



Ministerio de
Salud

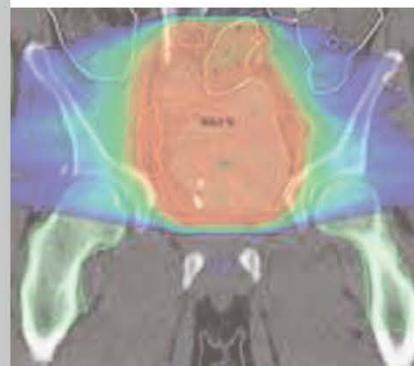
Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

Cáncer Vesical

en personas de 15 años y más

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. "Guía Clínica Cáncer Vesical en personas de 15 años y más". Santiago: Minsal, 2013
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
difusión y capacitación. Prohibida su venta.

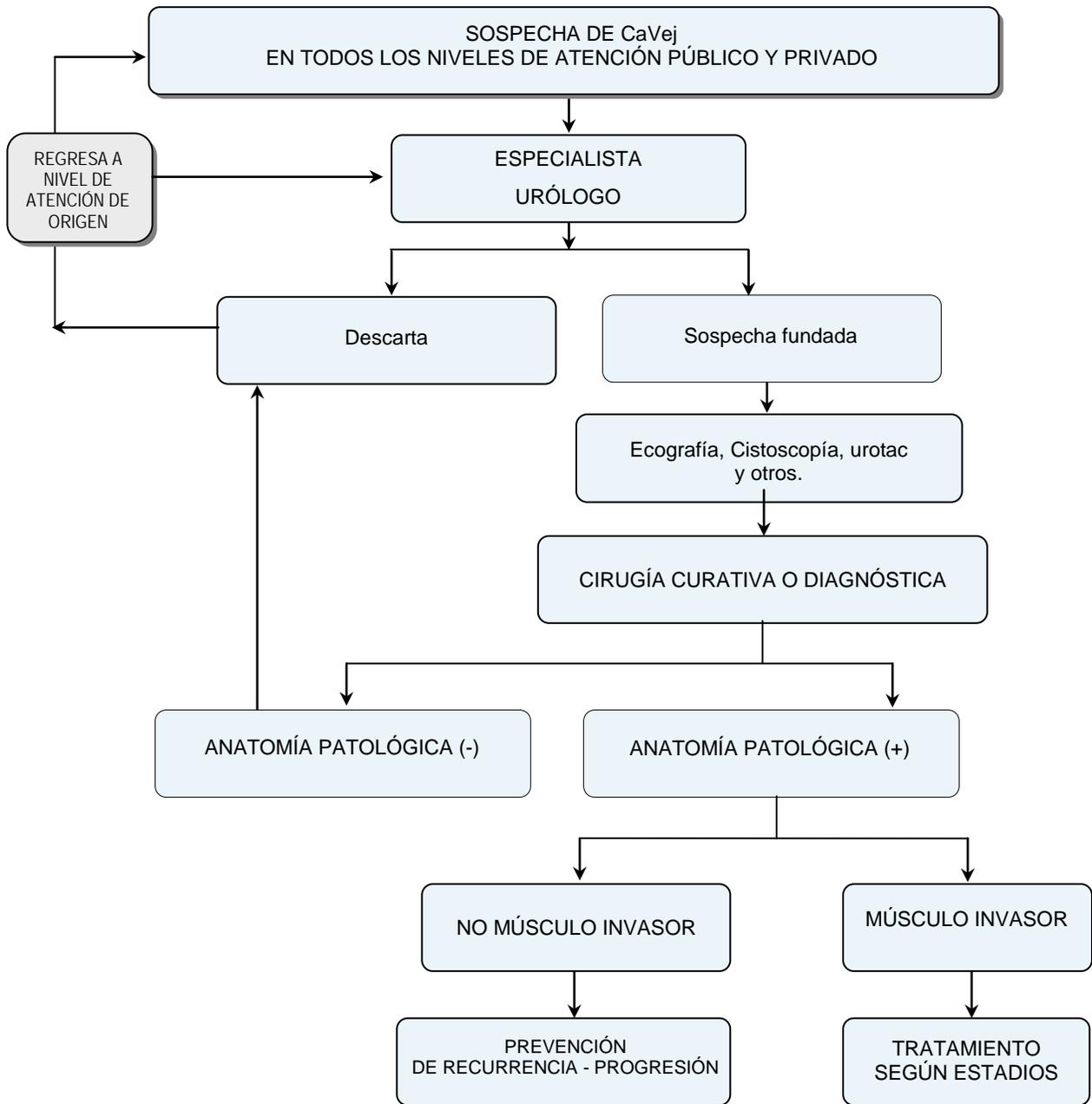
ISBN

1ª edición y publicación: 2013

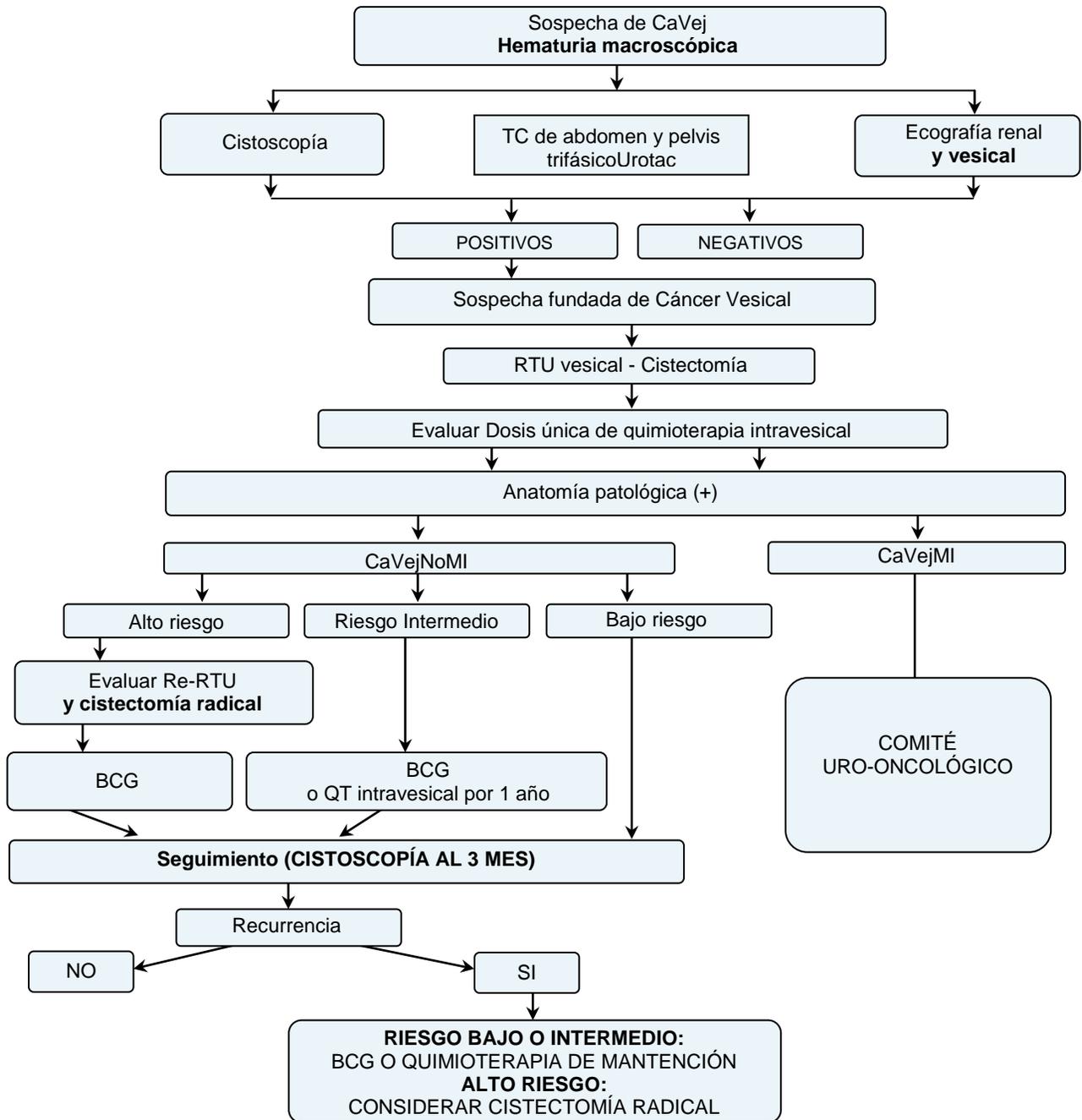
ÍNDICE

Flujograma del Proceso Clínico Cáncer de Vejiga (CaVej).....	4
Flujograma del Proceso Clínico del Paciente con Cáncer de Vejiga CaVej.....	5
Recomendaciones Claves.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Definición, descripción y epidemiología del problema de salud.....	9
1.2. Alcance de la guía.....	14
1.3. Declaración de intención.....	14
2. OBJETIVOS.....	15
3. RECOMENDACIONES.....	16
3.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica.....	17
3.2. Confirmación diagnóstica y Estadificación.....	19
3.3. Tratamiento.....	22
3.3.1. El tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasor CaVejNoMI tiene como objetivos:.....	22
3.4. Seguimiento y rehabilitación.....	28
3.3.2. El tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasor CaVejMI tiene como objetivos:.....	29
3.4.2. SEGUIMIENTO.....	35
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA.....	37
4.1. Evaluación del cumplimiento de la guía.....	37
5. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	39
5.1. Grupo de trabajo.....	39
5.2. Declaración de conflictos de interés.....	42
5.3. Revisión sistemática de la literatura.....	42
5.4. Formulación de las recomendaciones.....	43
5.5. Validación de la guía.....	43
5.6. Vigencia y actualización de la guía.....	43
ANEXO 1. Abreviaturas.....	44
ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación.....	45
ANEXO 3. Criterios de Clasificación WHO, 2004.....	46

