

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN URO-ONCOLÓGICA DE LOS
PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA SOMETIDOS A UNA CISTECTOMÍA
RADICAL EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, ENTRE ENERO DEL 2018 Y
ENERO DEL 2024, SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
PATOLÓGICAS PREGUIRÚRGICAS.

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la
Especialidad en Urología para optar por el grado y título de
Especialista en Urología

SOPHIE MUÑOZ HERMANN-LEGUEU

2024

Dedicatoria

A los y las pacientes, a mis profesores (as) y a mi familia.

Agradecimientos

A la Universidad de Costa Rica por los años de formación.

Al posgrado, por la guía, las enseñanzas y el crecimiento profesional.

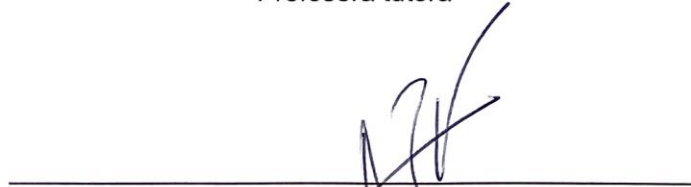
*A mis compañeros y compañeras de residencia, por hacer el camino más
llevadero.*

A mi familia, por el apoyo.

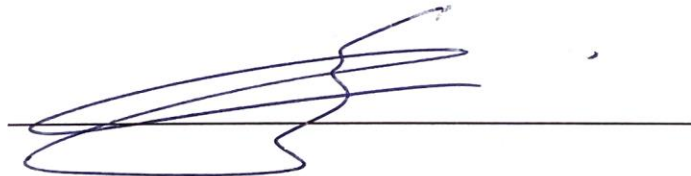
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar por el grado y título de Especialista en Urología”



Dra. Stephanie Chinchilla Madrigal
Especialista en Urología
Profesora tutora



Dr. Andrés Rodríguez Valverde
Especialista en Urología
Director Coordinador Nacional del Programa de Posgrado en Urología



Sophie Muñoz Hermann-Legueu
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Sophie Muñoz Hermann - Legueu, con cédula de identidad 114810191, en mi condición de autor del TFG titulado Estudio comparativo de la evolución uro-oncológica de los pacientes con cáncer de vejiga sometidos a cistectomía radical en el Hospital San Juan de Dios, entre enero 2018 y enero del 2024, según sus características clínicas y patológicas prequirúrgicas.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 4 de junio de 2024

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

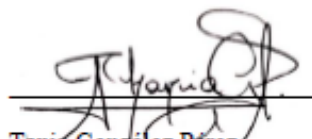
Estimados Señores:

Hago constar que leí y corregí, en calidad de filóloga, el Trabajo Final de Graduación denominado: "ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN URO-ONCOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA SOMETIDOS A UNA CISTECTOMÍA RADICAL EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, ENTRE ENERO DEL 2018 Y ENERO DEL 2024, SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS PREGUIRÚRGICAS", el cual fue elaborado por la estudiante **SOPHIE MUÑOZ HERMANN-LEGUEU**, para optar por el grado académico de Especialista en Urología.

Corregí el trabajo en aspectos concernientes con la estructura gramatical (morfología y sintaxis), construcción de párrafos y vicios del lenguaje, que se trasladaban al escrito; así como ortografía, puntuación y otros aspectos relacionados con el campo filológico.

He comprobado que las correcciones hechas por mi persona han sido incorporadas al documento en mención, por lo que, hago constar que cuenta con una correcta estructura para ser entendido por quien lo leyere, por cuanto reúne las condiciones de un documento con valor filológico para ser presentado ante las autoridades de la Universidad.

Suscribe cordialmente,



Tania González Pérez
Filóloga Clásica- UCR
Incorporada al COLYPRO
Camé N° 023429

Contenido

Resumen	10
Summary	11
Capítulo I. Introducción	12
Capítulo II. Marco teórico	13
Capítulo III. Metodología	33
Capítulo IV. Análisis de resultados	34
Bibliografía	47

Índice de Tablas

Tabla 1. Gráfico de la distribución por sexo de los pacientes sometidos a cistectomía radical	35
Tabla 2. Gráfico de la distribución por edad de los pacientes sometidos a cistectomía radical	36
Tabla 3. Gráfico de la distribución por lugar de residencia de los pacientes sometidos a cistectomía radical	37
Tabla 4. Gráfico de las comorbilidades de los pacientes sometidos a cistectomía radical	38
Tabla 5. Gráfico de las características histológicas de la primera RTU de vejiga ..	39
Tabla 6. Gráfico del número de resecciones antes de haber sido sometidos a una cistectomía radical	40
Tabla 7. Gráfico de la distribución de los pacientes que recibieron terapia intravesical	41
Tabla 8. Gráfico del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad urotelial y la cistectomía radical	42
Tabla 9. Tabla comparativa de la histología reportada en la RTU de vejiga, el estadio clínico-radiológico prequirúrgico y el estadio patológico postquirúrgico	43

Tabla 10. Evolución de los pacientes sometidos a cistectomía radical desde la cirugía, evidencia de progresión y fallecimiento	44
Tabla 11. Complicaciones quirúrgicas tempranas de los pacientes sometidos a cistectomía.....	45

Índice de figuras

Fig.1. Estadiaje T del carcinoma urotelial.....	22
Fig. 2. Clasificación TNM del cáncer de vejiga.....	23
Fig 3. Gráfico de aplicación de terapia intravesical de BCG	26

Lista de Abreviaturas

AUA: American Urology Association

BCG: Bacilo de Calmette-Guérain

CPR: cistoprostatectomía radical

CR: cistectomía radical

CI: Conducto ileal

CVMI: Carcinoma de vejiga músculo invasor

CVNMI: Carcinoma de vejiga no músculo invasor

DM: Diabetes Mellitus

EAU: *European Association of Urology*- Asociación europea de Urología

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HTA: hipertensión arterial

RMN: resonancia magnética nuclear

RTU: resección transuretral

TC: tomografía computarizada

TAC: tomografía axial computarizada

Resumen

El cáncer de vejiga representa una manifestación de enfermedad urotelial maligna en el tracto urinario inferior. Es un tipo frecuente de enfermedad uro-oncológica en pacientes adultos tanto de hombres como de mujeres. Tiene factores de riesgo bien determinados, así como síntomas particulares, que ayudan en la sospecha diagnóstica. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica, se complementa con imágenes y se confirma mediante una resección transuretral en sala de operaciones. El reporte patológico es crucial en la toma de decisiones y se requiere de una buena descripción de las capas vesicales comprometidas; ya que en función de ello cambiará el manejo de la enfermedad. Sin embargo, se notan discrepancias importantes en los reportes, en la descripción de las imágenes y en el reporte definitivo de las piezas quirúrgicas de los pacientes sometidos a la cistectomía radical, dificultando la adecuada toma de decisiones y aumentando el riesgo de complicaciones quirúrgicas, de un procedimiento ya en sí complejo y transformante en la vida de los pacientes. Con este trabajo se pretende estudiar la evolución postquirúrgica, tanto urológica como oncológica, de los pacientes con cáncer de vejiga sometidos a una cistectomía radical en el HSJD, entre enero del 2018 y enero del 2024, según las características clínicas y patológicas prequirúrgicas. Para ello nos centramos en conocer las características clínicas, histopatológicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga previo a ser sometidos a una cistectomía radical. Se estudia el comportamiento de la enfermedad urotelial en términos de progresión y de los pacientes en términos de sobrevida. Se discutieron las principales complicaciones postquirúrgicas y el papel del equipo multidisciplinario en el adecuado diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Se concluye que los pacientes con menores retrasos en el diagnóstico y con menores discrepancias clínico-patológicas fueron quienes tuvieron mejores resultados oncológicos y de sobrevida global. Se pretende insistir en la importancia de la adecuada biopsia endoscópica, del mapeo vesical y de la re-RTU para cerciorarse de un adecuado diagnóstico histológico como punto de partida para la toma de cualquier decisión posterior.

Summary

Bladder cancer represents a manifestation of malignant urothelial disease in the lower urinary tract. It is a common type of uro-oncological disease in adult patients of both men and women. It has well-determined risk factors, as well as particular symptoms that help in the diagnostic suspicion. Its diagnosis is based on clinical suspicion, complemented with images and confirmed by transurethral resection in the operating room. The pathological report is crucial in decision making, and a good description of the bladder layers involved is required; since depending on this the management of the disease will change.

However, we noticed important discrepancies in the reports, in the description of the images and in the definitive report of the surgical specimens of the patients undergoing radical cystectomy, making appropriate decision-making difficult and increasing the risk of surgical complications, of a procedure already complex and transformative in the lives of patients.

This work aims to study the post-surgical evolution, both urological and oncological, of patients with bladder cancer who underwent radical cystectomy at HSJD, between January 2018 and January 2024, according to the presurgical clinical and pathological characteristics. To do this, we will focus on knowing the clinical, histopathological and radiological characteristics of patients diagnosed with bladder cancer prior to undergoing radical cystectomy. We will study the behavior of the urothelial disease in terms of progression and of the patients in terms of survival. We will discuss the main post-surgical complications and the role of the multidisciplinary team in the proper diagnosis and follow-up of these patients.

It is concluded that patients with fewer delays in diagnosis and with fewer clinicopathological discrepancies were those who had better oncological and overall survival results. The aim is to insist on the importance of adequate endoscopic biopsy, bladder mapping and second look to ensure an adequate histological diagnosis as a starting point for making any subsequent decision.

1. Capítulo I. Introducción

El cáncer de vejiga representa una manifestación de enfermedad urotelial en el tracto urinario inferior. Es el sitio más frecuente de afectación urotelial en el tracto urinario tanto femenino como masculino. Existen factores de riesgo, signos y síntomas claramente identificados y que, por lo tanto, orientan y facilitan la detección de la enfermedad; patología que, sin embargo, suele mantenerse silente en los estadios más tempranos de la enfermedad. Algunos factores etiológicos y ambientales bien determinados facilitan su prevención, aunque factores genéticos tienen también su contribución. El carcinoma urotelial de vejiga es un tumor que crece hacia la profundidad de la vejiga, invadiendo la mucosa, lámina propia, el músculo detrusor y en sus estadios más avanzados la grasa perivesical y órganos pélvicos. Su estadiaje está por lo tanto dado en función de la profundidad de la invasión, y como veremos, también de la existencia de enfermedad ganglionar y metastásica. (1)

La afectación de la capa muscular de la vejiga permite la clasificación en los tumores de vejiga en músculo invasores (TVMI) y los tumores de vejiga no músculo invasores (TVNMI); siendo esta una clasificación histopatológica con implicaciones clínicas, terapéuticas y sobre todo pronósticas. (2)

Este es un estudio retrospectivo longitudinal, que pretende determinar las características histopatológicas y clínicas al momento del diagnóstico del carcinoma urotelial, de los pacientes sometidos a cistectomía radical y con ello, conocer si existió una progresión de una enfermedad no músculo invasora a una enfermedad músculo invasora o bien, si se trató de un tumor *de novo* músculo invasor.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo general

Conocer la evolución postquirúrgica -urológica y oncológica- de los pacientes con cáncer de vejiga sometidos a una cistectomía radical en el HSJD, entre enero del

2018 y enero del 2024, según las características clínicas y patológicas prequirúrgicas.

1.1.2. Objetivos específicos

1. Conocer las características clínicas, histopatológicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga previo a ser sometidos a una cistectomía radical en el HSJD, entre el 2018 y enero del 2024.
2. Determinar la existencia de progresión de enfermedad urotelial no músculo-invasora a una músculo-invasora, previo a la cistectomía.
3. Comparar la evolución oncológica postquirúrgica de los pacientes cuyo estadio inicial fue un T2 contra los que evolucionaron de una enfermedad T1 a una T2.
4. Conocer las principales complicaciones quirúrgicas de los pacientes sometidos a cistectomías radicales entre enero 2018 y enero 2024, en el HSJD.

