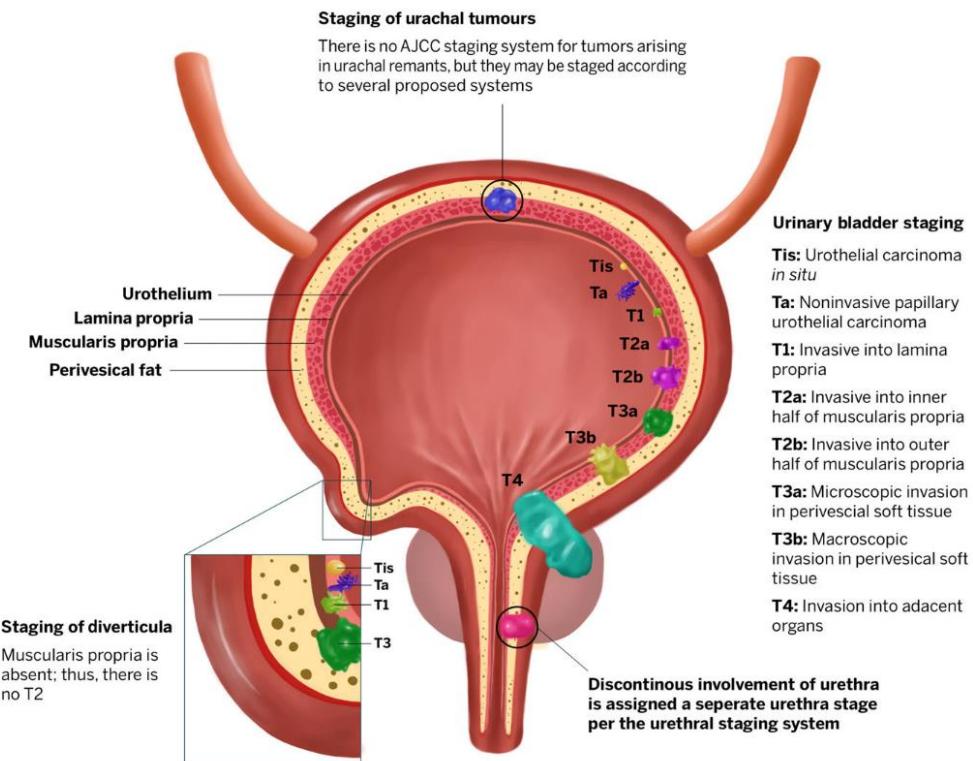
Fuente: Poza del Val M, Martínez-Rodríguez RH, Amón-Sesmero JH. Inmunoterapia en Cáncer Vesical. Presente y Futuro. Rev Mex Urol [en línea]. 2020 [citado 2021 Jun 07]; 80(6): 1-19. Disponible en: <https://www.revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/view/651>

Imagen No. 1: Clasificación del cáncer vesical desde el punto de vista molecular



Fuente: Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(4):420–33.

Imagen No. 2: Estadificación de tumores vesicales



Fuente: Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology*. 2019;74(1):112–34

Siglario

OMS: Organización Mundial de la Salud

ISUP: International Society of Urological Pathology

PUNLMP: proliferación urotelial papilar de bajo potencial maligno

CIS: carcinoma in situ

PUNLMP: proliferación urotelial de bajo potencial maligno

NUPBPM: neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno

NOS: no especificado de otra manera

TCGA: The Cancer Genome Atlas

CNV: variantes del número de copias de ADN

RPPA: matrices inversas de proteínas de fase

NMIBC: Cáncer vesical no músculo invasivo

MIBC: cáncer vesical músculo invasivo

LumP: luminal papilar

LumNS: luminal no especificado

LumU: luminal inestable

Ba/Sq: basal/escamoso

NE: neuroendocrino

AJCC: American Joint Committee on Cancer

RTU: resección transuretral

LVI: invasión linfovascular

WLC: cistoscopia con luz blanca

TFD: terapia fotodinámica

BLC: cistoscopia de luz azul

NBI: imagen de banda estrecha

UP: uretrectomía profiláctica

MVAC: metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino

GC: gemcitabina y cisplatino

NAC: quimioterapia neoadyuvante

NP: nanopartículas

PD1: Programmed Cell Death Receptor 1

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

CARTA COMPROMISO REVISOR

Guatemala, 8 de Julio del 2021

Yo: _____ Rafael Pivaral Martínez _____

En mi calidad de revisor(a), me comprometo a:

1. Dedicar el tiempo necesario para la tutoría al estudiante o grupo de estudiantes, el proceso de elaboración de su trabajo de graduación.
2. Cumplir con los lineamientos generales establecidos por la Coordinación de Trabajos de Graduación.
3. Leer y revisar las guías de elaboración y presentación de los trabajos de graduación.
4. Velar por el fiel cumplimiento y respeto de la ética en la investigación.
5. Apoyar al estudiante en los aspectos metodológicos, procesamiento de datos (cuantitativos y cualitativos) y análisis e interpretación de resultados.
6. Revisar profesionalmente las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG aportando mejoras para cada una de las versiones del trabajo de graduación
7. Expresar respetuosamente mis desacuerdos a las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG, fundamentando mis aportes con evidencia científica.
8. Dar fe del seguimiento del trabajo de graduación en cada etapa de revisión, manifestando estar de acuerdo con el documento que presenta el estudiante o grupo de estudiantes.