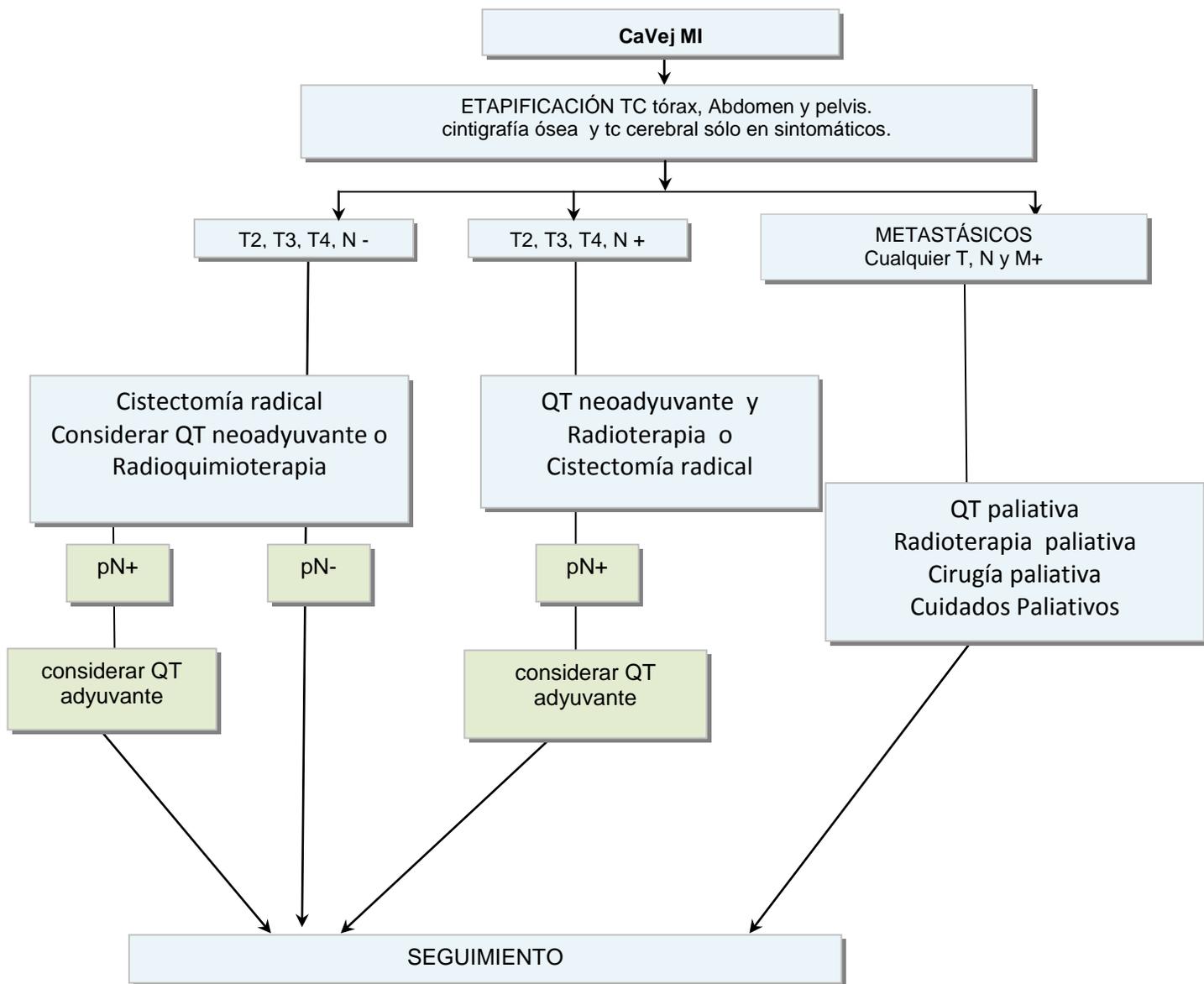
ANEXO 4. Anatomía Patológica.....	47
ANEXO 5. Medidas usadas para calcular índice de recurrencia y progresión.....	52
REFERENCIAS.....	53



Flujograma del Proceso Clínico del Paciente con Cáncer de Vejiga CaVej



Seguimiento



Recomendaciones Claves

El hábito tabáquico debe ser desincentivado ya que aumenta el riesgo de un cáncer vesical. **Grado de Recomendación B.**

En pacientes con antecedentes de tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia pelviana debe tenerse en consideración un riesgo aumentado de cáncer vesical. **Grado de Recomendación B.**

No existen estrategias de tamizaje costo efectivas para el cáncer vesical. **Grado de Recomendación C.**

El estudio mínimo de la hematuria macroscópica debe incluir una cistoscopia y, ecografía renal y también uroTac. **Grado de Recomendación B.**

Durante una RTU una biopsia separada de la zona profunda del tumor ayuda en la adecuada estadificación. **Grado de Recomendación C.**

No es necesario efectuar biopsias aleatorias de la vejiga a todos los pacientes. **Grado de Recomendación C.**

La re-RTU debe ser considerada para pacientes con CaVej no músculo invasor de alto riesgo. **Grado de Recomendación C.**

La cistectomía radical es la cirugía recomendada para CaVej músculo invasor previo estudio por imágenes y de laboratorio en pacientes seleccionados. **Grado de Recomendación B.**

En pacientes seleccionados CaVej músculo invasor con resultados de imágenes y de laboratorio deben ser evaluados en comité uro oncológico para determinar estadificación, tratamiento y secuencia del mismo. **Grado de Recomendación B.**

Los pacientes con cáncer vesical no músculo invasor considerados de bajo riesgo o intermedio deben recibir una dosis única de quimioterapia intravesical inmediatamente después de la cirugía para reducir el riesgo de **recurrencia**. **Grado de Recomendación C.**

Los pacientes de alto riesgo de recurrencia y o progresión deben recibir BCG intravesical por 6 dosis y luego mantención al menos por 2 años. **Grado de Recomendación C.**

El seguimiento de los pacientes debe ajustarse a los factores de riesgo de recurrencia. **Grado de Recomendación B.**

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición, descripción y epidemiología del problema de salud

Definición

Corresponde a un tumor maligno cuyo origen está en la vejiga.

El carcinoma de células transicionales de vejiga (90-95% de las neoplasias vesicales) tiene una historia natural que oscila desde indolente a muy agresivo. Es un cáncer que afecta especialmente a la población que tiene factores de riesgo asociados.

Según Globocan¹ el cáncer de vejiga se ubica en el 11º lugar en incidencia.

En las regiones industrializadas, ocupa el 8º lugar y el 14º en las regiones menos desarrolladas. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres con una relación de (2:1). La tasa de incidencia se ha incrementado paulatinamente en todo el mundo durante los últimos años especialmente en los países industrializados. Cerca del 60% de los casos incidentes ocurre en los países desarrollados.

Estos cambios, probablemente, se relacionan con los efectos de los carcinógenos industriales y el tabaquismo como factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de vejiga.

Basados en Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile², durante el quinquenio 2003-2007 la tasa bruta de incidencia (TBI) para ambos sexos inicia su ascenso en el quinquenio 35-39 años en la región de Antofagasta.

En la Región de Los Ríos y la Provincia del BíoBío se ubica por sobre el 11º lugar.

Algo similar ocurre con la tasa ajustada de incidencia (TAI), la que se ubica para ambos sexos en el 5º lugar, pero con 20,6 en hombre y 11,3 en mujer, con relación H/M de 2,7:1. En la región de Antofagasta la incidencia de CaVej es mucho mayor que en el resto del país dado por la exposición crónica a Arsénico (3).

La incidencia ajustada para Chile con base a estos Registros Poblacionales se estima para el hombre en 5,1 (15ºlugar) y 2,2 en mujeres (20ºlugar), por 100 mil habitantes respectivamente.

¹ GOBOCAN, IARC 2008

² Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007, Unidad de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Estudios del Departamento de Epidemiología de la División de Planificación Sanitaria de la Subsecretaría de Salud Pública.

Año	Tumor maligno de la vejiga urinaria	
	Tasa*	
	Ajustada**	Observada
2000	2,2	2,0
2001	2,0	1,9
2002	2,0	2,0
2003	1,9	1,9
2004	2,0	2,1
2005	2,3	2,5
2006	2,0	2,2
2007	2,1	2,3
2008	2,0	2,3
2009	1,9	2,3
2010	2,2	2,7

* defunciones por 100.000 habitantes
** Tasa ajustada por edad a Población 2002
Fuente: DEIS-MINSAL

El cáncer de vejiga en Chile el año 2010 fue el causante de 488 defunciones distribuidas en 308 para hombres y 158 en mujeres.

Para el mismo año, presentó una tasa de mortalidad ajustada de 2,2 y observada de 2,7 por 100.000 habitantes.

La tasa ajustada de mortalidad se ha mantenido estable en el decenio 2000-2010.

Factores de riesgo:

Etiología multifactorial, confluencia de factores ambientales y moleculares endógenos³.

Tabaquismo

El tabaco es un factor de riesgo que causa entre el 50-65% de CaVej en el hombre y entre el 20 al 30% en la mujer⁴. Al suspender el consumo de tabaco el riesgo llega al basal aproximadamente 20-30 años después. Cerca del 50% de los CaVej son causados por el consumo de cigarrillos, con un periodo de latencia de 20-30 años. La intensidad del hábito (frecuencia, profundidad de la inhalación, cigarrillos sin filtro, todos ellos), se relaciona a un mayor riesgo (4).

Exposición laboral a químicos

La exposición laboral a químicos probablemente explica un 20% de los CaVej. Las Aminas aromáticas son las principales implicadas. Dado el uso frecuente de estas sustancias en la industria de la imprenta, del hierro, aluminio, pinturas, gas, cuero curtido de pieles, y en distintas tinturas los trabajadores expuestos a ellas, podrían manifestar un CAV hasta 20-30 años después⁵ (5).

Arsénico

En Chile la exposición a Arsénico en la Segunda Región (Antofagasta) se ha correlacionado a una alta incidencia de CaVej. A pesar de que actualmente el agua ya no contiene altas

³ European Association on Urology, Update 2009.

⁴ A. Stenzl (chairman), J.A. Witjes (vice-chairman), E. Compérat, N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk, T. Le Bret, M.J. Ribal, A. Sherif Guidelines on Bladder Cancer Muscle-invasive and Metastatic. European Association of Urology ,Update 2012.

⁵ European Association on Urology, Guidelines on Bladder Cancer, 2011.

concentraciones de arsénico, el mayor riesgo persiste presumiblemente por otras fuentes de contaminación (6).

Ciclofosfamida

La exposición a la ciclofosfamida -usada frecuentemente como quimioterapia en tumores linfoproliferativos y mieloproliferativos- aumenta el riesgo de CaVeJ en relación a la dosis (7).

Radioterapia

La radioterapia pelviana para tumores ginecológicos se ha relacionado a un aumento en el riesgo de CaVeJ, sobre todo si se asocia a quimioterapia (7).

Factores Genéticos

La pérdida del brazo largo del cromosoma 9 (9q) ocurre en prácticamente todos los cánceres vesicales, por lo cual éste es un evento precoz en el desarrollo del tumor. Más tardía está la pérdida de material genético en el brazo corto de los cromosomas 11 y 17, eventos que han sido relacionados con la progresión del tumor. El gen p53 se ubica en el brazo corto del cromosoma 17 (17p), cuya mutación es frecuente en tumores vesicales avanzados (8).

Historia Natural y Características generales

Al momento del diagnóstico entre el 60% y el 70% de los tumores son no músculo invasor (Tis - Ta - T1), es decir no sobrepasan en su infiltración la lámina propia. Su pronóstico en general es bueno, sin embargo tienen una alta tasa de recidiva. Tumores vesicales Ta - T1, seguidos post-RTU por un mínimo de 20 años, tienen una tasa de recurrencia de aproximadamente un 80%.⁽⁹⁾ La probabilidad de que un tumor Ta-T1 de alto grado esté subetapificado y sea músculo invasor es cercana al 10%⁴.

La probabilidad de progresión (hacerse invasores o desarrollar metástasis) es mayor en tumores que infiltran la lámina propia (20%-45%) que en los confinados a la mucosa.

El compromiso ganglionar depende de la profundidad del tumor. Los tumores no músculo invasor rara vez tienen compromiso ganglionar regional al momento de la presentación (<5% en tumores T0-T1, vs. 35%-64% en T2-T4 ó músculo invasor).

Casi todas las neoplasias vesicales afectan a las paredes laterales o posteriores de la vejiga y al

^{6 4} European Association on Urology, Guidelines on Bladder Cancer, 2011.

trígono.

En cuanto a la diferenciación histológica, el 60–80% son de bajo grado y el 20–40% son de alto grado o CIS.

El CIS (carcinoma in situ) es una entidad que a pesar de iniciarse como no músculo invasor tiene un pronóstico completamente distinto. En pacientes con respuesta completa a BCG, el riesgo de progresión a 5 años es de un 20%. En pacientes sin respuesta a BCG, el riesgo de progresión es de 95% (10).