2. Capítulo II. Marco teórico

2.1. Epidemiología

El cáncer de vejiga es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado en los hombres, mientras que desciende a la décima posición cuando se consideran ambos sexos. La tasa de incidencia mundial es de 9,5 / 100.000 personas/año para los hombres y 2,4 para las mujeres. (3,4)

Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga varían entre países, debido a diferencias en los factores de riesgo, las prácticas de detección y diagnóstico y la disponibilidad de tratamientos. (5)

Aproximadamente, el 75% de los pacientes con cáncer de vejiga presentan enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta, carcinoma in situ [CIS]) o submucosa (estadio T1). En pacientes más jóvenes (< 40 años) este porcentaje es aún mayor (3). Los pacientes con tumores en estadio Ta, T1 y CIS tienen una alta prevalencia, debido a la supervivencia a largo plazo en muchos casos y un menor

riesgo de mortalidad específica por cáncer en comparación con los tumores T2-T4 (2).

2.2. Diferencias de género

Existe una diferencia de género en la incidencia del cáncer de vejiga. Efectivamente, los hombres tienen mayor incidencia y prevalencia (5).

En Costa Rica, según los últimos datos publicados por el Ministerio de Salud (MS) en contribución con el Registro Nacional de Tumores (RNT) y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), el cáncer de vejiga se encuentra en la novena posición en incidencia de tumores malignos de la población masculina costarricense y en décimo lugar en cuanto a mortalidad en la población masculina. En cuanto a la población femenina, el cáncer de vejiga no consta en los primeros diez puestos. Para el 2022, el cáncer de vejiga ocupó el octavo puesto en términos de incidencia

Aunque los hombres tienen más probabilidades de desarrollar cáncer de vejiga que las mujeres, las mujeres presentan una enfermedad más avanzada y tienen peores tasas de supervivencia (3,5). Esto se podía explicar dado que las mujeres experimentaron retrasos más prolongados en el diagnóstico que los hombres, ya que el diagnóstico diferencial en las mujeres incluye enfermedades que son más prevalentes que el cáncer de vejiga (5).

Por otro lado, se sospecha que el mayor espesor de la capa muscular de la vejiga urinaria de los hombres como consecuencia de la uropatía obstructiva crónica, generalmente secundario a un crecimiento prostático, le confiere a estos, la posibilidad de un retraso en la progresión del carcinoma urotelial. Así, el tumor vesical tardaría más en atravesar la capa muscular y alcanzar la grasa perivesical.

2.3. Etiología

2.3.1. Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido de cáncer de vejiga y causa entre el 50% y el 65% de los casos masculinos y entre el 20% y el 30% de los casos

femeninos. Se ha establecido una relación causal entre la exposición al tabaco y el cáncer urotelial de vejiga (3,5).

La incidencia del cáncer de vejiga está directamente relacionada con la duración del tabaquismo y el número de cigarrillos fumados por día. La asociación es significativa tanto para los fumadores actuales como para los exfumadores. Comenzar a fumar a una edad más temprana aumentó el riesgo de muerte por cáncer de vejiga. Se observó una disminución inmediata del riesgo de cáncer de vejiga en quienes dejaron de fumar. La reducción fue de alrededor del 40% entre uno y cuatro años después de dejar de fumar y del 60% después de 25 años de dejar de fumar (3).

2.3.2. Exposición ocupacional a productos químicos

La exposición ocupacional a productos químicos es el segundo factor de riesgo más importante para el cáncer de vejiga. Los casos relacionados con el trabajo representaron entre el 20% y el 25% de todos los casos de cáncer de vejiga en varias series y es probable que ocurra en ocupaciones en las que se utilizan tintes (con excepción de tintes para el cabello); como, por ejemplo, el caucho, textiles, pinturas, cueros. El riesgo de cáncer de vejiga, debido a la exposición ocupacional a aminas aromáticas cancerígenas es significativamente mayor después de diez años o más de exposición. Los estudios poblacionales establecieron que la atribución ocupacional de cáncer de vejiga en los hombres era del 7,1%, mientras que tal atribución no era discernible para las mujeres(3).

2.3.3. Radioterapia

Se ha informado de un aumento de las tasas de neoplasias malignas secundarias de la vejiga después de la radioterapia de haz externo, especialmente en pacientes con neoplasias malignas ginecológicas, o con neoplasias de próstata; así como después de la braquiterapia o la radioterapia (3).

Recientemente, se ha propuesto que los pacientes que han recibido radioterapia para el cáncer de próstata con modalidades modernas como la RT de intensidad modulada pueden tener tasas más bajas de neoplasias malignas secundarias de vejiga y recto (3).

2.3.4. Factores dietéticos

Varios factores dietéticos se han relacionado con el cáncer de vejiga; sin embargo, los vínculos siguen siendo controversiales. Hasta el momento, no se encontraron vínculos entre el cáncer de vejiga y la ingesta de líquidos, carnes rojas, verduras y frutas (3).

2.3.5. Desórdenes metabólicos

La asociación de la DM con el riesgo de cáncer de vejiga ha sido evaluada en numerosos meta-análisis, con resultados que son sin embargo inconsistentes. Al analizar subpoblaciones específicas, la DM se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vejiga, especialmente, en hombres. Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) son fármacos hipoglucemiantes orales utilizados para el tratamiento de la DM tipo 2. Su uso y la asociación con cáncer de vejiga es todavía un tema de debate. En un metanálisis reciente, los resultados resumidos indicaron que el uso de pioglitazona se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer de vejiga, lo que parece estar relacionado con dosis más altas y una mayor duración del tratamiento. La FDA recomienda que no se prescriba pioglitazona a pacientes con cáncer de vejiga activo. Varios países de Europa han eliminado este agente del mercado o han incluido advertencias sobre su uso. La guía de la EAU estipula que se deben considerar los beneficios del control glicémico frente a los riesgos desconocidos de recurrencia del cáncer con pioglitazona en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga (3).

2.3.6. Esquistosomiasis vesical e infección crónica del tracto urinario

La esquistosomiasis vesical es la segunda infección parasitaria más común después de la malaria. Alrededor de 600 millones de personas están expuestas a la infección en África, Asia, América del Sur y el Caribe. Existe una relación bien establecida entre la esquistosomiasis y el carcinoma de vejiga, pero del subtipo escamoso (3).

El carcinoma de células escamosas se ha relacionado con la presencia de infección crónica del tracto urinario. Algunas series han informado un riesgo dos veces mayor de cáncer de vejiga en pacientes con ITU recurrentes (3,6).

2.3.7. Factores genéticos

Cada vez hay más pruebas de que los factores de susceptibilidad genética pueden influir en la incidencia del cáncer de vejiga. Un estudio poblacional reciente sobre el riesgo de cáncer en familiares de pacientes con carcinoma urotelial mostró un mayor riesgo para los familiares de primer y segundo grado, y sugiere raíces genéticas o ambientales independientes del comportamiento relacionado con el tabaquismo. Estudios recientes detectaron susceptibilidad genética con loci independientes (3).

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Síntomas

La hematuria macroscópica e indolora es el síntoma de presentación más común. Otros síntomas y signos clínicos de presentación incluyen hematuria microscópica y síntomas irritativos como urgencia, disuria, aumento de la frecuencia. En tumores más avanzados, dolor pélvico y síntomas relacionados con la obstrucción del tracto urinario son los aquejados. (7).

En personas mayores de 40 años, la presencia de hematuria microscópica o macroscópica inexplicable requiere una evaluación de la vejiga y del tracto urinario superior para descartar una enfermedad maligna en el tracto urinario(3). En estos pacientes está indicada una evaluación completa de todo el tracto urinario, a menos que haya evidencia clara de sangrado glomerular o infección del tracto urinario (3,8).

2.4.2. Examen físico

El examen físico debe incluir palpación bimanual rectal y vaginal. Se puede encontrar una masa pélvica palpable en pacientes con tumores localmente avanzados. Además, se debe realizar un examen bimanual bajo anestesia antes y después de la RTU del tumor vesical para evaluar si hay una masa palpable o si el tumor está fijado a la pared pélvica. Sin embargo, teniendo en cuenta la discrepancia entre el examen bimanual y el estadio pT después de la cistectomía

(11% de sobreestadificación clínica y 31% de subestadificación clínica), los resultados del examen bimanual deben interpretarse con precaución (3,7).

2.4.3. Citología urinaria

La citología de la orina evacuada en busca de células cancerosas exfoliadas tiene una alta sensibilidad en tumores de alto grado y es un indicador útil en casos de malignidad de alto grado o CIS. Sin embargo, una citología urinaria positiva puede originarse en un tumor urotelial localizado en cualquier parte del tracto urinario (9).

La evaluación de muestras de citología puede verse obstaculizada por un bajo rendimiento celular, infecciones urinarias, cálculos o instilaciones intravesicales, aunque la especificidad puede superar el 90%. Así, aunque la especificidad es alta, la sensibilidad no lo es: una citología negativa no excluye un tumor (3).

En 2022. se actualizó un sistema de notificación estandarizado, el “Sistema de París”, que redefine las categorías de diagnóstico de citología urinaria (10).

- Negativo para carcinoma urotelial de alto grado (Negativo);
- Células uroteliales atípicas
- Sospechoso de carcinoma urotelial de alto grado (Sospechoso);
- Carcinoma urotelial de alto grado (HGUC).

2.4.4. Cistoscopia

La cistoscopia inicial generalmente se realiza de forma ambulatoria con un cistoscopio flexible. Las técnicas de imágenes endoscópicas mejoradas, incluidas las imágenes de banda estrecha y la cistoscopia de fluorescencia, pueden ayudar a identificar más tumores papilares y lesiones de carcinoma in situ. Así, a los pacientes con tumores visibles se les realiza una resección transuretral para establecer el diagnóstico histopatológico y proporcionar una evaluación inicial de la profundidad de la invasión (mucosa, submucosa, muscular). Sin embargo, en la práctica diaria, si un tumor de vejiga se ha visualizado de manera inequívoca mediante estudios de imágenes como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la ecografía, se puede omitir la cistoscopia diagnóstica y el paciente

puede proceder directamente a la RTU de vejiga para diagnóstico histológico y resección. (3)

2.4.5. Imágenes

Los pacientes con una masa vesical identificada mediante cualquier técnica de diagnóstico por imágenes deben someterse a cistoscopia, biopsia y/o resección para diagnóstico histopatológico y estadificación. Debido a la alta especificidad del diagnóstico por imágenes para detectar cáncer de vejiga, los pacientes con imágenes positivas para cáncer de vejiga pueden evitar la cistoscopia diagnóstica flexible y pasar directamente a la cistoscopia rígida y la resección transuretral. (3)

2.4.6. RTU-vejiga

Una vez en el quirófano, durante la RTU-vejiga, se debe tomar muestras tanto del tumor como muestras múltiples aleatorizadas en zonas de la vejiga con un aspecto normal. Existen dos formas de realizar la resección del tumor; ya sea en bloque o *piecemeal* en caso de tumores más grandes y donde el riesgo de perforación es mayor. En caso de hacer una resección *piecemeal* o “en capas”, se toman muestras tanto de las áreas superficial como de las profunda del tumor y al enviarlas a patología éstas deben ir por separado. Si se toman biopsias aleatorias de la mucosa plana, cada muestra de biopsia de la mucosa plana debe enviarse por separado. (3)

Las biopsias múltiples aleatorizadas (mapeo vesical), están indicadas en pacientes con cánceres de alto grado y cualquier lesión eritematosa y/o plana sospechosa. La biopsia de urotelio y uretra prostática de apariencia normal está indicada en pacientes con citología de orina positiva y sin tumor visualmente aparente dentro de la vejiga.