REVISOR

No. de Registro de Personal USAC 20080159

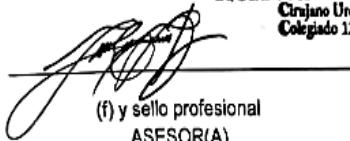
CARTA COMPROMISO ASESOR

Guatemala, 8 de Julio del 2021

Yo: Gustavo Eduardo González Reynoso

En mi calidad de asesor(a), me comprometo a:

1. Dedicar el tiempo necesario para la tutoría al estudiante o grupo de estudiantes en el proceso de elaboración de su trabajo de graduación.
2. Cumplir con los lineamientos generales establecidos por la Coordinación de Trabajos de Graduación.
3. Leer y revisar las guías de elaboración y presentación de los trabajos de graduación.
4. Como experto en el tema ofrecer asesoramiento al estudiante o grupo de estudiantes en todas las etapas del proceso de elaboración del trabajo de graduación.
5. Velar por el fiel cumplimiento y respeto de la ética en la investigación.
6. Revisar profesionalmente las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG aportando mejoras para cada una de las versiones del trabajo de graduación.
7. Expresar respetuosamente mis desacuerdos a las sugerencias realizadas por los profesores de COTRAG, fundamentando mis aportes con evidencia científica.
8. Dar fe del seguimiento del trabajo de graduación en cada etapa de revisión, manifestando estar de acuerdo con el documento que presenta el estudiante o grupo de estudiantes.

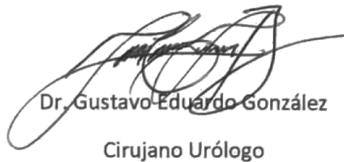
Atentamente,

Dr. Gustavo Eduardo González Reynoso
Cirujano Urolólogo
Colegiado 12,100

(f) y sello profesional
ASESOR(A)

Coordinación de Trabajos de Graduación
Dirección de Investigación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Por medio del presente documento hago constar que yo Gustavo Eduardo González como asesor, he realizado la aprobación de la Monografía de las estudiantes Cindy María Méndez Catalán con registro estudiantil 201400200 y Nikté Luisa Fernanda Ball Cap con registro estudiantil 201400270, quienes han realizado el trabajo de graduación con el tema "Abordaje terapéutico del paciente en edad adulta con cáncer vesical". De tal manera pueda ser presentado antes COTRAG para su revisión.

Sin otra particular, agradeciendo su atención cordialmente:



Dr. Gustavo Eduardo González Reyes
Cirujano Urólogo
Colegiado 12,100
Dr. Gustavo Eduardo González
Cirujano Urólogo

Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG)
Dirección de Investigación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Por medio del presente documento hago constar que yo Rafael Pivaral Martínez como revisor, he realizado la aprobación de la Monografía de las estudiantes Cindy María Méndez Catalán con registro estudiantil 201400200 y Nikté Luisa Fernanda Ball Cap con registro estudiantil 201400270, quienes han realizado el trabajo de graduación con el tema "Abordaje terapéutico del paciente en edad adulta con cáncer vesical". De tal manera pueda ser presentado antes COTRAG para su revisión.

Sin otra particular, agradeciendo su atención cordialmente:



Dr. Rafael Pivaral M.
Medico y Cirujano
Col. 2-19
Dr. Rafael Pivaral Martínez

No. De Registro de Personal USAC 20080159



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 226_21MMNRG

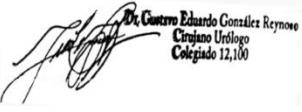
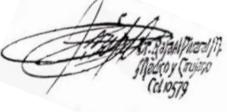
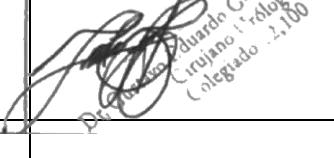
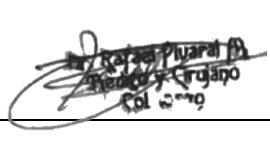
Modalidad: Monografía

Título preliminar del trabajo de graduación: Abordaje terapéutico del paciente en edad adulta con cáncer vesical

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Dra. Mónica N. Rodas G.

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello de cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Teléfono móvil	Correo electrónico
Asesor	Dr. Gustavo Eduardo González Urólogo	59099893	gustavo_gonzalezreynoso@hotmail.com
Revisor	Dr. Rafael Pivaral Martínez Proctólogo	54997575	rpivaral2401@medicina.usac.edu.gt
Co asesor (si fuera necesario)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
06/08/2021	 Dr. Castro Eduardo Gonzalez Reynoso Cirujano Urologo Colegiado 12,100	 Dr. J. J. Hernandez Cirujano Urologo Colegiado 12,100	
23/09/2022	 Dr. Eduardo Gonzalez Reynoso Cirujano Urologo Colegiado 12,100	 Dr. J. J. Hernandez Cirujano Urologo Colegiado 12,100	