Clasificación Histológica tumores vesicales (WHO, 2004)

UROTHELIAL TUMOURS	NEUROENDOCRINE TUMOURS
Infiltrating urothelial carcinoma	Small cell carcinoma
with squamous differentiation	Carcinoid
with glandular differentiation	Paraganglioma
with trophoblastic differentiation	
Nested	MELANOCYTIC TUMOURS
Microcystic	Malignant melanoma
Micropapillary	Nevus
Lymphoepithelioma-like	
Lymphoma-like	MESENCHYMAL TUMOURS
Plasmacytoid	Rhabdomyosarcoma
Sarcomatoid	Leiomyosarcoma
Giant cell	Angiosarcoma
Undifferentiated	Osteosarcoma
Non-invasive urothelial neoplasias	Malignant fibrous histiocytoma
Urothelial carcinoma in situ	Leiomyoma
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade	Haemangioma
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade	Other
Non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TUMOURS
Urothelial papilloma	Lymphoma
Inverted urothelial papilloma	Plasmacytoma
SQUAMOUS NEOPLASMS	MISCELLANEOUS TUMOURS
Squamous cell carcinoma	Carcinoma of Skene, Cowper and Littre glands
Verrucous carcinoma	Metastatic tumours and tumours extending from other organs
Squamous cell papilloma	
GLANDULAR NEOPLASMS	

Adenocarcinoma	
Enteric	
Mucinous	
Signet-ring cell	
Clear cell	
Villous adenoma	

Bladder cancer stage at diagnosis

Clinical stage	Classification	Description	Proportion of new cases
Lower-risk superficial cancer	pTa G1 or G2	Non-invasive tumours	45%
	pT1 G1 pT1 G2	Low-grade invasive tumours, no muscle invasion; G2 tumours are more likely to progress than G1	
High-risk superficial cancer	pTa G3 or pT1 G3	High-grade tumours, no muscle invasion; likely to recur and progress	23%
Muscle invasive	pT2	Tumour in muscular wall of bladder	18%
Locally advanced	pT3	Tumour in perivesical fat	9%
	pT4	Tumour in pelvic organs	5%
Metastatic	M	Tumour in distant tissues such as bones	

[Factores pronósticos \(11\)](#)

La progresión y la recurrencia CaVej dependen de su categorización en **alto grado o bajo grado de diferenciación**.

Probabilidad de Recurrencia y Progresión Cáncer de Vejiga

Estadio	Probabilidad de recurrencia a 5 años	Probabilidad de progresión a músculo invasor
Ta, bajo grado	50%	Mínima
Ta, alto grado	60%	Moderado
T1, bajo grado (raro)	50%	Moderado
T1, alto grado	50 - 70%	Moderado - Alto
Tis	50 - 90%	Alto

- Grado de diferenciación histológica del tumor El factor pronóstico más importante para la recurrencia y progresión en los tumores superficiales. Los tumores de alto grado tienen un riesgo de recurrencia del 60%.

- Grado de profundidad o estadio (T). Es un factor importante ya que la invasión de la lámina propia se correlaciona con recurrencia y la posibilidad de progresión.
- Tamaño de la lesión. En general los tumores de más de 3 cms. de diámetro tienen peor pronóstico.
- Multicentricidad. Las lesiones múltiples tienen mayor riesgo de recidiva.
- Configuración morfológica: Tumores papilares son generalmente de buen pronóstico.
- Carcinoma in situ asociado: Con alto potencial de invasión, es considerado por muchos autores el factor más relevante para la progresión a enfermedad invasora.
- Infiltración vascular: La infiltración de los pequeños vasos sanguíneos o linfáticos se relaciona con la infiltración de los ganglios linfáticos, por lo que parece ser un factor pronóstico en cuanto a supervivencia.

1.2. Alcance de la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable sólo a pacientes con Cáncer vesical Superficial (sin compromiso de la capa muscular de la vejiga) de células transicionales. Por lo tanto:

- No aplica a pacientes con otro tipo de tumores vesicales.
- No incluye recomendaciones para el estudio y tratamiento de pacientes con Cáncer Vesical Invasor o Profundo.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Profesionales Médicos: Médicos generales, Médicos de Servicios de Urgencia, Urólogos, Patólogos, Radiólogos, Oncólogos médicos Radioterapeutas.

Equipo multidisciplinario involucrado en el manejo de pacientes con cáncer vesical.

Directivos y Gestores de salud.

1.3. Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que

la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con cáncer de vejiga (**CaVej**), cuyos objetivos son contribuir a:

- Favorecer el manejo estandarizado del cáncer de vejiga.
- Reducir la tasa de recurrencia del Cáncer Vesical no músculo invasor.
- Disminuir las complicaciones por este cáncer.
- Aumentar la sobrevida libre de recurrencia (SLR) actual, considerando como línea base la conocida al año 2008.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas en tratamiento y las tratadas.
- Aportar en reducir la mortalidad por causa país, ajustada por sexo considerando como línea base el año 2008.

3. RECOMENDACIONES

Preguntas abordadas en la guía:

- ¿Es factible la prevención primaria del cáncer de vejiga?
- ¿Cuándo sospechar cáncer de vejiga?
- ¿Es distinguible el cáncer de vejiga de otros cánceres urológicos?
- ¿Para la situación país, existe algún método de tamizaje factible?
- ¿Qué estudios de imágenes están indicados y en qué situaciones?
- ¿Cuáles son las mejores estrategias terapéuticas quirúrgicas?
- ¿Cómo reducir la recidiva?

3.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

Síntesis de evidencia

Factores de Riesgo (su importancia ya se ha mencionado)

- El tabaco.
- Exposición laboral a químicos: aminas aromáticas, tinturas, imprenta, cueros, goma.
- Exposición a Ciclofosfamida.
- Exposición a radioterapia pélvica.
- Exposición a Arsénico.

NIVEL DE EVIDENCIA 2:

Métodos de tamizaje: no existe evidencia que respalde el uso de exámenes de orina, test de sangrado ni citología urinaria como métodos de tamizaje en personas asintomáticas (12).

Microhematuria: El estudio de microhematuria con cintas reactivas en la casa ha sido evaluado en 2 estudios. En ellos se observó que la prevalencia de hematuria en la población general era de cerca del 13%, de los cuales aproximadamente 4,8% podrían resultar en cáncer vesical. En hombres mayores de 50 años su Valor Predictivo Positivo es de 7,6%.

Citología urinaria: Es poco efectiva para tamizaje. Estudios no aleatorizados han reportado beneficios en grupos de riesgo (mineros de Aluminio en Canadá) (13).

Marcadores tumorales: BTA-Statt, NMP22, Hemostick, y actividad telomérica poseen baja sensibilidad para ser utilizados como prueba de tamizaje⁷ (12).

Factores de predicción biológico-moleculares: Debido a la tendencia del tumor

⁷ Practice Guidelines for the use of tumormarkers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers: National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine, 2010.

urotelial a recurrir se postula la existencia un urotelio genéticamente inestable. De ahí la importancia de los estudios moleculares para definir el pronóstico y la elección entre las diferentes modalidades de tratamiento (14,15): Alteraciones cromosómicas, cromosoma 9, 11 y 17, sobre expresión de la proteína P53.

Cuadro clínico: El cáncer de vejiga no tiene síntomas específicos; diversas causas pueden dar hematuria o síntomas irritativos vesicales. Aunque se trata de una enfermedad relativamente silenciosa, la presencia de sangre en la orina es el síntoma más frecuente e importante⁵. La hematuria puede ser micro o macroscópica continua o intermitente acompañada de síntomas como disuria, polaquiuria, urgencia y dolor o asintomática (silente). La hematuria macroscópica tiene una baja prevalencia (2,5%); si estos sujetos se estudian, se podría encontrar alrededor de un 20% de cánceres vesicales (16,17).

En Chile, es más frecuente en el hombre que en la mujer (2,7:1) y la edad promedio de presentación es alrededor de los 65 años.

Recomendaciones

La prevención primaria debe orientarse principalmente a la suspensión de hábito tabáquico y control de niveles de arsénico en el ambiente. Podría ser de utilidad la consejería frente a factores de riesgo. **RECOMENDACIÓN B.**

Hasta la fecha no parece justificarse el tamizaje de rutina con exámenes de orina, test de sangramiento, citología urinaria o marcadores tumorales en personas asintomáticas (población general). **RECOMENDACIÓN C.**

Aunque su beneficio no es claro, podría ser de utilidad (búsqueda de microhematuria repetida), en personas con factores de riesgo. **RECOMENDACIÓN C.**

Los siguientes constituyen indicadores de sospecha clínicos de cáncer de vejiga:

- Hematuria macroscópica
- Síntomas irritativos vesicales: Polaquiuria, nicturia, urgencia miccional (poco frecuentes excepto en el Carcinoma in situ).

Población con factores de riesgo:

- Fumadores
- Expuestos a anilinas y tinturas textiles
- Exposición a arsénico
- Trabajadores de fundiciones

Indicadores de sospecha de laboratorio:

- Hematuria microscópica
- Imágenes sospechosas

3.2. Confirmación diagnóstica y Estadificación

En general una hematuria macroscópica sin causa evidente o silenciosa debe estudiarse siempre. El estudio mínimo debe incluir una ecografía renal (para buscar tumores renales o dilatación) y una cistoscopia para buscar CaVej. El uso de TC trifásico o Urotac debe evaluarse en cada caso de acuerdo a los hallazgos, factores de riesgo y disponibilidad de imágenes.

El estudio de una hematuria microscópica dependerá de la edad y sexo de los pacientes.

Síntesis de evidencia

Cistoscopia: Constituye el Gold standard para el diagnóstico. Es el examen más preciso de todos; permite detectar lesiones que no siempre se ven con los otros exámenes (ej. los tumores planos, o sospecha de CIS).

Orina completa: Permite detectar sangre en orina, pero no confirma el diagnóstico.

Métodos de imágenes: Existe acuerdo en la literatura (18) que los pacientes adultos de riesgo (mayores de 60 años) con hematuria requieren estudios de imágenes. Las técnicas radiológicas usadas son el **ultrasonido renal y vesical, la pielografía de eliminación y la tomografía computada**, en conjunto con la cistoscopia, que como se ha señalado anteriormente, es mandatoria.

Ultrasonido renal y vesical (US) y pielografía de eliminación (PE): la literatura demuestra que ambas poseen una alta sensibilidad para detectar causas neoplásicas y no neoplásicas de hematuria (19,20,21,22,23). No hay, sin embargo, evidencia suficiente¹ para demostrar supremacía de una técnica sobre la otra en esta situación clínica. La mayor parte de las recomendaciones, como las guías del Colegio Americano de Radiología (ACR), sugieren comenzar con el US renal y vesical, y si éste es negativo, agregar la PE o Tomografía computada, dado su mayor costo y riesgo derivado de la inyección de medio de contraste yodado I.V.

Tomografía computada (TC): En la actualidad la TC está reemplazando a la PE en el estudio de la hematuria. En caso de que la PE o el US no muestren lesiones, se debería continuar el estudio con TC. La evidencia acumulada sugiere que el método de elección

para el estudio de la hematuria sería la **TC de abdomen y pelvis, con técnica de Uro-TC** (Debe tener 3 fases: sin contraste, con contraste endovenoso precoz y fase de excreción del contraste para opacificar las vías urinarias, incluyendo la vejiga). Esta posee buena sensibilidad (82%) y especificidad (83%) y permite etapificar extensión de enfermedad, lo que lo hace útil en el diagnóstico y en la decisión terapéutica. Por su dosis de radiación ionizante, sin embargo, se recomienda emplearla solamente en pacientes de alto riesgo (mayores de 60 años, fumadores). Si bien en la TC está ampliamente disponible en los hospitales del país, para que tenga alta sensibilidad se requiere hacer el estudio en 3 fases con equipos de TC helicoidal, multicorte y con reconstrucción (24).