A la hora de realizar una RTU de vejiga se debe ser extensamente descriptivo en cuanto a la ubicación anatómica del tumor, la cantidad de tumores, si hay tumores satélites, además del aspecto macroscópico del tumor; si es papilar o si es plano; así como describir el tamaño aproximado del o de los tumores. Estas características son relevantes para la estadificación y el pronóstico. (3)

2.5. Anatomía patológica

Si bien, el tipo urotelial es el más frecuente de los carcinomas de vejiga, la identificación de subtipos morfológicos es importante por motivos de pronóstico y decisiones de tratamiento. (10)

Los datos presentados en las guías europeas o estadounidenses se basan en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2004/2016; de la cual se presentó una actualización en 2022.

Actualmente, se utilizan los siguientes subtipos de carcinoma de vejiga (10):

1. Carcinoma urotelial (más del 90% de los casos)
2. Carcinomas uroteliales con diferenciación parcial escamosa y/o glandular
3. Carcinoma urotelial micropapilar
4. Variante anidada/microquística
5. Variante anidada grande
6. Carcinoma urotelial microtubular
7. Plasmocitoide, anillo de sello
8. Tipo linfopitelioma
9. Célula gigante, difusa, indiferenciada
10. Carcinoma urotelial sarcomatoide
11. Carcinomas uroteliales con componente neuroendocrino parcial (diferenciación neuroendocrina, % a indicar)
12. Carcinoma neuroendocrino puro (incluidos los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y grandes).

En la nueva guía de la OMS 2022, todos los subtipos se consideran de alto riesgo. Se debe informar el porcentaje del subtipo en la muestra, ya que se ha demostrado que tiene valor pronóstico. (11)

El rol del especialista en patología es fundamental y la anatomía patológica debería ser reportada por un subespecialista en patología urológica. Además del subtipo de carcinoma urotelial, la descripción patológica debe indicar hasta qué capa vesical se encuentra el carcinoma presente. (12)

A continuación, una figura que esquematiza el “T” del tumor. (3)

La descripción patológica Ta se refiere a un tumor urotelial papilar que compromete únicamente el urotelial, llegando hasta la membrana basal de este, pero sin sobrepasarla. Al igual que el Ta, el Tis compromete únicamente el urotelio, sin profundizar más allá de la membrana basal, con la diferencia de que se trata de un tumor plano. El T1 se refiere a un tumor que sobrepasa la membrana basal y alcanza, por lo tanto, la lámina propia. El T2 se refiere a un tumor que profundiza más allá de la lámina propia y llega hasta el músculo detrusor. Se distingue una clasificación T2a y T2b, según el porcentaje de compromiso en profundidad, si es <50% o >50% respectivamente. El T3 hace referencia a un tumor que invade la grasa perivesical y se subdivide en T3a y T3b; el primero hace referencia a una invasión perivesical microscópica y el T3b a una invasión macroscópica (masa extravesical). El estadio más avanzado se ve representado por un T4, el cual hace referencia a un tumor que invade estructuras adyacentes. T4a invade próstata, útero o vagina y T4b invade la pared de la pelvis y/o la pared abdominal.

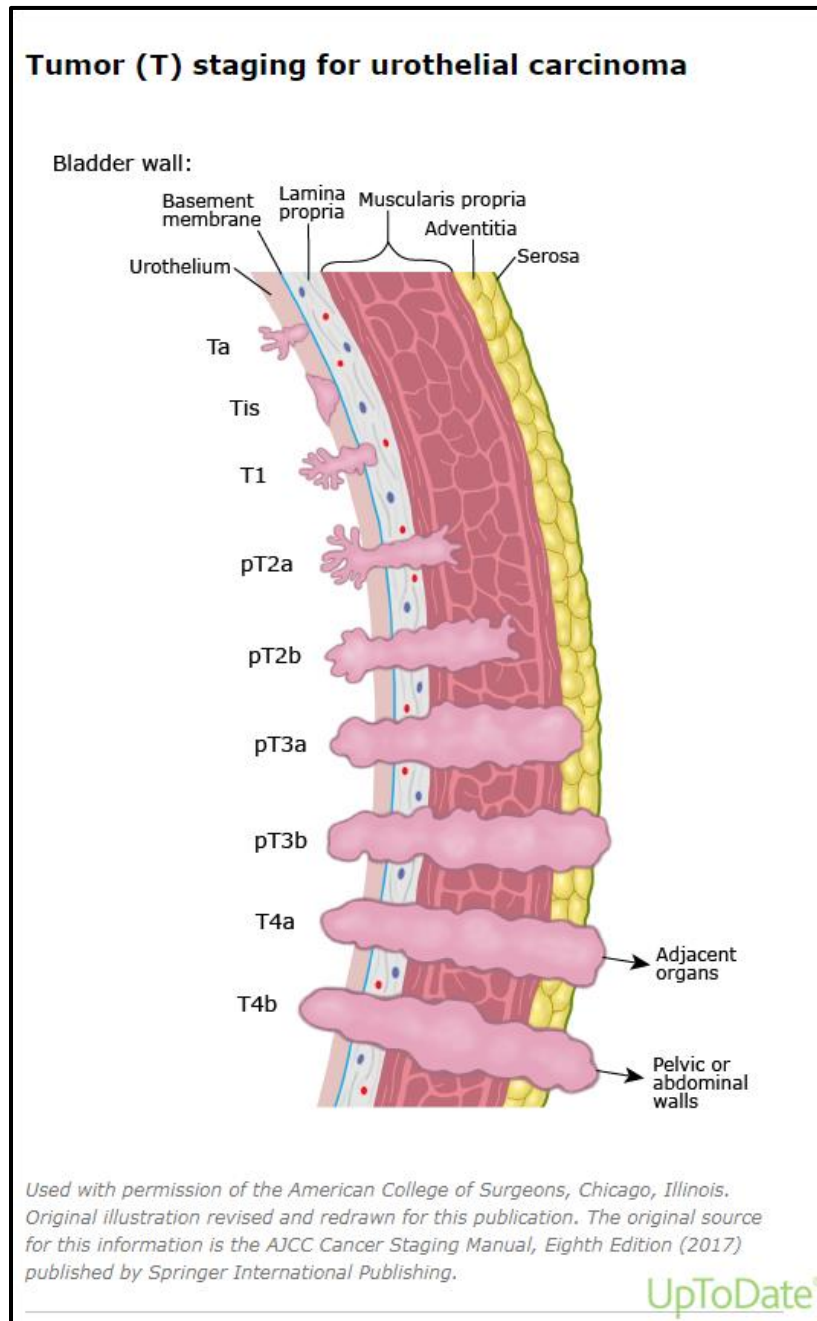


Fig.1. Estadiaje T del carcinoma urotelial.

2.6. Estadiaje

Para el estadiaje TNM se recomienda la octava edición, la cual data del 2017. La clasificación TNM de tumores malignos es el método más utilizado para clasificar el grado de diseminación del cáncer.

T - Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
	T2a Tumour invades superficial muscle (inner half)
	T2b Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
	T3a microscopically
	T3b macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
	T4a Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina
	T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Regional Lymph Nodes	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
	M1a Non-regional lymph nodes
	M1b Other distant metastasis

Fig. 2. Clasificación TNM del cáncer de vejiga. (3)

"True pelvis" hace referencia por debajo de la arteria ilíaca común.

Cabe señalar que la invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos tiene un significado pronóstico independiente. (13)

Se puede realizar la estadificación después de la quimioterapia neoadyuvante y la cistectomía radical, pero debe mencionarse como ypTNM. ypT0N0 después de la quimioterapia neoadyuvante y cistectomía se asocia con un buen pronóstico. (11)

Además de la clasificación T del tumor, en el cáncer urotelial de vejiga resulta igualmente importante definir el grado de diferenciación histopatológica de las células tumorales. La OMS ha dictado dos sistemas de clasificación: la de 1973 que divide los grados en G1, G2 y G3 y el sistema de clasificación de 2004/2016 que

habla de un BG y de un AG. (9,10) La EAU sugiere utilizar las dos clasificaciones a la hora de definir un carcinoma urotelial. (3)

2.7. Clasificación de riesgo

La EAU y la AUA definen categorías de riesgo para el CVNMI según características clínicas y patológicas, como lo son: el tamaño del tumor, el número de lesiones, la recurrencia, el estadio (Ta o T1), el grado de diferenciación (G1, G2 o G3 – alto grado, bajo grado), el tamaño de la lesión (mayor o menor a 3 cm), y según si hay o no concomitantemente Cis. Esta herramienta permite determinar la probabilidad de recurrencia y progresión del CVNMI. (3) Mediante esta clasificación se busca individualizar el tratamiento y mejorar la precisión en la valoración del riesgo de la enfermedad. Es importante identificar los diferentes grupos de riesgo para poder brindar un tratamiento adecuado y personalizado. En primer lugar, el grupo de bajo riesgo se refiere a aquellos pacientes que presentan características clínicas y patológicas que indican un bajo riesgo de recurrencia y progresión de la enfermedad. Por definición son tumores primarios, únicos, menores de 3 cm, Ta y de bajo grado. Es necesario que se cumplan todas las características previamente descritas. En el otro lado del espectro se encuentran los tumores de alto riesgo; caracterizados por T1, alto grado, presencia de Cis y tumores de más de 3 cm. Con solo una característica presente estos CVNMI entran en la categoría de alto riesgo. El riesgo intermedio hace referencia a los casos que no son de bajo ni de alto riesgo. Por ejemplo, un caso de paciente con 2 tumores de 8 mm cada uno y que sea TaG1. Existe una cuarta categoría que hace referencia a un grupo de muy alto riesgo que hace referencia a la presencia de un caso de alto riesgo (ej. T1AG) con Cis concomitantemente. (3,11)

2.8. Tratamiento de la enfermedad no músculo invasora

En efecto, las categorías de riesgo permiten facilitar y sistematizar el tratamiento subsecuente de los pacientes con CVNMI. Los pacientes del grupo de bajo riesgo no requieren de adyuvancia, con la RTU de vejiga se puede considerar que están curados. Los pacientes de riesgo intermedio deben recibir mitomicina C, o bien, BCG por al menos 1 año. Los pacientes en el grupo de alto riesgo deben recibir

BCG por 1 a 3 años y los pacientes de muy alto riesgo son tributarios, ya sea de BCG por 3 años, o bien, de una cistectomía radical. En los pacientes en los que prequirúrgicamente se sospecha que se trata de un riesgo intermedio se debe pensar en realizar una aplicación inmediatamente postquirúrgica de mitomicina C. Por ejemplo, pacientes con una lesión *de novo*, menor de 3 cm, papilar. A continuación, una descripción de los fármacos de inmunoterapia o quimioterapia intravesicales más comúnmente utilizados. (3)

2.8.1 Rol de la inmunoterapia

En primer lugar, la terapia con BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) ha sido utilizada durante décadas como un tratamiento efectivo para el cáncer de vejiga no invasivo. La BCG es una forma atenuada de la bacteria *Mycobacterium bovis*, que estimula una respuesta inmunológica local en la vejiga, lo que ayuda a prevenir la recurrencia y progresión del cáncer. El mecanismo de acción de la BCG en el cáncer de vejiga se basa en su capacidad para estimular una respuesta inmunológica contra las células cancerosas. Cuando se administra la BCG en la vejiga, se activan las células del sistema inmunológico, como los macrófagos y los linfocitos, que reconocen y destruyen las células tumorales. Además, la BCG también induce una respuesta inflamatoria localizada, lo que crea un ambiente hostil para el crecimiento del tumor. Esta respuesta inmunológica es clave para prevenir la recurrencia y progresión del cáncer de vejiga y mejorar la sobrevida de los pacientes. (12)

El esquema incluye una inducción y un mantenimiento; la inducción se realiza semanalmente por 6 semanas y el mantenimiento (parte de mayor importancia), se realiza a los meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36. En cada una de estas aplicaciones del mantenimiento se realiza una aplicación por semana por 3 semanas consecutivas.