Marcadores tumorales: BTA-Statt, NMP22, poseen baja sensibilidad y especificidad para ser utilizados como prueba diagnóstica⁸ (25,26,27).

Fotosensibilización con láser (PDD): Útil para detectar tumores durante la realización de la cistoscopia en pabellón. Elevado costo con poca utilidad real desde el punto de vista práctico (28).

Citología exfoliativa de orina: Sensibilidad baja y especificidad moderada (20% falsos negativos y 10% de falsos positivos) (29). No recomendable para el diagnóstico ni tamizaje. **Útil sólo en el seguimiento de pacientes operados.**

Recomendaciones

Descartar patologías con sintomatología similar. **RECOMENDACIÓN C.**

A todo paciente con hematuria macroscópica silente se debe ofrecer al menos a una cistoscopia y ecografía renal para evaluar la posibilidad de tumores del tracto urinario. **RECOMENDACIÓN B.**

En pacientes sin factores de riesgo y hematuria macroscópica se puede utilizar US y Cistoscopia en primer término (teniendo presente que dejará sin evaluar la vía urinaria alta), y si éste es negativo, complementar con PE o TC según disponibilidad. En caso de que la PE no muestre lesiones, se debería continuar el estudio con TC abdomen y pelvis. **RECOMENDACIÓN B.**

En pacientes de riesgo importante como tabaquismo crónico, mayores de 60 años o con hematuria macroscópica, el examen de elección es la TC de abdomen y pelvis con técnica de Uro-TC. **RECOMENDACIÓN B.**

El estudio mínimo de hematuria macroscópica silente debe incluir:

⁸ Practice Guidelines for the use of tumormarkers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers: National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine, 2010.

- Cistoscopia
- Ecografía renal y vesical

En los pacientes, en que esto no dé al diagnóstico, se debe realizar:

- TC abdomen y pelvis (URO TC) o
- Pielografía de eliminación

Ante la sospecha de un tumor vesical por hematuria, síntomas irritativos o por hallazgo incidental por estudios de imágenes, se recomienda efectuar Ecografía Renal y cistoscopia para la confirmación diagnóstica. **RECOMENDACIÓN B.**

La confirmación de cáncer vesical se realiza mediante la anatomía patológica.

Existe una probabilidad del 10 % de que tumores clasificados inicialmente en un estadio inferior realmente presenten invasión muscular^{9,10}. La estadificación correcta es extremadamente importante porque influirá directamente en la modalidad de tratamiento. **RECOMENDACIÓN B.**

El estudio de estadificación para un CAvej no músculo invasor requiere:

- RTU, biopsia(s)

La indicación de realizar PE, URO TC debe tomarse de acuerdo a los hallazgos anatómo patológicos y a los factores de riesgo de recurrencia (mientras más agresivo el tumor mayor sería la probabilidad de tener un tumor en la vía urinaria alta).

Diagnóstico del cáncer de vejiga invasor
<ul style="list-style-type: none"> – Cistoscopia y biopsia. – Estudios de imagen sólo cuando la estadificación suponga un cambio en la selección de las opciones terapéuticas. Comité oncológico. <p>RECOMENDACIÓN B.</p>
<p>Estadificación local en los pacientes seleccionados en comité uro oncológico para recibir tratamiento Radical:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Resonancia magnética con contraste. – TC con contraste. <p>RECOMENDACIÓN B.</p>
<p>Pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular confirmado</p> <ul style="list-style-type: none"> – TC de tórax, abdomen y pelvis, incluida una urografía por uroTC para realizar una exploración completa de las vías urinarias superiores. – Algunas alternativas menores (por ejemplo, cuando no se dispone de uroTC) son la PE y una radiografía de tórax.

⁹ Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol 2004 May;45(5):539-46.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>.

¹⁰ Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001 Mar;165(3):808-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>

RECOMENDACIÓN B.

Estadificación

Se utiliza la clasificación histológica de la WHO.

Agrupación por Estadíos¹¹

Anatomic stage /prognosis groups	
Etapa 0a	Ta N0 M0
Etapa 0is:	Tis N0 M0
Etapa I:	T1 N0 M0
Etapa II:	T2a N0 M0
	T2b N0 M0
Etapa III:	T3a N0 M0
	T3b N0 M0
	T4a N0 M0
Etapa IV:	T4b N0 M0
Cualquier	T N1-3 M0
Cualquier	T cualquier N M1

3.3. Tratamiento

3.3.1. El tratamiento del cáncer de vejiga no músculo invasor CaVejNoMI tiene como objetivos:

- **Prevención de la recurrencia y progresión.**

Síntesis de evidencia

I. Cirugía

La cirugía es el principal tratamiento de los tumores superficiales de vejiga. La mayoría de los tumores son susceptibles de ser resecaados por vía transuretral RTUV. La resección

¹¹ Urinary Bladder. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010., pp 497-505.

⁵ National Comprehensive Cancer Network NCCN, GPC Cáncer de Vejiga, 2012.

completa debe incluir la capa muscular propia la cual es esencial para una adecuada estadificación⁵. La cirugía abierta se indica en casos seleccionados.

Necesidad re-RTU: (2 a 6 semanas desde la inicial). Hasta un 15-20% de tumores de alto grado y/o T1 suelen tener tumor residual en una segunda RTU, y entre el 5-10%, un tumor músculo invasor (es decir, se encontraban subetapificados). (30, 31, 32).

NIVEL DE EVIDENCIA 2

II. Prevención de Recurrencia

El tratamiento para la prevención de la recurrencia debe ajustarse al riesgo de recurrencia y de progresión. Basados en varios estudios se han establecido puntajes de acuerdo a la presencia o ausencia de estos factores que permiten dividir a los enfermos en bajo, moderado o alto riesgo de recurrencia (Anexo 5) (11).

a) Dosis única de Quimioterapia intravesical

Un metaanálisis realizado por Sylvester demostró que la instilación de una dosis única de Quimioterapia intravesical, dentro de las 24 hrs. de la RTU, disminuye el riesgo de recurrencia en un 12%, de 48,4% a 36,7% en los tumores de riesgo bajo o intermedio (33). Para pacientes de bajo riesgo no es necesario adicionar más tratamiento.

b) Quimioterapia intravesical:

Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados realizado por Sylvester (34), comparó distintos esquemas de acuerdo al número de instilaciones, frecuencia, oportunidad, duración, dosis o intensidad de dosis.

En pacientes de bajo riesgo, instilaciones adicionales, no disminuyen la recurrencia.

En pacientes de riesgo intermedio, instilaciones adicionales pueden reducir la frecuencia de recurrencia, sin embargo la duración óptima de la terapia no ha sido establecida.

Un esquema corto pero intensivo de instilaciones durante los primeros 3-4 meses después de la instilación inicial, parece ser tan efectivo como los esquemas de más largo plazo.

Instilaciones por más de 1 año en pacientes de riesgo intermedio sólo parecen justificarse si no se ha realizado la instilación inmediata post RTU.

No existe una droga antineoplásica claramente superior a otra en cuanto a eficacia. Las 3 que han demostrado efectividad similar son: Mitomicina-C, Doxorrubicina y Epirubicina, sin embargo la más utilizada es la Mitomicina C.

Toxicidad de la Quimioterapia intravesical.

La Quimioterapia intravesical produce síntomas locales como disuria, poliaquiuria urgencia miccional en aproximadamente un tercio de los enfermos. Además el 19% tiene fiebre calofríos u otros síntomas sistémicos (35).

NIVEL DE EVIDENCIA 1.

c) Instilación intravesical de BCG

Existen 2 Revisiones sistemáticas (Shelley, Han) de ensayos aleatorizados que han demostrado que la recurrencia de enfermedad es significativamente menor con el uso de BCG intravesical posterior a resección transuretral, con pocos efectos colaterales (36,37). En el estudio de Shelley que incluyó 538 pacientes con tumores de moderado a alto riesgo de recurrencia, está bajo de un 51% (RTU sola) a 26% RTU + BCG (OR 0,3 IC 0,21 a 0,43). En el de Han con un total de 4767 pacientes se observó una disminución de la recurrencia desde un 49,7% (RTU sola o RTU + Quimioterapia o RTU más inmunoterapia) a un 40,5% (RTU +BCG) (OR 0,61, IC 0,46-0,8 P< 0,0001).

NIVEL DE EVIDENCIA 1.

Parece no existir ninguna diferencia con las distintas cepas de BCG utilizadas en cuanto a su efectividad. Por otro lado las dosis bajas (\approx 30 mg son igualmente efectivas que dosis más altas [80 mg]), pero con una significativo descenso en la toxicidad (38,39,40). Además el BCG ha demostrado en un metaanálisis ser efectivo en disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad (41).

Toxicidad del BCG.

La instilación de BCG no debe administrarse antes de dos semanas post RTU.

La BCG produce, una reacción inflamatoria vesical que se expresa frecuentemente como disuria, poliaquiuria, urgencia miccional y hematuria. (Cistitis BCG). Hasta un 50% (promedio 44%) de los pacientes pueden presentar estos síntomas. Por otro lado, un 12% de los pacientes tiene manifestaciones sistémicas como fiebre y calofríos. Estas manifestaciones son por lo general autolimitados de no más de 48 horas de duración post instilación. Las dosis más bajas de BCG (39) reducen estos síntomas.

Rara vez (< 1%) se produce una infección generalizada por BCG con compromiso sistémico, que requiere tratamiento antituberculoso. En ocasiones la respuesta inflamatoria local puede producir una retracción vesical por fibrosis.

NIVEL DE EVIDENCIA 1.

Nota: en el caso de recurrencia se han reportado respuestas de hasta un 50%, con un nuevo tratamiento con BCG.

d) BCG vs Quimioterapia: 2 Revisiones sistemáticas (Han (37), Bohle (35)) de ensayos aleatorizados han comparado la efectividad del BCG versus la Quimioterapia intravesical en la recurrencia de CaVej. El estudio de Bohle compara más de 2500 pacientes que recibieron BCG vs aquellos que recibieron Mitomicina C. La recurrencia a 26 meses promedio de seguimiento se redujo de un 46 a un 38% La recurrencia del tumor se redujo significativamente con el BCG intravesical en comparación con la Mitomicina C (MMC), en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia del tumor, por lo que para ellos es la terapia de elección. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la progresión de la enfermedad o la supervivencia. El metaanálisis realizado por Han compara enfermos que recibieron BCG con los que recibieron QT o sólo observación después de la RTU, más quimio/radioterapia tampoco ha demostrado ser superior que BCG sola.

En un análisis del subgrupo de pacientes que tienen un CIS (solo o asociado a tumor papilar), se ha demostrado que el BCG es superior a la Mitomicina C en la prevención de la recurrencia, por lo que debe considerarse como la terapia de elección en este caso (42).

Comparación de toxicidad (35).

En general las manifestaciones locales (cistitis) son menos frecuentes y de menor intensidad con Mitomicina C que con BCG (30 vs. 44%).

NIVEL DE EVIDENCIA 1

Recomendaciones

I. Cirugía

El principal tratamiento de los tumores no músculo invasor es la cirugía.

- RTUV (Resección Transuretral de Tumor de Vejiga)
- Cistectomía Parcial (tumor en un divertículo)
- Cistectomía radical (casos seleccionados).

RECOMENDACIÓN B.

II. Anatomía Patológica (ver Anexo 4)

Mandar aparte muestras de base del tumor con muscular.

Sólo biopsia de zonas sospechosas (biopsia vesical aleatoria sólo si es justificada).

III. Prevención de Recurrencias

A. Quimioterapia intravesical.

B. Inmunoterapia.

A. Quimioterapia Intravesical

a) Dosis única

Después de la resección completa (RTU) de todo tumor vesical, presumiblemente no invasor, se recomienda la instilación vesical de una droga antineoplásica (DA) quimioterápico, en el período perioperatorio (dentro de 24 horas), para reducir el riesgo de recurrencia.

RECOMENDACIÓN A.

Las drogas antineoplásicas pueden ser Mitomicina-C, Doxorubicina o Epirrubicina, en las siguientes dosis:

- Mitomicina-C: 20 a 40 mg, intravesical
- Doxorubicina (Adriamicina): 50 mg, intravesical
- Epirrubicina: 50 mg, intravesical.

Esta instilación **no** debe realizarse si existe la sospecha o certeza de perforación vesical o si el área reseçada es muy amplia, por el riesgo de absorción sistémica. La efectividad de estas drogas aumenta con un volumen reducido y con alcalinización de la orina con Bicarbonato 2 horas antes.

RECOMENDACIÓN C.

b) Tratamiento adyuvante intravesical adicional

En tumores de bajo riesgo (primer episodio, Ta, único, de bajo grado, sin Cis y pequeños (< 3 cm)), no está indicado el uso de terapia intravesical adicional. ***RECOMENDACIÓN A***

En tumores de riesgo intermedio (multifocales o de gran tamaño (≥3 cm); histológicamente Ta de bajo grado, Ta de bajo grado recurrente), se recomienda: ***RECOMENDACIÓN A***

- Terapia con quimioterápico: 1 instilación semanal por 6 semanas, seguido de terapia de mantención (1 instilación mensual, por 1 año) con una de las drogas abajo señaladas.
 - Mitomicina-C: 20 ó 40 mg, intravesical o
 - Doxorubicina: 50 mg, intravesical o
 - Epirrubicina: 50 mg intravesical

Nota: El esquema de tratamiento y la duración de la terapia de mantención no han sido claramente establecidos.

- Terapia con BCG: Una instilación semanal por 6 semanas, seguida de refuerzos a los 3-6-12-18-24-30 y 36 meses. En cada refuerzo: 1 instilación por semana (30 mg), por 3 semanas.

Nota: La duración de la mantención, así como la dosis óptima no han sido claramente establecidas. Pudiera disminuirse a 1 ó 2 años; debe ser evaluada en cada caso y discutido con el paciente. En todo caso, no debe ser inferior a un año.

B. Inmunoterapia (Tratamiento con BCG)

La dosis de BCG recomendada, manteniendo la efectividad y disminuyendo los efectos adversos, es de 30 mg de BCG por cada instilación.

RECOMENDACIÓN A

En tumores de alto riesgo (Ta de alto grado, T1 y/o carcinoma in situ), se recomienda:

- Efectuar una re-resección (re-RTU), antes de terapia intravesical adicional, en todo **tumor T1** que no contenga muscular propia de la vejiga, o en todo tumor **de alto grado** TaT1.

RECOMENDACIÓN B.

- Tratamiento adyuvante con BCG:
 - Inducción: 1 instilación semanal por 6 semanas
 - Mantención: refuerzo (1 instilación semanal por 3 semanas) a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

RECOMENDACIÓN A

Nota: La duración de la mantención, así como la dosis óptima, no han sido claramente establecidas. Existe un alto índice de abandono de la terapia, por lo que pudiera disminuirse a 1 ó 2 años; debe ser evaluada en cada caso y discutido con el paciente. En todo caso, no debe ser inferior a un año.

Todo paciente en tratamiento con inmunoterapia y/o quimioterapia debe recibir educación para su autocuidado y adherencia al tratamiento.

RECOMENDACIÓN C.

IV. Manejo de las Recurrencias

Tumores de alto grado, con o sin Cis, recurrentes después de una terapia intravesical con quimioterápico: considerar uso de BCG intravesical.

RECOMENDACIÓN C.

Recurrencia después del uso de BCG: considerar repetir terapia con BCG.

RECOMENDACIÓN C.

Debido al alto riesgo de progresión de la enfermedad, debe considerarse seriamente la cistectomía radical como alternativa curativa. Ésto es especialmente válido en tumores recurrentes de alto grado, T1 de alto grado y en tumores de alto grado con Cis concomitante.

RECOMENDACIÓN C.

3.4. Seguimiento y rehabilitación

Síntesis de evidencia

Periodicidad de los controles y exámenes a realizar: No se identificó estudios que hayan comparado distintos esquemas de seguimiento para este tipo de cáncer. Existen diversas recomendaciones al respecto en la literatura (49,50,51).

Riesgo de recurrencia y progresión	Recomendaciones
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none">- Cistoscopia a los 3 meses post RTU. Si es negativa, repetir cistoscopia a los 9 meses y, posteriormente, en forma anual por 5 años.
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none">- Cistoscopia cada 3 meses por 2 años.- Cistoscopia cada 6 meses hasta los 5 años.- Cistoscopia anual después del quinto año.- En cada control cistoscópico: historia clínica, orina completa y citología urinaria.
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none">- Cistoscopia a los 3 meses; luego cada 3 meses por 2 años.- Cistoscopia cada 4 meses el tercer año.- Cistoscopia cada 6 meses el cuarto y quinto año.- Cistoscopia anual después del quinto año.- En cada control cistoscópico: historia clínica, orina completa y citología urinaria.- Exploración anual del tracto urinario superior con PE o Uro-TAC.

Marcadores moleculares en orina: su utilidad clínica no ha sido establecida claramente (52).

Recomendaciones

Una vez evaluado el paciente al término del tratamiento, se recomienda:

- 1º control a los 30 días por urólogo del centro tratante.
- 1ª Cistoscopia a los tres meses.
- Seguimiento de por vida.

3.3.2. El tratamiento del cáncer de vejiga músculo invasor CaVejMI tiene como objetivos:

Mejorar la sobrevida libre de enfermedad y aumentar la sobrevida global con calidad de vida.

Síntesis de evidencia

I. Cirugía

Resección transuretral (RTU) de tumores vesicales invasores

El objetivo de la RTU es permitir un diagnóstico correcto por parte del patólogo, lo que supone la inclusión de músculo vesical en las biopsias por resección de tamaño suficiente, habiendo efectuado previamente estudio por imágenes.

Cistectomía Radical

La estándar de tratamiento para CaVej invasores, seleccionados es la cistectomía radical, previo estudio de función hematológica, renal, hepática y TC de tórax, abdomen y pelvis, idealmente Urotac, para evaluar la presencia de metástasis regionales o a distancia.

El tipo de derivación urinaria a elegir debe considerar características y preferencias del paciente, pronóstico del tumor entre otros.

NIVEL DE EVIDENCIA 2.

La cistectomía parcial

Puede ser considerada en los pacientes con tumor único y de localización accesible. Sus contraindicaciones son lesiones en el trígono, en el cuello vesical o presencia de CIS. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

La linfadenectomía pélvica extendida se considera una parte integral del tratamiento quirúrgico. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

Recomendaciones

El diagnóstico del cáncer de vejiga invasor se realiza mediante RTU-V e informe anatomopatológico. **RECOMENDACIÓN B.**

Biopsia de la uretra prostática en caso de tumores del cuello de la vejiga, cuando exista o se sospeche un CIS de vejiga o cuando se vean alteraciones de la uretra prostática. Se recomienda biopsia de uretra prostática en candidatos a derivación urinaria orto tópica. **RECOMENDACIÓN C.**

Inspección cuidadosa con examen histológico del cuello de la vejiga y el borde de la uretra, ya sea antes o en el momento de la cistoscopia en las mujeres que vayan a recibir una neovejiga orto tópica ulterior. **RECOMENDACIÓN C.**

Una segunda RTU a las **2-6** semanas de la resección inicial cuando esta haya sido incompleta o cuando se detecte un tumor de alto grado o T1. **RECOMENDACIÓN B.**

El informe anatomopatológico debe especificar el grado del tumor y la profundidad de la invasión tumoral, así como si hay lamina propia y músculo en la muestra. **RECOMENDACIÓN B.**

II. ESTADIFICACIÓN

Síntesis de la evidencia

Estudios de imagen para la estadificación de los tumores vesicales confirmados:

Los estudios de imagen sólo están indicados cuando tienen consecuencias clínicas. El tratamiento y el pronóstico del cáncer de vejiga invasor se encuentran determinados por el estadio y el grado del tumor¹². La estadificación del tumor debe ser exacta para seleccionar el tratamiento correcto en la práctica clínica. El uso de TC y RM ha sustituido en gran medida a otras modalidades de imagen para la estadificación del cáncer de vejiga invasor.

El objetivo de las imágenes para la estadificación del cáncer de vejiga invasor es:

- Evaluar invasión local del tumor
- Detectar diseminación tumoral a los ganglios linfáticos
- Detectar diseminación tumoral a otros órganos distantes (hígado, pulmones, huesos, peritoneo, pleura, riñones, suprarrenales y otros).

¹² Jewett HJ. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and Staging. Cancer 1973 Nov;32(5): 1072-4.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>.

Estadificación local del cáncer de vejiga invasor

Tanto la TC como la RM pueden emplearse para evaluar la invasión local¹³, pero no pueden detectar invasión microscópica de la grasa perivesical (T3a)¹⁴. Así pues, el objetivo de la obtención de imágenes mediante TC y RM consiste en detectar una enfermedad T3b ó superior.

Estudio por imagen de la invasión ganglionar

La evaluación del estado ganglionar basada simplemente en el tamaño se ve limitada por la incapacidad de la TC y la RM para identificar metástasis en ganglios linfáticos de dimensiones normales o mínimamente agrandados. La sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares es baja, de entre el 48% y el 87%. La especificidad también es baja porque el aumento de tamaño de los ganglios puede deberse a afecciones benignas.

Los estudios de imagen sólo se utilizan para fines de estadificación formal cuando supondrán un cambio en la selección de las opciones terapéuticas.
Decisión sobre el tratamiento definitivo.
La RM es la modalidad de elección cuando se evalúa al paciente en relación con un tratamiento radical. La TC, debido a su mayor especificidad, puede ser equivalente a la RM con respecto a la estadificación local.
La TC se recomienda cuando existe sospecha de enfermedad localmente avanzada o metastásica que descarta el tratamiento radical 2b-3. Ecografía renal y vesical, UIV o TC antes de la RTU . RECOMENDACIÓN B.
Cistoscopia con descripción del tumor (localización, tamaño, número y aspecto) y las alteraciones de la mucosa. Se recomienda un diagrama vesical. RECOMENDACIÓN C.

Carcinoma urotelial extravesical

La uroTac es la técnica de elección para diagnosticar un cáncer urotelial de las vías urinarias superiores^{15,16}.