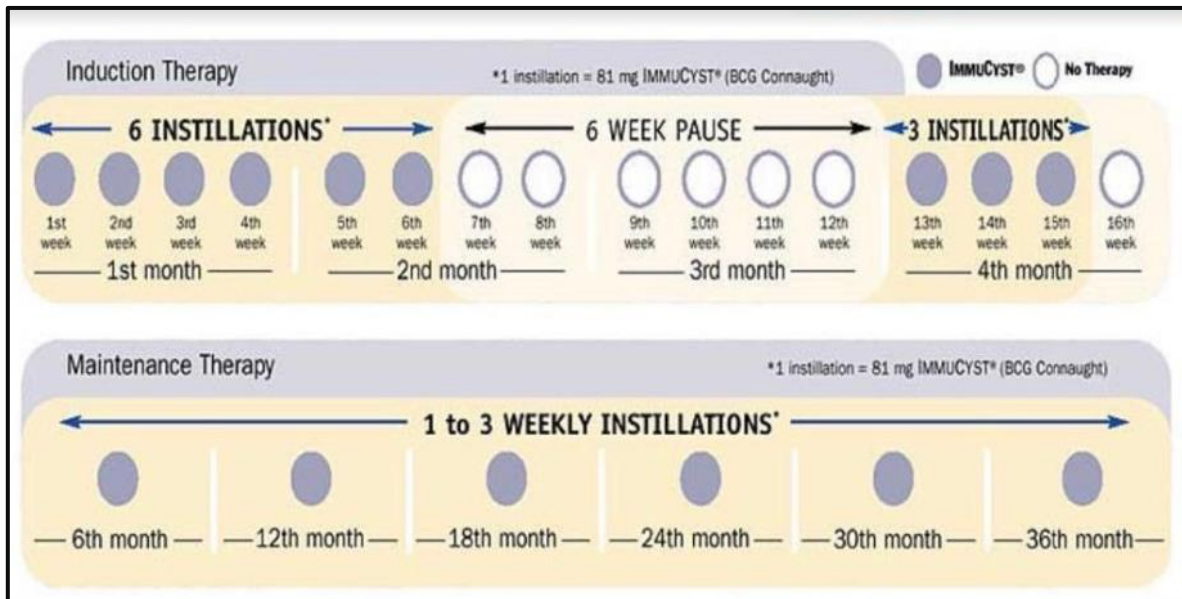


Fig. 3. Gráfico de aplicación de terapia intravesical de BCG

2.8.2 Rol de la quimioterapia intravesical

En segundo lugar, la mitomicina C es un agente quimioterapéutico que actúa inhibiendo la replicación del ADN, evitando así la proliferación de las células cancerosas. Además, la mitomicina C también puede inhibir la síntesis de ARN y proteínas celulares, lo que contribuye a su efecto antitumoral. La mitomicina C pertenece a la familia de las antraciclinas y se obtiene de la bacteria *Streptomyces caespitosus*. Se administra por vía intravesical, lo que permite una acción localizada. La mitomicina C reduce la tasa de recurrencia, pero no impacta la tasa de progresión. (11)

Para los pacientes de riesgo intermedio, la terapia HIVEC (instilación intravesical hipertérmica de mitomicina C) disminuye el riesgo de recurrencia, aunque no de progresión. Consiste en administrar una solución de mitomicina C directamente en la vejiga, a través de un catéter, a una temperatura elevada. El rango de temperatura recomendado para la instilación de mitomicina en la terapia HIVEC suele estar entre 41°C y 44°C. Estas temperaturas han demostrado ser efectivas para garantizar una adecuada absorción y distribución de la mitomicina en la vejiga, así como para potenciar su acción citotóxica sobre las células cancerosas.

El esquema de aplicación de mitomicina C en los pacientes de riesgo intermedio no está claramente determinado, sin embargo, se suele utilizar un esquema "6 + 6": 6 semanas de inducción seguidas de 6 semanas de mantenimiento. (11)

2.9. Tratamiento de la enfermedad músculo invasora

2.9.1. Rol de la neoadyuvancia

El cáncer de vejiga músculo invasor es agresivo y requiere un manejo adecuado para maximizar las tasas de supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El estadio T2 se considera un estadio localmente avanzado. Los estadios patológicos pT2a pT4a se pueden tratar con intención curativa. Mientras que los tumores T4b, M+ y/o N + se tratan principalmente con intención paliativa. Actualmente, el manejo estándar del primer grupo es la cistoprostatectomía radical con linfadenectomía ilio-obturatriz. Sin embargo, es sabido que el 50% de los pacientes van a progresar a pesar de la CR. A este nivel es donde entra en juego la neoadyuvancia, la cual aumenta la sobrevida global 8% a 5 años y se debe dar siempre que sea posible. La neoadyuvancia desempeña un papel crucial en el manejo del cáncer de vejiga músculo invasor, debido a su capacidad de reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía radical. Esto permite aumentar las tasas de resección completa y mejorar los resultados oncológicos a largo plazo. (13)

Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a recibir neoadyuvancia. Al seleccionar el tratamiento de neoadyuvancia se debe evaluar la edad y el estado funcional, el estadio y grado del tumor, la función renal y hepática, además de si el paciente tiene insuficiencia cardíaca, deterioro auditivo y alguna neuropatía. De hecho, existen criterios (los criterios de Galsky) para definir si un paciente es candidato o no al uso de platinos.

La quimioterapia neoadyuvante más comúnmente empleada es la basada en la combinación de cisplatino y gemcitabina. Una alternativa al cisplatino es el carboplatino, sin embargo, las contraindicaciones para su uso son las mismas entre los dos platinos.

Posterior a la neoadyuvancia se evalúa la respuesta clínica y la respuesta patológica. La respuesta clínica se refiere a los cambios observados en los síntomas y signos del paciente (ej. reducción del tamaño del tumor, la disminución de la hematuria o la mejoría en la calidad de vida). Por otro lado, la respuesta patológica se evalúa mediante el análisis del tejido tumoral luego de la resección quirúrgica. Una buena respuesta patológica se caracteriza por la ausencia de células tumorales viables en la muestra o la presencia de una carga tumoral residual mínima. (14)

En caso de que el paciente no sea candidato neoadyuvancia con platinos, siempre hay que considerar en el momento postquirúrgico la posibilidad de adyuvancia. Si bien, la adyuvancia mejora la supervivencia, lo hace en menor grado que la neoadyuvancia. Otra opción de tratamiento adyuvante, además del cisplatino es la inmunoterapia. Actualmente, tanto el nivolumab como el atezolizumab pueden ser utilizados como adyuvancia en el cáncer de vejiga músculo invasor. (15)

El nivolumab es un fármaco inmunoterapéutico que pertenece a la clase de los inhibidores de punto de control inmunitario. Actúa bloqueando la unión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y el receptor de muerte programada 1 (PD-1), con lo que permite que las células T causen la muerte de las células cancerígenas. (16). El nivolumab ha sido objeto de varios estudios clínicos en el tratamiento del cáncer de vejiga. Uno de los estudios más relevantes es el ensayo clínico fase III conocido como CheckMate 275, el cual evaluó la eficacia y seguridad del nivolumab en pacientes con carcinoma urotelial en etapa avanzada o metastásica (16). Los resultados demostraron que el nivolumab proporcionó una supervivencia global mediana significativamente mayor que la quimioterapia estándar. (17) (18)

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que actúa de igual forma como un inhibidor de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-L1). Al unirse a PD-L1, Atezolizumab bloquea su interacción con los receptores de muerte celular programada 1 (PD-1) en las células T y los linfocitos CD80. (17)

2.9.2. Rol de la cirugía con intención curativa

En los pacientes con un carcinoma urotelial músculo invasor con estadios que van de T2 a T4a se puede realizar una cistectomía radical con intención curativa. Cabe

resaltar que además de cistectomía radical (y la prostatectomía, resección de vesículas seminales en hombres; y de la histerectomía y resección de la cara anterior de la vagina en mujeres); se debe realizar también una linfadenectomía, ya que ésta, en efecto, tiene un valor pronóstico. (13)

Además de los pacientes previamente descritos, con enfermedad músculo invasora hasta T4a, hay un grupo de pacientes con enfermedad no músculo invasora que se benefician de esta cirugía. Tal es el caso de los pacientes con una enfermedad de alto riesgo que fracasan a la BCG; especialmente, los portadores de Cis. Pese al tratamiento local, muchos casos de cáncer de vejiga de alto grado que no invade el músculo progresarán a invasión. Tradicionalmente, este procedimiento fue denominado cistectomía temprana, puesto que se realiza antes de la indicación quirúrgica habitual por invasión demostrada del músculo detrusor. Claro está que debe ponderarse el riesgo de progresión contra el riesgo quirúrgico, la morbilidad y la repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes.(19)

Asimismo, debe considerarse la cistectomía en pacientes, cuyo cáncer no puede ser razonablemente controlado mediante resección transuretral: tumores voluminosos, inaccesibles debido a una vejiga grande o a una estenosis uretral, o que por otro motivo no son candidatos de una resección endoscópica segura. (20)

La supervivencia a 10 años después de la cistectomía de los pacientes con cáncer que no invade el músculo puede variar del 67 al 92%. Parece que los individuos cuya enfermedad progresa a la invasión muscular tienen peor pronóstico que aquellos que debutan inicialmente con enfermedad que invade el músculo. Por consiguiente, la confianza excesiva en el estado de control de la enfermedad en pacientes de alto riesgo sometidos a vigilancia genera una falsa sensación de seguridad.

El objetivo del tratamiento es la erradicación completa de la enfermedad locorregional, incluidos el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales. La cistectomía radical permite un excelente control local del tumor primario. En los pacientes con ganglios negativos, el número total de ganglios linfáticos resecados y la extensión anatómica de la linfadenectomía son parámetros útiles para evaluar

la extensión adecuada de la cirugía y predecir el pronóstico. En quienes presentan metástasis ganglionares, el número de ganglios resecados y el porcentaje de ganglios positivos pueden ser, ambos, factores predictivos independientes de recidiva y sobrevida. (21)

La linfadenectomía se inicia desde la aorta a nivel de la arteria mesentérica superior (límite superior) y se extiende por la vena cava hasta el nervio genitofemoral, como límite lateral. El límite distal se extiende hasta el ganglio de Cloquet como límite inferior y hasta la vena circunfleja como límite lateral. La disección inicial se realiza sobre los vasos iliacos. Una vez completada la disección en sus límites superiores e inferiores, se separan los vasos iliacos externos lateralmente para acceder a la fosa obturatriz.

Si el paciente no fuera candidato a la cistectomía radical, o bien, no estuviera de acuerdo con dicha cirugía, existe la posibilidad de la terapia trimodal. Esta es usualmente una opción para el manejo paliativo de la enfermedad (es decir, en pacientes con un estadio T4b y/o M+ y/o N+). Sin embargo, también puede ser una opción terapéutica en pacientes muy seleccionados. La terapia trimodal consiste en una RTU de vejiga máxima, seguido de quimioterapia y radioterapia. El paciente ideal debe cumplir cada una de las siguientes características: estadio clínico T2, tratarse de un tumor primario, único, menor a 7 cm, no acompañarse de hidronefrosis, o bien, hidronefrosis unilateral, y no debe hacer Cis extenso.

2.9.3. Complicaciones quirúrgicas

2.9.3.1. Complicaciones intraoperatorias

Las complicaciones intraoperatorias de la cistectomía radical con conducto ileal pueden incluir el sangrado excesivo durante la cirugía. Además, se pueden presentar lesiones en estructuras adyacentes durante la disección, como el tracto urinario, los vasos sanguíneos y el intestino delgado. Estas lesiones deben abordarse de manera inmediata para evitar complicaciones mayores. Otra posible

complicación intraoperatoria es la lesión accidental del nervio genitofemoral o del nervio obturador. Además, se deben tener en cuenta los riesgos asociados con la anestesia general utilizada durante la cirugía, como reacciones alérgicas, problemas respiratorios y complicaciones cardiovasculares. (21)

2.9.3.2. Complicaciones postoperatorias tempranas

Dentro de las complicaciones postquirúrgicas tempranas se describen: pérdidas sanguíneas, infección del sitio quirúrgico y fugas de la derivación. Además, pueden presentarse alteraciones intestinales, como íleo paralítico, o la oclusión intestinal. Otros problemas comunes pueden incluir la desnutrición o la falta de absorción de nutrientes, y complicaciones respiratorias, como atelectasia o neumonía. (22)

2.9.3.3. Complicaciones postoperatorias tardías

Las complicaciones postoperatorias tardías se desarrollan semanas o meses después de la cirugía. Algunas de las complicaciones más comunes incluyen: estenosis ureteral, fístula vesicovaginal, oclusión intestinal y linfedema. (22)

2.9.3.4. Complicaciones postquirúrgicas por sistemas

- Complicaciones relacionadas con el conducto ileal: reflujo urinario hacia el tracto superior, el desarrollo de estenosis, la formación de fístulas y la presencia de infecciones urinarias recurrentes, oclusión de la ostomía, incontinencia urinaria (en caso de derivaciones ortotópicas).
- Complicaciones intestinales: oclusión intestinal, que puede ocurrir como resultado de estenosis o adherencias; infecciones (ej. *C. difficile*).
- Complicaciones infecciosas: infecciones del tracto urinario, infecciones de las vías respiratorias, infecciones de la herida quirúrgica.
- Complicaciones vasculares: trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar.
- Complicaciones relacionadas con la anastomosis: fuga de la anastomosis, estenosis anastomótica y oclusión.

- Complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica: infección, dehiscencia de la herida, hematoma y seroma.
- Complicaciones respiratorias: neumonía postoperatoria, atelectasia (colapso parcial del pulmón) y embolia pulmonar.
- Complicaciones relacionadas con la nutrición.

2.10. Tratamiento de la enfermedad metastásica

El tratamiento de la enfermedad N1 debe ser un tratamiento quimioterapéutico sistémico. En caso de haber respuesta clínica se puede replantear la cistectomía radical.

Por su parte, en tratamiento de la enfermedad M1 es sistémico; ya sea con cisplatino o con inmunoterapia. La sobrevida global con cisplatino es de aproximadamente 6-12 meses, sin embargo, si además del cisplatino se añade inmunoterapia como avelumab, la sobrevida aumenta a 18 meses.

El avelumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), que actúa como un inhibidor del punto de control inmunológico PD-L1 (ligando de muerte programada 1). Después de la administración, el avelumab se une al ligando PD-L1 expresado en las células tumorales y en las células presentadoras de antígeno, bloqueando su interacción con los receptores PD-1 (proteína de muerte programada 1) y B7.1 (CD80). Esto interrumpe la señalización de inhibición inmunológica mediada por el PD-1/PD-L1, lo que resulta en la activación de las células T y una respuesta inmunológica antitumoral. Además, se ha demostrado que el avelumab induce la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, lo que contribuye aún más a su eficacia en el tratamiento del cáncer de vejiga. (16)

3. Capítulo III. Metodología

3.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio llevado a cabo es de tipo retrospectivo longitudinal, desarrollado en el servicio de urología del Hospital San Juan de Dios, en el periodo comprendido entre enero del 2018 y enero del 2024, en pacientes sometidos a una cistectomía radical por cáncer de vejiga.

3.2. Selección de los individuos

3.2.1. Criterios de inclusión

- Portadores de carcinoma de vejiga.
- Operados entre enero del 2018 y enero del 2024.
- Pacientes con seguimiento en consulta externa de urología.
- Antecedente de resección transuretral de vejiga con biopsia positiva por malignidad.
- Pacientes con estudios de extensión tumoral prequirúrgico.

3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a cistectomía parcial.
- Pacientes sometidos a cistectomía por otras causas no oncológicas.
- Operados fuera del periodo de tiempo descrito.
- Pacientes que perdieron el seguimiento en consulta externa de urología.

3.2.3. Fuentes y recopilación de los datos

Posterior aprobación del tema de este proyecto de investigación por parte de la tutora, se formuló un instrumento para la recolección de datos. La información fue recopilada a partir de los expedientes digitales de los pacientes. El proceso incluyó la revisión de las historias clínicas para la obtención de los datos manteniéndose

bajo reserva la identidad de los participantes. A cada uno de los pacientes le fue atribuido un código para la tabulación y análisis de la información.

3.2.4. Procesamiento de datos

Luego del llenado del instrumento, los datos fueron ingresados en una hoja de Microsoft Excel para su análisis.

3.2.5. Análisis de datos

Para el análisis de datos, se estimaron las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas de grupo. Se investigó el sexo, la edad, el lugar de residencia (si se encontraba en la GAM o no), comorbilidades como el hábito tabáquico, la DM, la HTA. Además, se investigó el número de resecciones y la histología de cada una de ella; si recibieron tratamiento intravesical (inmunoterapia o quimioterapia intravesical), el estadio clínico prequirúrgico y si recibieron o no neoadyuvancia. También, se indagó el número de años transcurridos entre el primer diagnóstico de enfermedad urotelial y la cistectomía. Se recolectó también información respecto a la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de la cistectomía, el número de ganglios positivos y el margen quirúrgico. Seguidamente, se recabó información sobre las complicaciones postquirúrgicas y el tipo. Finalmente, se extrajo información respecto a la progresión oncológica de la enfermedad y las manifestaciones de enfermedad metastásica, con lo que se determinó la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

4. Capítulo IV. Análisis de resultados

4.1. Análisis del sexo de los pacientes sometidos a cistectomía radical

Un total de siete pacientes fueron evaluados, de los cuales el 100% correspondió a hombres. Esto corresponde bien con la literatura, la cual indica que efectivamente el cáncer de vejiga es más prevalente en la población masculina; además, el cáncer

de vejiga en las mujeres se suele diagnosticar en un estadio más avanzado, a veces tan avanzado que no la hace candidata a manejo quirúrgico.

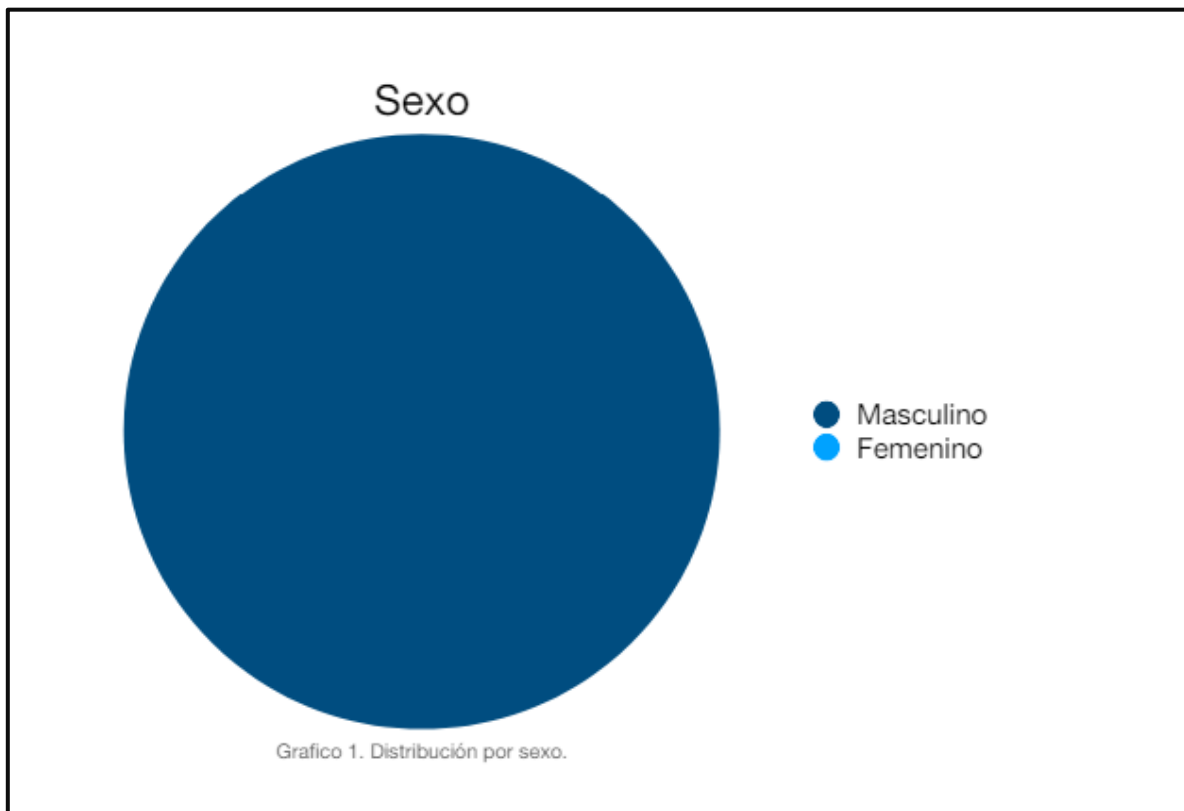


Tabla 1. Gráfico de la distribución por sexo de los pacientes sometidos a cistectomía radical.

4.2. Análisis de la edad de los pacientes sometidos a cistectomía radical

La mayoría de los pacientes sometidos a una cistectomía radical entre enero del 2018 y enero del 2024 eran mayores de 65 años. La edad de las gráficas corresponde a la edad al momento de la cistectomía. Los datos son consistentes con la información revisada en la literatura que nos indica que efectivamente la mayor incidencia de cáncer de vejiga es en pacientes mayores de 60 años y por ende la cistectomía sobreviene unos meses-años más tarde del momento del diagnóstico.

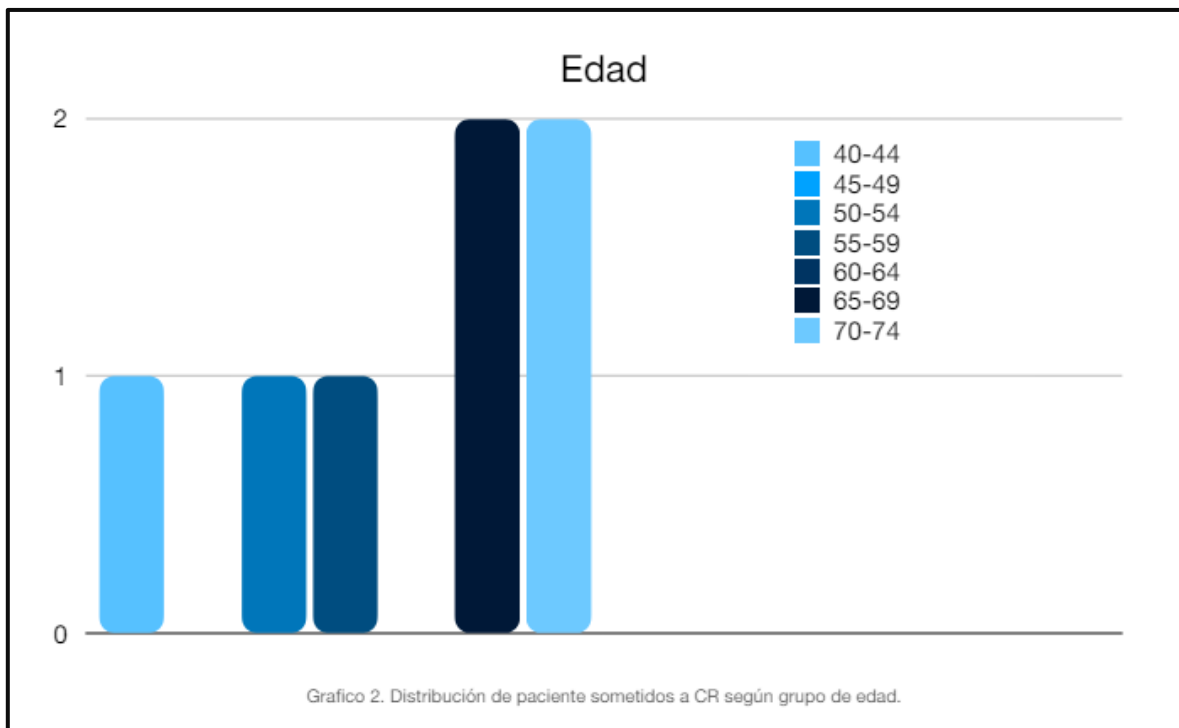


Tabla 2. Gráfico de la distribución por edad de los pacientes sometidos a cistectomía radical.