¹³ Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. Radiology 1989 Nov;173(2):435-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2798874>

¹⁴ Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol 2000 Jun;163(6):1693-6.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799162>

¹⁵ Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int 2007 Jun;99(6): 1363-70.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>

¹⁶ Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH; CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Eur Radiol 2008 Jan;18(1):4-17.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>

Metástasis a distancia no ganglionares

Antes de cualquier tratamiento con intención curativa resulta esencial determinar la presencia de metástasis a distancia. La TC y la RM son los instrumentos diagnósticos de elección para detectar metástasis en los pulmones y el hígado. Las metástasis óseas o cerebrales en el momento de presentación de un cáncer de vejiga invasor son raras. Así pues, cintigrama óseo y otros estudios de imagen cerebral no se encuentran indicados sistemáticamente a menos que el paciente manifieste síntomas o signos concretos indicativos de metástasis óseas o cerebrales^{17,18}. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

Recomendación

Para una estadificación local óptima se recomienda el TC con contraste en los pacientes considerados idóneos para recibir tratamiento radical. **RECOMENDACIÓN B**

En los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular confirmado, la TC de tórax, abdomen y pelvis es la forma óptima de estadificación, con inclusión de una urografía por TC para realizar una exploración completa de las vías urinarias superiores. Cuando no se dispone de TC, algunas alternativas menores son la urografía excretora y una radiografía de tórax. **RECOMENDACIÓN B**

III. QUIMIOTERAPIA

A) Quimioterapia neoadyuvante

Síntesis de la evidencia

Dos estudios aleatorizados de gran tamaño de muestra, y un metaanálisis apoyan el uso de la quimioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía para enfermedad T2-T3. **(53-57). NIVEL DE EVIDENCIA 1.**

La quimioterapia neoadyuvante en base a combinaciones con cisplatino (MVAC o GC) para T2 y T3 por 3 ciclos previo a cistectomía. Esta indicación debe ser aprobada en comité urológico. **NIVEL DE EVIDENCIA 1.**

El beneficio en supervivencia demostrado es de 5% a 5 años, con esquema combinado de quimioterapia con base a cisplatino, antes de la cirugía o radioterapia. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

¹⁷ Braendengen M, Winderen M, Fossa SD. Clinical significance of routine pre-cyctectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. Br J Urol 1996 Jan;77(1):36-40.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>.

¹⁸ Brismar J, Gustafson T. Bone scintigraphy in staging bladder carcinoma. Acta Radiol 1988 Mar-Apr; 29(2):251-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>.

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante puede ofrecer desventajas para la estadificación correcta (58, 59, 60, 61). **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

Recomendaciones

La poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino mejora la supervivencia global en un 5 - 7 % a 5 años, con independencia del tipo de tratamiento definitivo utilizado.

NIVEL DE EVIDENCIA 1, RECOMENDACIÓN A.

La quimioterapia neoadyuvante tiene sus limitaciones en cuanto a selección de pacientes, desarrollo actual de la técnica quirúrgica y combinaciones actuales de quimioterapia.

La poliquimioterapia neoadyuvante con cisplatino debe contemplarse en el cáncer de vejiga con invasión muscular, con independencia del tratamiento definitivo. **RECOMENDACIÓN A.**

La quimioterapia neoadyuvante no se recomienda en los pacientes con un PS ≥ 2 ó con insuficiencia renal. **RECOMENDACIÓN B.**

B) Quimioterapia adyuvante

Síntesis de la evidencia

No hay hasta ahora estudios aleatorizados con tamaño de muestra suficiente que demuestren beneficio definitivo de estas terapias.

No obstante los estudios disponibles sugieren que la quimioterapia adyuvante puede retardar la recurrencias, lo cual puede justificar la administración de quimioterapia en aquellos con alto riesgo de recaída (T3 ó con invasión linfovascular, ganglios positivos).

NIVEL DE EVIDENCIA 2.

Es recomendable en pacientes con alto riesgo de recaída posterior a cistectomía con al menos tres ciclos de MVAC o GC. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

Recomendaciones

La quimioterapia coadyuvante con base a cisplatino puede producir respuestas locales completas o parciales, en casos seleccionados. **RECOMENDACIÓN B.**

La quimioterapia adyuvante puede retardar la recurrencias. **RECOMENDACIÓN B.**

IV. RADIOTERAPIA

Síntesis de la evidencia

La radioterapia como tratamiento único¹⁹ (40-50 Gy) no es considerada un tratamiento estándar para pacientes con tumores vesicales invasor, debido a que sus resultados como monoterapia se consideran inferiores a los obtenidos con cirugía radical. La radioterapia sola podría indicarse en aquellos que no toleran una cistectomía o quimioterapia debido a comorbilidades asociadas. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

V. COMBINACIONES DE TERAPIAS

El tratamiento primario de los tumores que se extienden más allá de la pared vesical (T3a, T3b) es la quimioterapia neoadyuvante con cistectomía radical. Los tumores en etapa patológica (T3.T4) con compromiso ganglionar o invasión vascular tienen un alto riesgo mayor a (50%) de recaída sistémica por lo que debe considerarse el tratamiento con quimioterapia o radioterapia adyuvante. En personas con enfermedad comórbida extensa o PS pobre, se recomienda la quimioterapia con cisplatino más radioterapia, quimioterapia sola, radioterapia sola, o RTUV paliativa. **NIVEL DE EVIDENCIA 2.**

Recomendación

Se recomienda la radioterapia sola (40-50 Gy) únicamente en los casos que no sean candidatos a cistectomía radical, rechazo o intolerancia a la quimioterapia.
RECOMENDACIÓN B.

¹⁹ Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology 2007 Jan;69(1 suppl):80-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>

3.4.2. SEGUIMIENTO

Cronograma de seguimiento para 1 y 2º año				
CaVej no músculo invasor	Actividad Control	Cistoscopia	Citología	Pielografía o UroTC
Papilomas	Con urólogo, examen físico completo.	Cada 12 meses	-----	-----
Bajo grado		Cada 6 meses	-----	Cada 2 años
Alto grado	Con urólogo, examen físico completo, creatinina, electrolitos en sangre.	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Anual
CIS	Con urólogo, examen físico completo.	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Anual

Cronograma de seguimiento entre 3º al 5º año				
Tu Vesical no músculo invasor	Actividad	Cistoscopia	Citología	Pielografía o UroTC
Papilomas	Con urólogo, examen físico completo.	Cada 12 meses	-----	-----
Bajo grado		Cada 6 meses	-----	Cada 2 años
Alto grado	Con urólogo, examen físico completo, creatinina, electrolitos en sangre.	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual
CIS	Con urólogo, examen físico completo.	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual

Seguimiento según focos de recurrencias

Foco Recidiva	Conclusión	GCC	Recomendación	GR
Tumor uretral secundario	La estadificación y el tratamiento han de llevarse a cabo como en el caso de un tumor uretral primario.		El tratamiento conservador local es posible en caso de un tumor no invasor.	
			En la enfermedad invasora aislada debe realizarse una uretrectomía	
			No se recomiendan los lavados uretrales ni la citología	
Recidiva pélvica	Mal pronóstico. El tratamiento debe individualizarse en función de la extensión local del tumor.		Radioterapia, quimioterapia y, posiblemente cirugía son las opciones de tratamiento, ya sean solas o en combinación.	
Vías urinarias superiores			Los estudios de imagen específicos de las vías urinarias superiores sólo	

			están indicados en caso de síntomas clínicos. La nefrectomía radical puede lograr una supervivencia prolongada.	
--	--	--	---	--

Variante 2: CCT invasor con o sin cistectomía*

Procedimiento radiológico	Escala de valoración ¹	Novel relativo de radiación*
Radiografía de Tórax.	9	Mínimo
TC de abdomen y pelvis sin y con contraste (urografía por TC).	8	Alto
Radiografía del conducto de derivación.	8	Intermedio
Urografía intravenosa convencional.	5	Intermedio
RM de abdomen y pelvis con y sin contraste.	5	Ausente
TC de abdomen y pelvis con contraste.	5	Alto
TC de tórax con contraste.	3	Intermedio
Ecografía de pelvis (vejiga).	3	Ausente
FDG-PET de cuerpo entero en caso de sospecha o metástasis ganglionares.	2	Alto
Después de 5 años de seguimiento puede detenerse la vigilancia oncológica y seguir con vigilancia funcional.		

¹ 1 es el menos apropiado; 9 es el más apropiado.

* Adaptado de: American College of Radiology. Follow-up Imaging of Bladder Carcinoma. Fecha de origen: 1996; fecha de la última revisión: 2000.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1. Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar con alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicadores de proceso²⁰:

Cirugía: Tasa de RTU

Nº de pacientes que acceden a cirugía

Nº total de pacientes con sospecha por imágenes con indicación quirúrgica

Citología pre operatoria:

Nº de pacientes que acceden a cirugía oncológica con citología (+) antes de 45 días

Nº total de pacientes con sospecha por imágenes con indicación quirúrgica

Estadio Precoz

Nº de pacientes con estadificación precoz no músculo comprometido

Nº total de pacientes con cirugía para cáncer vesical

Dosis única de Quimioterapia posoperatoria:

Nº de pacientes que acceden a RTUV con Qt operatoria

Nº total de pacientes con RTUV

Inmunoterapia:

Nº de pacientes con cirugía que reciben BCG

Nº total de pacientes con RTU

Quimioterapia en CaV músculo invasor:

Nº de pacientes que acceden a QT neoadyuvante

Nº total de pacientes con cáncer vesical músculo invasor

Quimioterapia en CaV músculo invasor:

Nº de pacientes que acceden a QT adyuvante

Nº total de pacientes con cáncer vesical músculo invasor

²⁰ Utilizar datos anuales, año base 2008

Indicadores de resultado:

Proporción de CaVaj diagnosticados y tratados en estadios precoz.

Tasa de Mortalidad:

Tasa de mortalidad ajustada por sexo y edad, año base 2008

Sobrevida a 2 años en estadios precoz no músculo invasor:

Nº de pacientes vivos a los dos años del Dg histológico

Nº total de pacientes tratados por Ca de vejiga no músculo invasor (intención curativa)

Sobrevida actuarial Kaplan Meyer:

SG y según tipo de tratamiento

Sobrevida a 2 años en estadios avanzado músculo invasor:

Nº de pacientes vivos a los dos años del Dg histológico

Nº total de pacientes tratados por Ca de vejiga músculo invasor (intención paliativa)

Sobrevida actuarial Kaplan Meyer:

SLP y SG y según tipo de tratamiento

Calidad de vida pacientes en tratamiento

% de pacientes que son evaluados durante el tratamiento con pauta EORTC.

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

No existen versiones previas de esta guía.