4.3. Análisis de lugar de residencia de los pacientes sometidos a cistectomía radical.

El lugar de residencia juega un papel relevante en varios aspectos. En primer lugar, el acceso a los servicios de salud especializados es un tanto más limitado para los pacientes que no habitan en la GAM. Respecto a los pacientes residentes fuera de la GAM; se rescata dos eventos que podrían tener explicación con el acceso a los servicios más especializados, uno de los pacientes residentes fuera de la GAM que consultó al servicio de emergencias por hematuria fue llevado a sala de operaciones para control del sangrado, pero la cirugía no fue llevada a cabo por vía endoscópica para un control hemostático y toma de biopsia; sino que el abordaje fue realizado de forma abierta sin tener de previo a diagnóstico histológico del tumor de vejiga responsable de la hematuria. Con ellos, se altera la evolución oncológica del caso, ya que ocurre diseminación perivesical del tumor. Por otro lado, los pacientes de regiones más alejadas suelen plantearse otras opciones alternativas de tratamiento,

con lo cual se retrasa el inicio del tratamiento, ya sea de neoyuvancia o quirúrgico; ese fue el caso de uno de los participantes que, con el diagnóstico de enfermedad urotelial de alto riesgo y una masa irresecable, optó por medicina alternativa.

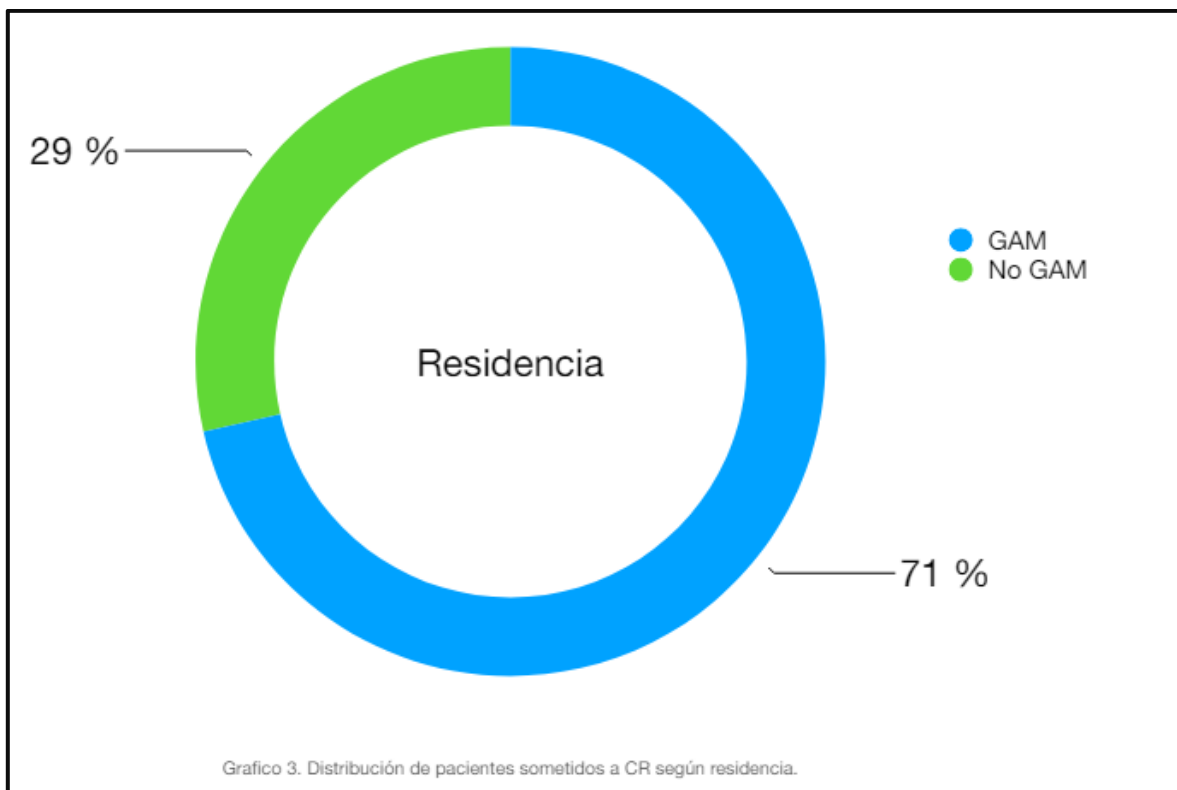


Tabla 3. Gráfico de la distribución por lugar de residencia de los pacientes sometidos a cistectomía radical.

4.4. Análisis de las comorbilidades de los pacientes sometidos a cistectomía radical.

Dentro de las comorbilidades analizadas están el hábito tabáquico, la DM y la HTA. De estos tres, únicamente, el tabaquismo es un factor de riesgo bien definido, sin embargo, la DM2 y la hipertensión son patologías a tomar en cuenta durante el seguimiento pre y post quirúrgico de estos pacientes. En primer lugar, la DM2 mal controlada en el contexto de un paciente a quien se le realiza una cistectomía puede significar mayor riesgo de complicaciones infecciosas, anestésicas y complicaciones en relación a las anastomosis. Por otro lado, la hipertensión puede suponer mayores riesgos anestésicos y riesgo de deterioro renal. Efectivamente, la

mayoría de los pacientes sometidos a cistectomía habían sido tabaquistas activos. En cuanto mejor controladas estén las patologías crónicas del paciente para el momento de la cistectomía mejor probabilidad de tener complicaciones postquirúrgicas.

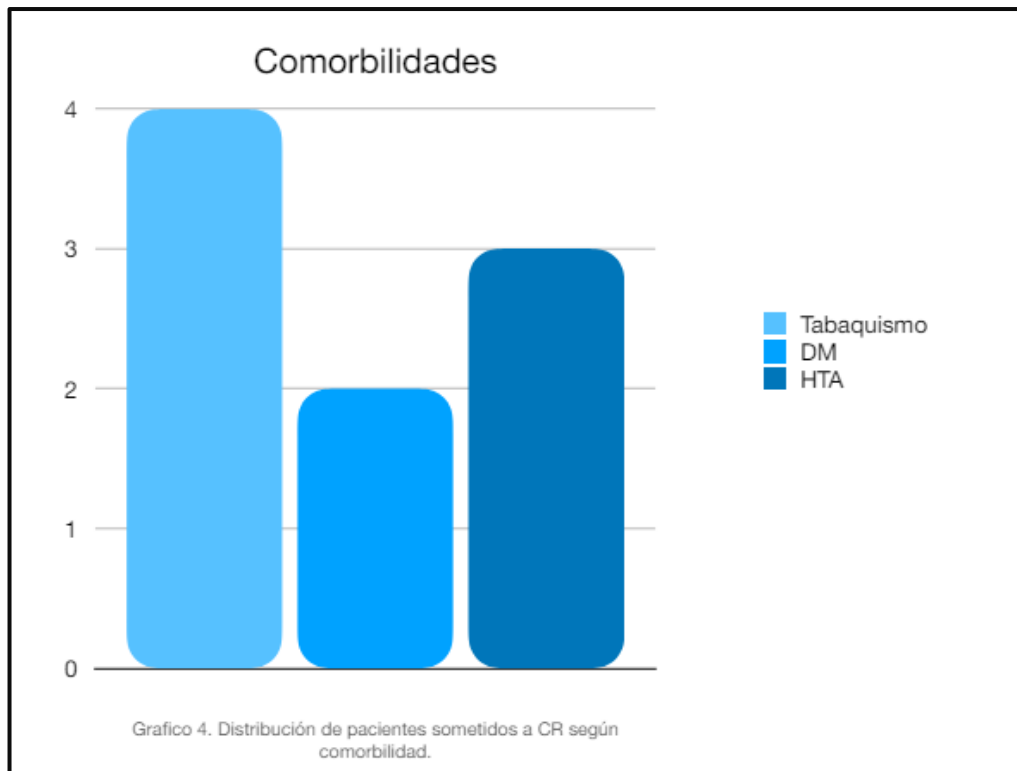


Tabla 4. Gráfico de las comorbilidades de los pacientes sometidos a cistectomía radical.

4.5. Análisis de las características histológicas de la primera resección de vejiga

De los pacientes sometidos a cistectomías radicales únicamente uno de ellos debutó con una enfermedad urotelial músculo invasora. Esto ejemplifica el concepto de progresión de la enfermedad urotelial. La enfermedad urotelial tiene una misma genética y la tendencia va a ser siempre a progresar hacia la invasión. De los pacientes a los cuales se les realiza una cistectomía por carcinoma urotelial, el mejor pronóstico lo tienen los pacientes que debutan con una enfermedad T2 y en quienes, por lo tanto, se realiza una cistectomía poco tiempo después. Es probable que el principal determinante aquí sea el tiempo. Muchas veces el reporte de una

enfermedad T1 y particularmente, Ta deja a los especialistas en urología tranquilos y confiados en que la resección ha sido curativa. De ahí la importancia de realizar una re-RTU. Todos los pacientes con enfermedad de alto grado o con lesiones de más de 3 cm deben ser reevaluados histológicamente para confirmar que no se trata de una enfermedad músculo invasora.

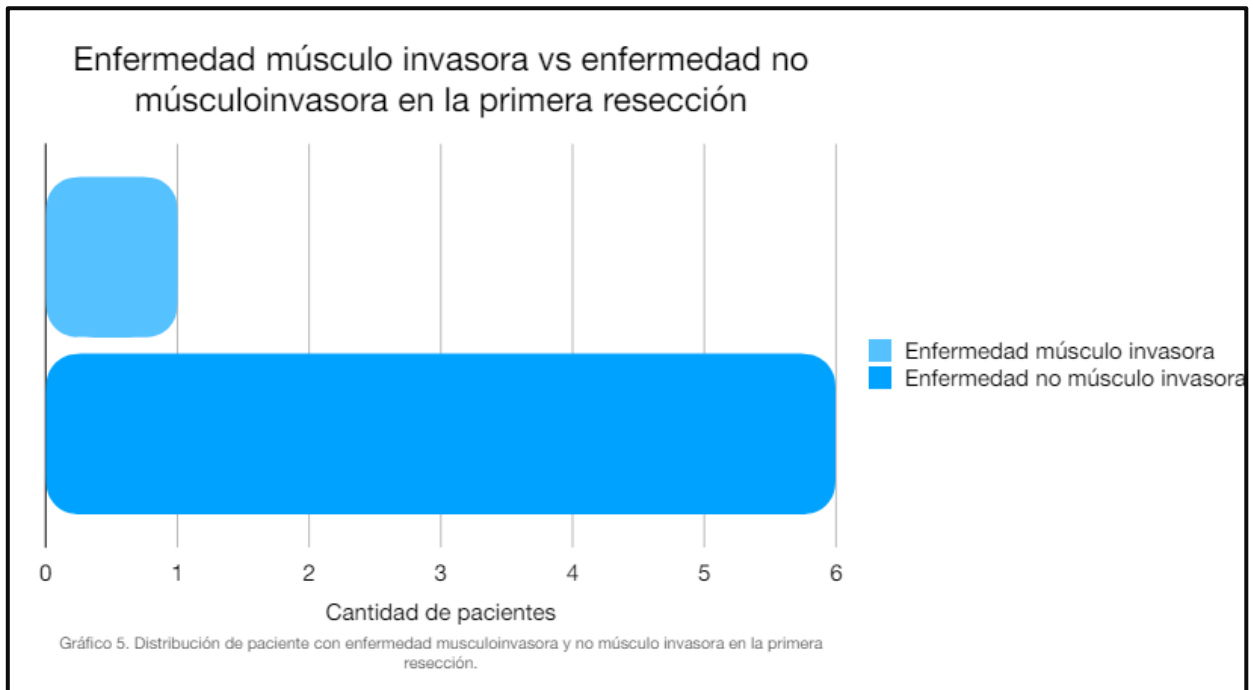


Tabla 5. Gráfico de las características histológicas de la primera RTU de vejiga.

Cabe resaltar que el único paciente que debutó con una enfermedad urotelial con compromiso del músculo detrusor es el que ha tenido la mayor sobrevida global y la mayor sobrevida libre de progresión. Efectivamente, solo necesitó de una resección para tomar la decisión de realizar la cistectomía.

4.6. Análisis de la cantidad de resecciones previo a la cistectomía radical

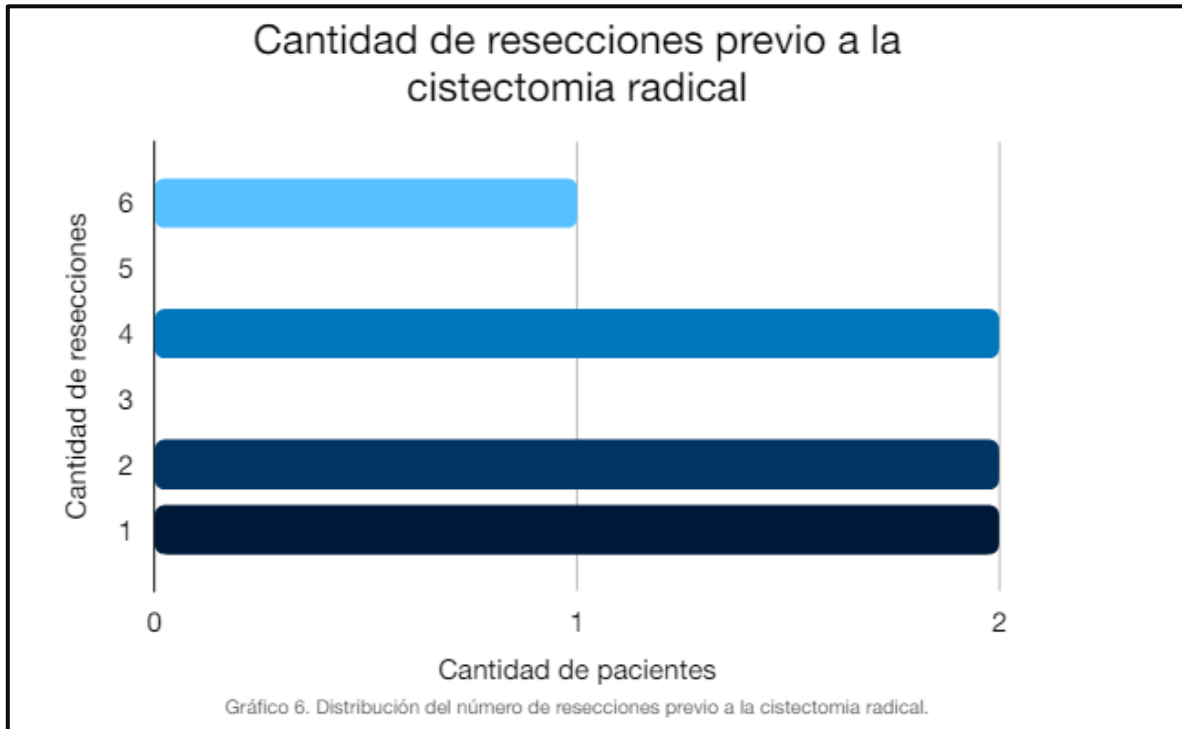


Tabla 6. Gráfico del número de resecciones antes de haber sido sometidos a una cistectomía radical

En únicamente, un paciente, se tomó la decisión de realizar una cistectomía con enfermedad músculo-invasora T2; el resto de los pacientes tenían una histología prequirúrgica T1 o Ta.

4.7. Análisis de la distribución de los pacientes que recibieron terapia intravesical

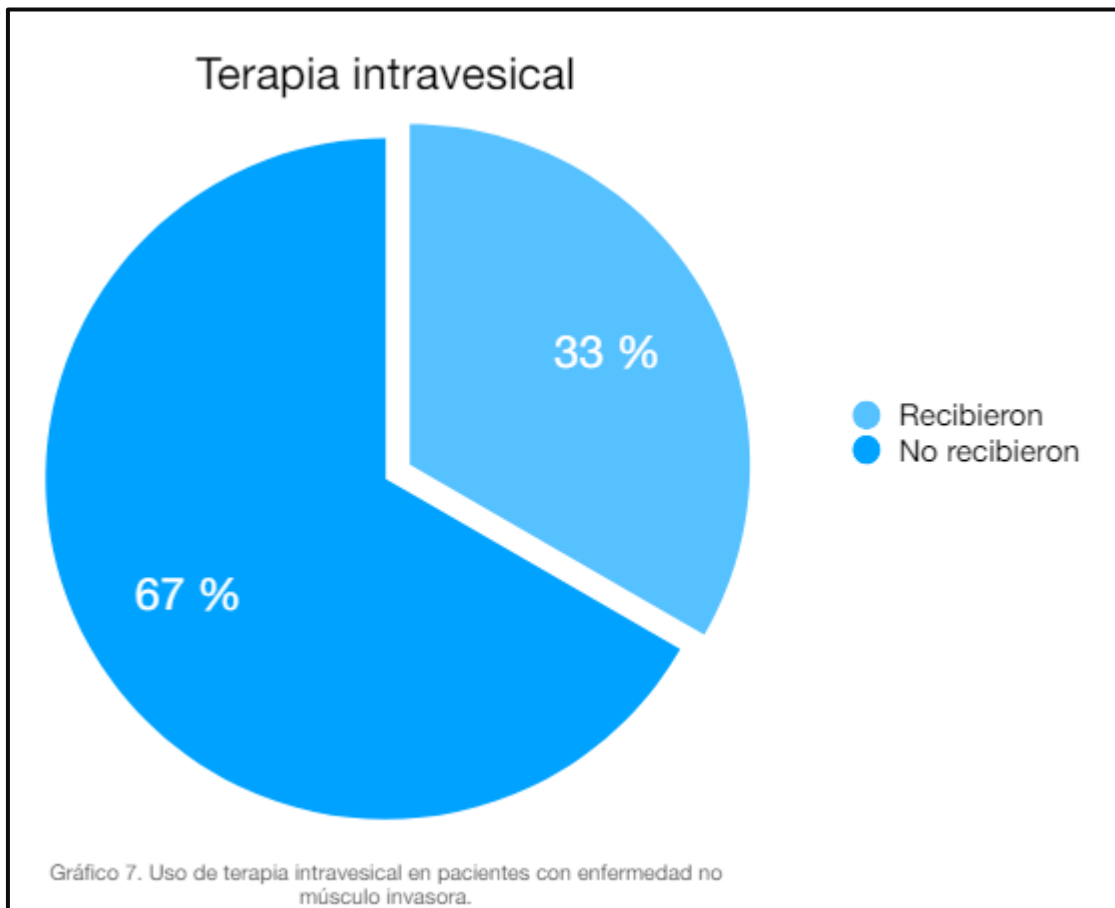


Tabla 7. Gráfico de la distribución de los pacientes que recibieron terapia intravesical

La mayoría de los pacientes a los cuales se les realizó una cistectomía se operaron con una biopsia de RTU que describía enfermedad confinada a la lámina propia, muchos de ellos incluso con más de dos resecciones; sin embargo, llama la atención que la minoría de los pacientes recibió algún tipo de terapia intravesical antes de progresar.

4.8. Análisis del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad urotelial y la cistectomía radical

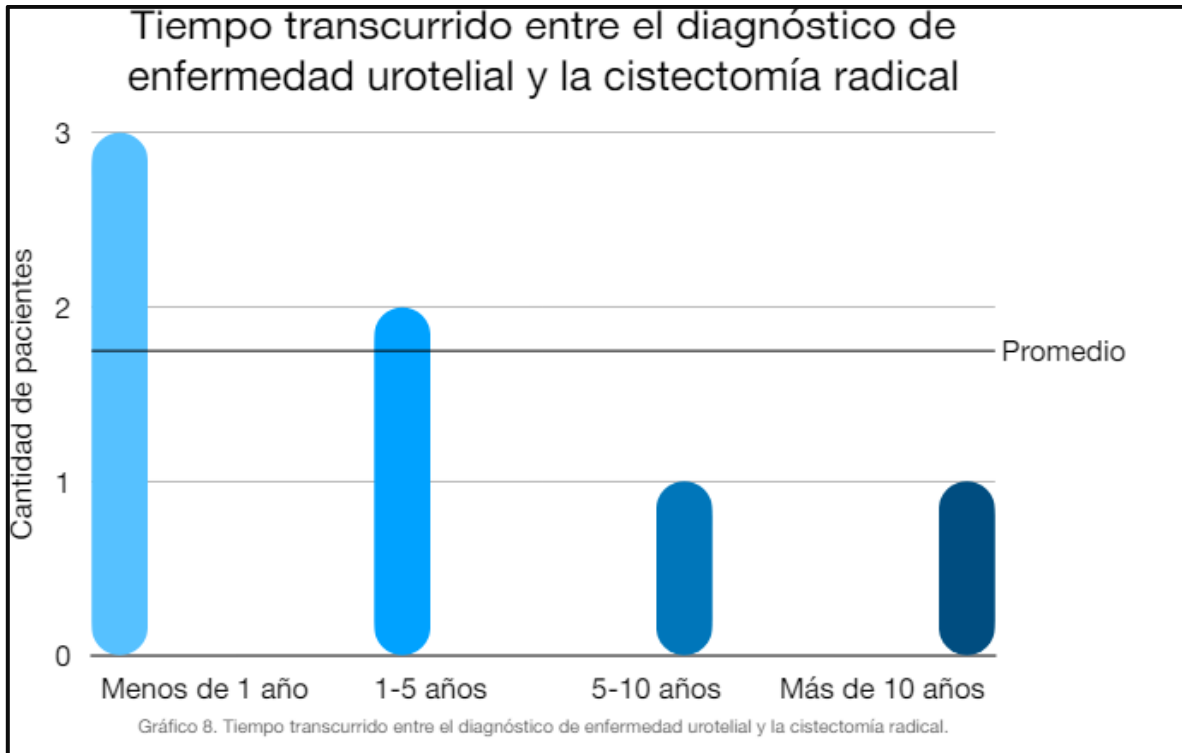


Tabla 8. Gráfico del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad urotelial y la cistectomía radical.

Dado que la mayoría de los pacientes tenía documentado una enfermedad no músculo invasora existió un marcado retraso en la decisión de llevar a cabo la cistectomía. 3 pacientes esperaron menos de 1 año; sin embargo, 4 pacientes esperaron más de 1 año; incluso uno de ellos más de 10 años.

4.9. Análisis comparativo de la histología reportada en la RTU de vejiga, el estadio clínico-radiológico prequirúrgico y el estadio patológico postquirúrgico

Paciente	RTU-vejiga	c.TNM	p.TNM
1	TaG2	T1N0M0	T1N0MX
2	T1G3	T4aN3M0 *	T1N0MX
3	T1G3	T2N2M0	T2bN2MX
4	T1G3	T3N0M0 *	T3N1MX + Cis
5	Adenocarcinoma tipo intestinal	T3N0M0	T0
6	T2	T3N0M0 *	T2N0MX
7	T1G2	T3N0M0 *	T2N0MX

Tabla 2. Tabla comparativa de hallazgos histológicos, radiológicos y patológicos.

* Pacientes que recibieron neoadyuvancia.

Tabla 9. Tabla comparativa de la histología reportada en la RTU de vejiga, el estadio clínico-radiológico prequirúrgico y el estadio patológico postquirúrgico.