5.1. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo de Trabajo Actualizara la GPC Vejiga 2013:

Javier Domínguez	Urólogo Departamento de Urología Pontificia Universidad Católica de Chile Jefe de Protocolo Cáncer de Vejiga, Unidad de Cáncer, MINSAL
Francisco Bilbao	Urólogo Jefe Servicio de Urología Hospital Base Antofagasta Servicio de Salud Antofagasta
Daniel Ruiz-Tagle	Médico cirujano, Urólogo Servicio de Urología Hospital San Juan de Dios Servicio de Salud Metropolitano Occidente
Juan Pablo Barroso	Urólogo. Servicio de Urología Hospital Padre Hurtado. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente
Juan Carlos Román	Medico Cirujano, Urólogo. Servicio de Urología Instituto Nacional del Cáncer. Servicio de Salud Metropolitano Norte
César del Castillo	Médico cirujano, Oncólogo médico Jefe Unidad de Oncología, Hospital San Borja Arriarán Servicio de Salud Metropolitano Central
Dr. Luis Matamala	Médico cirujano, Oncólogo médico Jefe de Oncología Centro Oncológico de Antofagasta Servicio de Salud Antofagasta
QF. Alejandra Barahona	Farmacia oncológica Hospital Del Salvador Coordinadora Farmacia Oncológica Cáncer del Adulto

Fernando Gabler	Anatomopatólogo Hospital San Borja Arriarán
Alicia Benavides	Anatomopatóloga
Pablo Soffia	Médico cirujano, Radiólogo Representante Oficial de la Sociedad chilena de Radiología Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo
Patricia Fuentes I.- Jessica Villena	Coordinación Redes Oncológicas División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales
Verónica Medina	Departamento de Comercialización FONASA
Ana María Ciudad	Radioterapeuta oncóloga Jefa Servicio Radioterapia Instituto Nacional del Cáncer Servicio de Salud Metropolitano Norte Asesor Médico Radioterapia oncológica
Alejandro Santini	Radioterapeuta oncólogo Jefa Servicio Radioterapia Centro Oncológico Ambulatorio Servicio de Salud Antofagasta
Dolores Tohá	Médico-Cirujano, Neonatóloga Jefa Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública
Patricia Kraemer	Documentalista Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública
M.Lea Derio	Enfermera (coordinadora del grupo) Licenciada en Salud Pública, Especialista en Oncología del Adulto y en Medicina Paliativa. Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer Dpto. Enfermedades No Transmisibles División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

Grupo de Trabajo que Genero la GPC Vejiga 2008:

Javier Domínguez	Médico cirujano, Urólogo Representante de la Soc. Chilena de Urología Servicio de Urología Hospital Dr. Sótero del Río Departamento de Urología PUC de Chile. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente
-------------------------	---

Alfredo Velasco	Médico cirujano, Urólogo Representante de la Soc. Chilena de Urología Jefe Unidad De Urología Clínica Santa María
Norman Zambrano	Medico Cirujano, Urólogo. Representante de la Sociedad Chilena de Urología Servicio de Urología Hospital Militar de Santiago. Servicio de Urología Clínica Las Condes.
César del Castillo	Médico cirujano, Oncólogo médico Jefe Unidad de Oncología, H. San Borja Arriarán Servicio de Salud Metropolitano Central
Catterina Ferrecio	Médico cirujano, Magíster en Salud Pública, Epidemióloga Prof. Asistente del Depto. Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile
Alicia Benavides	Médico cirujano, Anatomopatóloga Representante de la Sociedad chilena de Anatomía Patológica Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Félix Bulnes Cerda Servicio de Salud Metropolitano Occidente.
Virginia Leiva	Médico cirujano, Anatomopatóloga Representante de la Sociedad chilena de Anatomía Patológica Unidad de Anatomía Patológica, Hospital San José Servicio de Salud Metropolitano Norte
Pablo Soffia	Médico cirujano, Radiólogo Representante Oficial de la Sociedad chilena de Radiología Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo
Patricia Fuentes	Matrona División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales
Nelson Guajardo	Departamento de Comercialización FONASA
M.Lea Derio	Enfermera (coordinadora del grupo) Licenciada en Salud Pública, Especialista en Oncología del Adulto y en Medicina Paliativa. Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer Dpto. Enfermedades No Transmisibles División Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud
Miguel Araujo	Médico-Cirujano, epidemiólogo clínico Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga S.

Secretaría Técnica GES

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

5.2. Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3. Revisión sistemática de la literatura

La mayor parte de la bibliografía fue aportada por los miembros del panel de expertos y profesionales del Ministerio de Salud.

Se realizó además una revisión sistemática de la literatura a cargo de un grupo de metodólogos externos², que abordó las siguientes preguntas clínicas específicas (detalles de esta revisión pueden ser solicitados a la Unidad de Cáncer, Departamento de Enfermedades No Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud):

- Utilidad de los marcadores tumorales BTA-Stat, NMP-22, Hemostick y actividad telomérica en el *screening*, diagnóstico y estadificación.
- Utilidad de la pielografía de eliminación, ecotomografía vesical, tomografía axial computada (TAC) y resonancia nuclear magnética (RM) para el diagnóstico y estadificación del CaVej.
- Utilidad de la cistoscopia y de la resección transuretral (RTU) de la lesión para el diagnóstico y estadificación del CaVej.
- Efectividad y seguridad de la resección transuretral completa más infiltración intravesical de BCG en el cáncer vesical Tis (carcinoma in situ, tumores superficiales).
- Efectividad y seguridad comparada entre la resección transuretral más la infiltración intravesical de BCG y la resección transuretral más quimioterapia intravesical, en el cáncer vesical Ta (alto grado, múltiple o recurrente) y T1.
- Efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles) en pacientes adultos con cáncer de vejiga tratados con RTU.
- Efectividad de exámenes de imágenes para el seguimiento de pacientes tratados con RTU.
- Efectividad y seguridad de los distintas opciones de tratamiento en CaVejMI y de seguimiento (periodicidad de los controles) en pacientes adultos.
- Efectividad de exámenes de imágenes para el seguimiento de pacientes tratados con CaVejMI.

5.4. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por consenso simple del grupo de expertos.

5.5. Validación de la guía

No se realizaron aplicaciones piloto de la guía, ni fue entregada a revisores externos, previo a su publicación.

5.6. Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 2 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Abreviaturas

CaVej	Cáncer de vejiga
CaVNoMI	Cáncer de vejiga no músculo invasor
CaVMI	Cáncer de vejiga músculo invasor
CIS / Tis	Cáncer in situ
DA	Droga antineoplásica
Perioperatoria	En torno al evento operatorio/quirúrgico
OR	Razón de Odds
PE	Pielografía de eliminación
RTUV	Resección transuretral de vejiga
SLG	sobrevida libre de recurrencia
TC	Tomografía computarizada
RM	Resonancia magnética
US	Ecografía / Ultrasonido
GC	Gemcitabina cisplatino
MAVD	Metotrexato doxorubicina vinblastina

ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

(1): Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

ANEXO 3. Criterios de Clasificación WHO, 2004

UROTHELIAL TUMOURS	NEUROENDOCRINE TUMOURS
Infiltrating urothelial carcinoma	Small cell carcinoma
with squamous differentiation	Carcinoid
with glandular differentiation	Paraganglioma
with trophoblastic differentiation	
Nested	MELANOCYTIC TUMOURS
Microcystic	Malignant melanoma
Micropapillary	Nevus
Lymphoepithelioma-like	
Lymphoma-like	MESENCHYMAL TUMOURS
Plasmacytoid	Rhabdomyosarcoma
Sarcomatoid	Leiomyosarcoma
Giant cell	Angiosarcoma
Undifferentiated	Osteosarcoma
Non-invasive urothelial neoplasias	Malignant fibrous histiocytoma
Urothelial carcinoma in situ	Leiomyoma
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade	Haemangioma
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade	Other
Non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	
Urothelial papilloma	HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TUMOURS
Inverted urothelial papilloma	Lymphoma
	Plasmacytoma
SQUAMOUS NEOPLASMS	MISCELLANEOUS TUMOURS
Squamous cell carcinoma	Carcinoma of Skene, Cowper and Littre glands
Verrucous carcinoma	Metastatic tumours and tumours extending from other organs
Squamous cell papilloma	
GLANDULAR NEOPLASMS	
Adenocarcinoma	
Enteric	
Mucinous	
Signet-ring cell	
Clear cell	
Villous adenoma	

ANEXO 4. Anatomía Patológica

Clasificación de Consenso para Neoplasias Uroteliales de Vejiga - WHO.-ISUP. Parámetros histológicos

	Papiloma	Neoplasia papilar de bajo potencial de malignidad	Carcinoma papilar de bajo grado	Carcinoma papilar de alto grado
Arquitectura:				
- Papilas	Delicadas Delgadas	Delicadas, delgadas, escasa ramificación	Delgadas, ramificadas, algo fusionadas	Fusionadas y ramificadas
- Organización de las células	Como las normales	Polaridad normal. Cualquier grosor. Cohesiva.	Ordenadas, focal agrupamiento y mínima pérdida de la polaridad. Cualquier grosor. Cohesiva	Desordenadas, fusionadas. Pérdida de la polaridad. Cualquier grosor. Pérdida de la cohesividad.
Citología				
- Tamaño nuclear	Normal	Puede estar ligeramente agrandado	Agrandando con leve variación en el tamaño	Agrandando con variación en el tamaño
- Forma nuclear	Normal	Elongado. Puede ser oval, pero siempre uniforme.	Redondo u oval. Leve variación en forma y en los contornos.	Moderado a marcado pleomorfismo.
- Cromatina	Fina	Fina	Leve variación dentro de y entre las células.	Moderada a marcada variación dentro de y entre las células, con hiperchromasia y gigantismos.
- Nucléolo	Ausente	Ausente o inconspicuo	Inconspicuo o presente en no todas las células.	Prominentes y/o múltiples.
- Mitosis	Ausentes	Raras y basales	Ocasionales. En cualquier nivel.	Frecuentes atípicas. En cualquier nivel.
- Células superficiales (umbrella)	Presentes y suculentas	Presentes	Presentes, planas y discontinuas.	Pueden estar ausentes.

Anatomía Patológica

Protocolo de Procesamiento de Cáncer de Vejiga

Dr. Fernando Gabler N., Anatomopatólogo, Hospital San Borja Arriarán; Dr. Iván Gallegos, Anatomopatólogo, Hospital Clínico U. de Chile; Dr. Rubén Miranda, Anatomopatólogo, Hospital Base Valdivia

Recomendación Biopsias Vesicales

I. Consideraciones previas

El carcinoma urotelial es el más frecuente. El adenocarcinoma y el carcinoma escamoso son raros.

La muscular de la mucosa es pobremente definida e incompleta, por lo tanto el término submucosa no es usado.

La invasión es informada en la lámina propia y en la capa muscular propia.

II. Biopsia vesical

Pesar y medir el eje mayor de la muestra en su totalidad, describir las características generales de los fragmentos.

Colocar todo el tejido enviado si no viene por separado una muestra de la base del tumor.

A. Informe

Tipo histológico

- Grado: Papiloma (G0), G1, 2, 3 (WHO 1973) y bajo o alto grado (WHO 2004)
- Profundidad de invasión: lamina propia, muscular propia .
- Muscular propia: presente o ausente.
- Características de mucosa no comprometida.
- TNM.

III. Cistectomía radical o parcial

A. Fijación:

La muestra puede contener próstata, uréteres y segmento de uretra. Debe identificarse cada uno de ellos.

Por cara anterior, entrando por uretra y próstata o por cuello vesical, abrir en "Y" con tijera.

Pinchar en corcho y fijar boca abajo.

Tratar de no tocar la mucosa vesical.

Llenar con formalina la vejiga y cerrando uretra y uréteres, abrir lateralmente. Ver esquemas.

B. Descripción:

- Tamaño de la vejiga, largo de los uréteres, otros órganos presentes
 - Características del tumor:
 - Tamaño, incluyendo espesor
 - Localización: domo, anterior, posterior, lateral, trígono
 - Relación con orificios ureterales: obstructivo, extensión a través del lumen
 - Extensión de la invasión: músculo, grasa perivesical, margen profundo
 - Forma (papilar, ulcerado)
 - Mucosa circundante, características y grosor de la pared normal
 - Pintar con tinta el borde profundo del tumor, especialmente si no hay peritoneo
 - Mucosa remanente: características y otras lesiones
 - Bordes ureterales: generalmente evaluados en biopsia rápida (BR). Deben ser estudiados si no son enviados previamente.
 - Uréteres: largo, diámetro, características.
- **En caso de paciente hombre:**
- La próstata debiera estudiarse similar a una prostatectomía radical. Sugerimos 4 cortes seriados desde al ápex hacia la base, rotulados.
 - Realizar secciones seriadas por cara posterior perpendiculares a la uretra prostática.
 - Describir color, consistencia, textura, áreas de necrosis y hemorragia.
 - Recordar que las neoplasias son más frecuentes en la cara posterior.
 - La base no es margen, sólo obtener muestra si hay compromiso prostático por el tumor vesical.
 - Examinar vesículas seminales.
- **En caso de paciente mujer:**
- Describir y examinar el segmento de vagina que trae la pieza.