Llama la atención la enorme discrepancia existente entre lo reportado en la anatomía patológica de las muestras de RTU de vejiga, entre lo evidenciado radiológicamente y lo reportado en la pieza definitiva de la cistectomía radical.

Las discrepancias son peligrosas en todos los aspectos. En ninguno de los casos de paciente operados de cistectomías radicales entre enero del 2018 y enero del 2024 existió congruencia entre la histología de la resección endoscópica, los hallazgos en imágenes de TC y la descripción patológica de la pieza definitiva.

En algunos casos, la discrepancia fue tan grande como en el caso del paciente 2; en quien se reportó un T1G3 y por imágenes se describió una enfermedad T4N3M0, al hacer la cistectomía se reportó T1N0. Otro ejemplo en el sentido contrario lo

constituye el paciente 4; en quien se reportó un tumor T1G3, por TC parecía tratarse de un T3N0M0 y la pieza definitiva reportó un T3 N1 (1/11 ganglios positivos del lado derecho; 0/9 del lado izquierdo), con focos de Cis.

4.10. Análisis de la evolución de los pacientes sometidos a cistectomía radical desde la cirugía, evidencia de progresión y fallecimiento

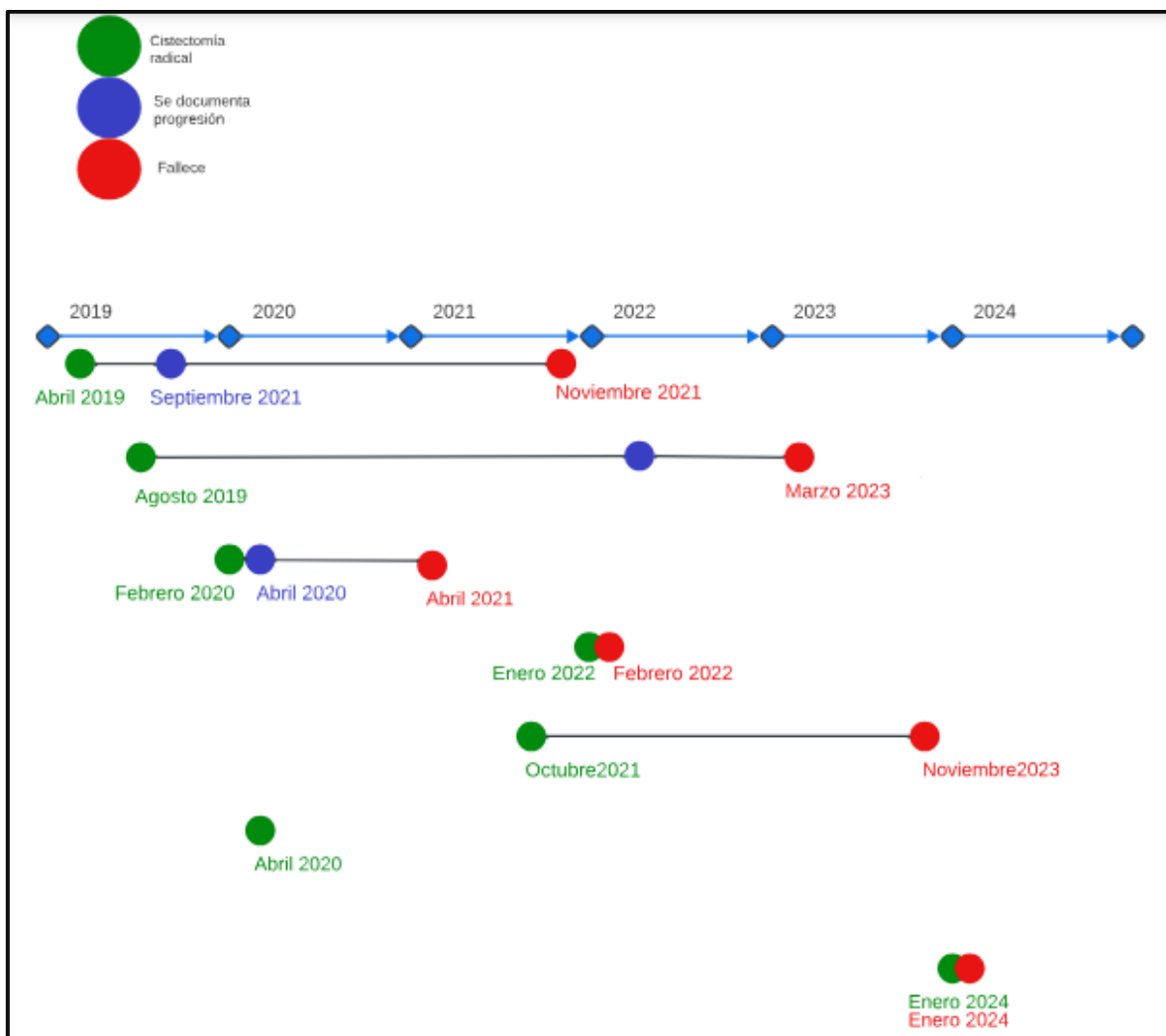


Tabla 10. Evolución de los pacientes sometidos a cistectomía radical desde la cirugía, evidencia de progresión y fallecimiento

Esta tabla constituye una reconstrucción gráfica de la evolución de los pacientes sometidos a cistectomías radicales. El punto inicial, en verde, corresponde al momento de la cistectomía radical, el punto azul corresponde al momento en que

se documenta la progresión de la enfermedad oncológica y finalmente, el punto rojo corresponde al momento del fallecimiento. Únicamente un paciente continúa actualmente en vida y sin evidencia de progresión radiológica de la enfermedad. El tiempo de fallecimiento ha sido variable, algunos pacientes no han sobrevivido al internamiento, con sobrevividas menores a 30 días; en otros se ha documentado la progresión hasta 3 años después de la cistectomía.

4.11. Análisis de las complicaciones quirúrgicas tempranas de los pacientes sometidos a cistectomía

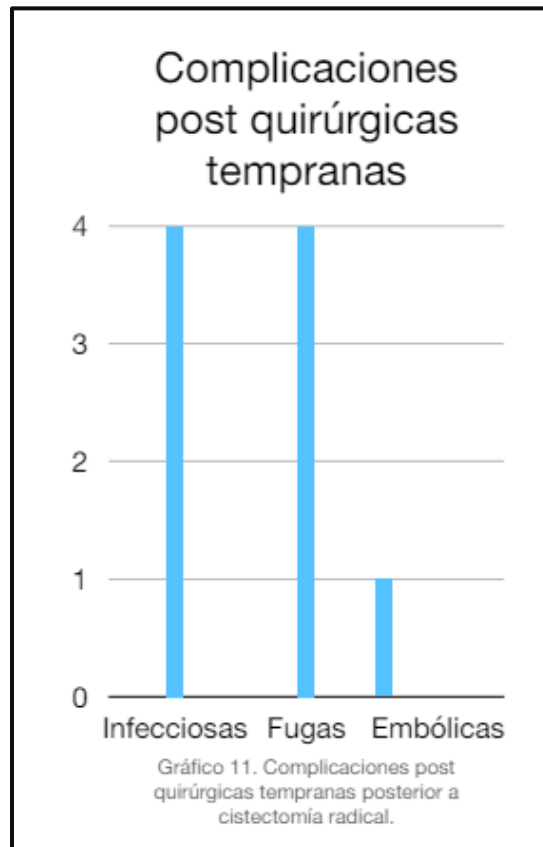


Tabla 11. Complicaciones quirúrgicas tempranas de los pacientes sometidos a cistectomía.

Las complicaciones más comúnmente evidenciadas fueron las infecciosas, representadas por complicaciones infecciosas sistémicas y localizadas. Dentro de las sistémicas ocurrió dos bacteremias, infecciones respiratorias, infecciones

intestinales e infecciones de herida quirúrgica. El siguiente grupo de complicaciones presentes fueron las fugas; tanto intestinales como urinarias. Estas fueron las principales responsables de las reintervenciones. Y finalmente un paciente tuvo una complicación embólica representada por una trombosis venosa profunda.

5. Capítulo 5. Conclusiones

1. Existe una alta discrepancia entre la descripción anatomopatológica de la muestra de la RTU de vejiga, la descripción tomográfica de enfermedad localmente avanzada y los hallazgos anatomopatológicos de la muestra definitiva de la pieza quirúrgica de la cistectomía radical y la linfadenectomía
2. Los pacientes con menores retrasos en el diagnóstico y con menores discrepancias clínico-patológicas fueron quienes tuvieron mejores resultados oncológicos y de sobrevida.
3. La re RTU es crucial para saber ante qué tipo de tumor urotelial se está y cerciorarse de la categoría de riesgo y con ello tomar las mejores decisiones respecto al tratamiento y al seguimiento.
4. El cáncer de vejiga requiere un seguimiento muy estrecho, de tener presente la posibilidad de estar frente a una progresión una sospecha de progresión.

Bibliografía

1. Isharwal S. 20 - Tumors of the bladder. Campbell and Walsh, 12ed edition, 2021
2. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024;
3. Gontero P, Birtle A, Compérat E, Escrig JLD, Liedberg F, Mariappan P, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). INVASIVE Bladder CANCER. 2024;
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. enero de 2023;73(1):17-48.
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol. febrero de 2013;63(2):234-41.
6. Barletta F, Tappero S, Panunzio A, Incesu RB, Cano Garcia C, Piccinelli ML, et al. Conditional survival after radical cystectomy for non-metastatic muscle-invasive squamous cell carcinoma of the urinary bladder: A population-based analysis. Urol Oncol Semin Orig Investig. marzo de 2023;41(3):147.e1-147.e6.
7. Poniatowski LH. 1 - Evaluation of the urologic patient: History, physical examination, laboratory tests, imaging, and hematuria workup.
8. Dash A. 29 - Evaluation and management of advanced renal cell carcinoma and upper tract urothelial tumors. Campbell and Walsh, 12ed edition, 2021
9. Ye H. Urethral urothelial carcinoma associated with bladder urothelial carcinoma. En: Uropathology [Internet]. Elsevier; 2023 [citado 31 de mayo de 2024]. p. 584-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323653954002773>
10. Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Montironi R, Bostwick DG. Neoplasms of the Urinary Bladder. En: Urologic Surgical Pathology [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 31 de mayo de 2024]. p. 230-321.e19. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323549417000062>
11. Flaig TW, Spiess PE, Abern M, Agarwal N, Bangs R, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. mayo de 2024;22(4):216-25.
12. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO GUIDELINE (2017; Amended 2020, 2024). J Urol. 25 de abril de 2024;10.1097/JU.0000000000003981.

13. Guzzo TJ. 137 - Management of Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. Campbell and Walsh, 12ed edition, 2021
14. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 3 de junio de 2021;384(22):2102-14.
15. Koshkin VS, Grivas P. Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. junio de 2018;20(6):48.
16. Ranganathan S, Riveros C, Xu J, Hu S, Geng M, Huang E, et al. Chemotherapy, immunotherapy, or combination first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: A large real-world experience. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. mayo de 2024;S1078143924004289.
17. Gartrell BA, He T, Sharma J, Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. diciembre de 2017;35(12):678-86.
18. Raggi D, Necchi A, Giannatempo P. Nivolumab and its use in the Second-Line Treatment of Metastatic Urothelial Cancer. *Future Oncol*. 30 de noviembre de 2018;14(26):2683-90.
19. Tregunna R. Combination treatment in advanced urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. julio de 2021;18(7):383-383.
20. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, Lajkosz K, Kuk C, Miranda G, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol*. junio de 2023;24(6):669-81.
21. WijkstrÖM, Norming, Lagerkvist, Nilsson, NÄslund, Wiklund. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol*. mayo de 1998;81(5):686-91.
22. Wintner A. 139 - Use of Intestinal Segments in Urinary Diversion. Campbell and Walsh, 12ed edition, 2021