C. Muestras

- Tumor: No menos de 4 cortes, incluyendo unión con mucosa normal, el punto de mayor invasión y el borde profundo (tinta china).
- Vejiga: Si el tumor es macroscópico, cortes representativos. Si no se observa tumor macroscópico, no menos de 6 cortes, representando las paredes anterior, posterior y laterales.
- Uréteres: No son necesarios si se estudiaron en biopsia rápida.
- Colocar en diferido estos bordes. Si no se han estudiado, colocarlos completos en cortes seriados e identificando el borde quirúrgico.
- Ganglios linfáticos: todos los presentes en la grasa perivesical.

D. Informe

- Tipo de tumor (urotelial, adenocarcinoma, escamoso, otros).
- Grado de diferenciación tumoral (dos sistemas).
- Profundidad de invasión en la pared, compromiso de grasa perivesical y estructuras adyacentes.
- Patrón de crecimiento (plano o papilar).
- Localización.
- Tumores múltiples presencia, ausencia. Tipo de crecimiento en mucosa uretral.
- Invasión vascular.
- Bordes quirúrgicos: uretral, ureteral y tejidos perivesicales.
- Estado de ganglios linfáticos: tamaño de metástasis, compromiso capsular y periganglionar.
- Mucosa no tumoral.

IV. Definiciones TNM

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha designado los estadios mediante estadificación TNM para definir el cáncer de la vejiga.

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existen pruebas de tumor primario.
Ta	Carcinoma papilar no invasor.
Tis	Carcinoma in situ: "tumor plano."
T1	El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
pT2a	El tumor invade la muscularis propia superficial (mitad interna).
pT2b	El tumor invade la muscularis propia profunda (mitad externa).
T3	El tumor invade el tejido perivesical.
pT3a	Microscópicamente.
pT3b	Macroscópicamente (masa extravesical).
T4	El tumor invade cualquiera de lo siguiente: estroma prostático, vesícula seminal, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal.
T4a	El tumor invade el estroma prostático, útero y vagina.
T4b	El tumor invade la pared pélvica y la pared abdominal.
Ganglios linfáticos regionales (N)*	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
N0	No hay metástasis en ganglio linfático.
N1	Metástasis en ganglio linfático único, regional en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o ganglio linfático presacral).
N2	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o ganglio linfático presacral).

N3	Metástasis en ganglio linfático hacia los ganglios linfáticos ilíacos comunes.
*Los ganglios linfáticos regionales incluyen tanto las regiones de drenaje primarias como secundarias. Los demás ganglios por encima de la bifurcación aórtica se consideran ganglios linfáticos distantes.	
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

V. Anexo

A. Grados WHO/ISUP

VI. Referencias

1. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am. J. Surg. Pathol, 29 (9), 1228-1242, 2005.
2. Manual of Surgical Pathology. Lester. First edition.
3. Urologic Surgical Pathology. Bostwick. Second edition. 2008.
4. An Update of the Gleason Grading System. Jonathan I. Epstein. J. Urol. Vol. 183, 433-440, February 2010.
5. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. 2010.

ANEXO 5. Medidas usadas para calcular índice de recurrencia y progresión

Tabla 1: Medidas usadas para calcular índice de recurrencia y progresión

Factor	Recurrencia	Progresión
Nº de tumores		
Único	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Diámetro tumor		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Índice de recurrencia previa		
Tumor primario	0	0
≤ 1 recurrencia anual	2	2
> 1 recurrencia anual	4	2
Categoría T		
Ta	0	0
T1	1	4
Presencia de Cis concomitante		
No	0	0
Sí	1	6
Grado (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Puntaje (total)	0-17	0-23

Cis = carcinoma in situ

Tabla 2: Probabilidad de recurrencia y progresión de acuerdo a puntaje total

Puntaje de recurrencia	Probabilidad de recurrencia a 1 año		Probabilidad de recurrencia a 5 años		Grupos de riesgo (de recurrencia)
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Bajo riesgo
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Riesgo intermedio
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	Alto riesgo
Puntaje de progresión	Probabilidad de progresión a 1 año		Probabilidad de progresión a 5 años		Grupos de riesgo (de progresión)
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Bajo riesgo
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Riesgo intermedio
7-13	5	(4-7%)	17	(14-20)	Alto riesgo
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

REFERENCIAS

1 Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34

2 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.

3 Registro de Cancer MINSAL. Acceso en <http://epi.minsal.cl>.

4 Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol*. 2004 Feb;21(6):392-401²

5 Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt HM. Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol*. 2004 Feb;21(6):382-91.

6 Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jun 20;99(12):920-8.

7 Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Apr 5;87(7):524-30

8 Sugano K, Kakizoe T Genetic alterations in bladder cancer and their clinical applications in molecular tumor staging. *Nat Clin Pract Urol*. 2006 Dec;3(12):642-52.

9 Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):1823-6.

10 Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*. 1995 153(3 Pt 1):564-72.

11 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, Newling DW, Kurth K Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5.

12 Madeb R., Golijanin G., Knopf J., Messing E. Current state of screening for bladder cancer . *Expert Rev Anticancer Ther* 7(7),981-987, 2007.

-
- 13 Thériault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec. *J Occup Med*. 1990 ;32(9):869-72.
- 14 Brauers A, Jakse GJ. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer. *Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 575-583.
- 15 Gontero P, Casetta G, Zitella A. Evaluation of P53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 287-296.
- 16 Copley JB. Isolated asymptomatic hematuria in the adult. *Am J Med Sci* 1981; 291(2):101-111.
- 17 Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. *J.Urol* 1980; 124(3):389-391
Benson GS, Brewer ED. Hematuria: algorithms for diagnosis. *JAMA* 1981; 246(9):993-995.
- 18 Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D, Duffy S, Ritchie G, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(18):i259.
- 19 Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old. *J Urol* 1987; 137(5):919-922.
- 20 Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986; 256(2):224-229
- 21 The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. Malone PR, Weston-Underwood J, Aron PM, Wilkinson KW, Joseph AE, Riddle PR. *Br J Urol*. 1986 Oct;58(5):520-2
- 22 Can transabdominal ultrasonography of the bladder replace cystoscopy in the followup of superficial bladder tumors? Vallancien G, Veillon B, Charton M, Brisset JM. *J Urol*. 1986 Jul;136(1):32-4
- 23 Aslaksen A, Gadeholt G, Gothlin JH, et al. US vs. IVU in the evaluation of patients with microscopic hematuria. *Br J Urol* 1990; 66(2):144-147.
- 24 Mazeman E, Lemaitre G, Lemaitre L, Biserte J, Mauroy B. [Computerized tomography in evaluating the extension of bladder tumors. 215 cases] *J Urol (Paris)*. 1986;92(6):333-8.
- 25 Yossepowitch O, Herr HW, Donat SM. Use of urinary biomarkers for bladder cancer surveillance: patient perspectives. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1277-82.
- 26 Nielsen ME, Schaeffer EM, Veltri RW, Schoenberg MP, Getzenberg RH. Urinary markers in the detection of bladder cancer: what's new? *Curr Opin Urol*. 2006 Sep;16(5):350-5.

27 Nguyen CT, Jones JS. Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance. *World J Urol.* 2008 Feb;26(1):51-8.

28 P. Jichlinski, D. Jacqmin. Photodynamic Diagnosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*, Volume 7, Issue 7, Pages 529-535.

29. Fu CY, Ng BK, Razul SG, Chin WW, Tan PH, Lau WK, Olivo M. Fluorescence detection of bladder cancer using urine cytology. *Int J Oncol.* 2007 Sep;31(3):525-30.

30 Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol.* 2004 May;45(5):539-46.

31 Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol.* 2001 Mar;165(3):808-10.

32 Jahnsen S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmström PU. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(3):206-10.

33 Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2186-9.

34 Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol.* 2008;53(4):709-19.

35 Bohle A, Jocham D, Bock P R. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *Journal of Urology.* 2003. VOL: 169(1) PAG: 90-95.

36 Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Måson M . Bacilo de Calmette-Guerin intravesical en cancer de vejiga en estadio Ta y T1 (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.

37 Han R F, Pan J G. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006. VOL: 67(6). PAG: 1216-1223.

38 Leuret T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, Botto H. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):63-7.

39 Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JM, Martín MG, Molina JR,

Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadán M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242-7.

40 Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Takayama T, Ito T, Maruyama S, Hadano S, Nagae H. Long-term outcome of a low-dose intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ of the bladder: results after six successive instillations of 40 mg BCG. *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Jul;35(7):395-9.

41 Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1964-70.

42 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174(1):86-91

49 Sengupta S, Blute ML. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2006 Mar;67(3 Suppl 1):48-54.

50 Smith H, Weaver D, Barjenbruch O, Weinstein S, Ross G Jr. Routine excretory urography in follow-up of superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urology*. 1989 Oct;34(4):193-6.

51 Messing EM and Catalona W., In: *Campbell's Urology*, Saunders 1998; chapt 77, pp 2327-2408.

52 Y. Lotan, c. Roehrborn. Cost-effectiveness of a modified care protocol substituting bladder tumor markers for cystoscopy for the followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a decision analytical approach. 2002 the journal of urology, Volume 167, issue 1, pages 75 - 79.

53 Advanced Bladder (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *European Urology*. 2005;48:189-201.

54 Advanced Bladder (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *European Urology*. 2005;48:202-206.

55 American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2012.

56 American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Urinary Bladder. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 497-502.

57 Carmack AJK, Soloway MS. The diagnosis and staging of bladder cancer from RBCs to TURs. *Urology*. 2006;67 (supl 3A): 3-10.

58 Gilligan TD, Steele GS, Zeitman AL, et al. *Bladder Cancer*. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E, eds. *Cancer Medicine 6*. Hamilton, Ont: BC Decker; 2003: 1689-1706.

59 Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2005;293:810-816.

60 International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. Epub ahead of print Apr 18, 2011.

61 Kalsi J, Harland SJ, Feneley MR. Electromotive drug administration with mitomycin C for intravesical treatment of non-muscle invasive transitional cell carcinoma. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5:137-145.

NCCN-FACT FBISI-18

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much	
D R S- P	GP4	I have pain	0	1	2	3	4
	C2	I am losing weight	0	1	2	3	4
	BL1	I have trouble controlling my urine	0	1	2	3	4
	HI12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
	Au9	I feel light-headed (dizzy)	0	1	2	3	4
	GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
	C6	I have a good appetite	0	1	2	3	4
	BL5a	(For men only) I am able to have and maintain an erection	0	1	2	3	4
	GP5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
	D R S- E	GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3
GE1		I feel sad	0	1	2	3	4
GP2		I have nausea	0	1	2	3	4
T S E	GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
	GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
	C3	I have control of my bowels	0	1	2	3	4
F W B	GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
	GP3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
	GP7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

DRS-P=Disease-Related Symptoms Subscale – Physical
 DRS-E=Disease-Related Symptoms Subscale – Emotional
 TSE=Treatment Side Effects Subscale
 FWB=Function and Well-Being Subscale