



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Marina
Gándara Cortés

Tesis doctoral

Clasificación molecular mediante
marcadores inmunohistoquímicos e
implicaciones pronósticas del PD-L1
en los carcinomas de vejiga no
músculo invasivos de alto grado

Santiago de Compostela, 2024



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESE DE DOUTORAMENTO

**CLASIFICACIÓN MOLECULAR MEDIANTE
MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS E
IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL PD-L1
EN LOS CARCINOMAS DE VEJIGA NO
MÚSCULO INVASIVOS DE ALTO GRADO**

Marina Gándara Cortés

Directores:

Tomás García-Caballero Parada

María Pilar San Miguel Fraile

Titor:

Tomás García-Caballero Parada

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN MEDICINA MOLECULAR



SANTIAGO DE COMPOSTELA

2024



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

La doctoranda Marina Gándara Cortés

Declaro no tener ningún conflicto de interés en relación con su tesis doctoral, **“Clasificación molecular mediante marcadores inmunohistoquímicos e implicaciones pronósticas del PD-L1 en los carcinomas de vejiga no músculo invasivos de alto grado”**,

En Santiago de Compostela, 16 de Enero de 2024

Firma electrónica



AGRADECIMIENTOS

Es complicado el poder expresar en pocas líneas la enorme gratitud que siento hacia las personas que me han ayudado a que esta gran empresa llegue a buen puerto.

A mi padre, por enseñarme la constancia el sacrificio y la dedicación en el trabajo. Por su incesante ayuda y el ánimo brindado para que este trabajo saliera adelante.

Profesionalmente en primer lugar, me gustaría agradecerle a mi tutor y director de tesis el Prof. Dr. Tomás García-Caballero Parada la confianza depositada en mí desde el año 2008, primero como alumna de Histología y años más tarde como compañera en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y en el departamento de Histología de la USC. Él ha sido mi maestro y mentor, a pesar de tantos años aún me queda mucho que aprender de él.

A mi directora de tesis, la Dra. Pilar San Miguel Fraile, por inculcarme la pasión por la uropatología durante mi residencia en el Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, la enorme paciencia que ha tenido durante el desarrollo de esta tesis y por animarme a seguir hacia adelante en los momentos complicados durante esta travesía.

No debo olvidarme del Prof. Dr. Juan Cuevas Álvarez, por los ánimos en los momentos de dificultad y su empeño en que concluyese este proyecto. Al Dr. Máximo Castro, compañero de batallas, por su gran ayuda para la recopilación de datos clínicos y de los pacientes que están plasmados en esta tesis. Al Dr. José Antonio Ortiz por sus ideas para la realización de este trabajo, sus consejos y sus ánimos para que no abandonase. A la Prof. Dra. Elena Padín, por su inestimable ayuda y sus grandes consejos durante nuestros largos paseos por la playa de Aguete.

A mis compañeros y amigos el Dr. Carlos Aliste y el Dr. Juanjo Carrera, por las charlas interminables y su gran comprensión en los momentos de flaqueza.

A mis compañeros del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Montecelo en Pontevedra, por el apoyo brindado en los últimos meses de esta tesis. A mis compañeros del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por su disponibilidad y ayuda durante el desarrollo de esta tarea. En especial, al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, donde comenzó todo, sin ellos nada de esto sería posible.

De igual manera esta tesis no podría realizarse sin la inestimable ayuda de Carolina Gómez de María, sin ella no tendría las preparaciones histológicas para analizar.

No puedo olvidarme de mis amigos, gracias a ellos he podido soportar la presión de este proyecto, en especial a Majo Bernárdez por sus largas llamadas telefónicas de aliento y a Rebeca Juncal por su gran ayuda en la realización de las ilustraciones de esta tesis y su gran apoyo en todo este tiempo.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de vejiga es el tumor maligno más frecuente en el tracto urinario y el noveno cáncer más común a nivel mundial. El carcinoma de células uroteliales es el tipo histológico predominante, correspondiendo al 90 % de los mismos. En su presentación inicial el 75 % de los pacientes debutan con la enfermedad confinada en la mucosa (estadios Ta carcinoma in situ) o lámina propia (estadio T1). Estos tumores son agrupados como tumores no-músculo invasivos y tienen una alta prevalencia debido a la baja tasa de progresión (10-20%) y a la larga supervivencia en otros, contrariamente a los tumores músculo-invasivos. Los tumores T1 presentan un comportamiento clínico heterogéneo y su tratamiento es controvertido. La experiencia clínica ha demostrado que existe un subgrupo dentro de los tumores no músculo-invasivos con un alto potencial de malignidad por su mayor recurrencia y progresión: los tumores T1 de alto grado y el carcinoma in situ. En el momento actual se ha producido un avance acelerado en la genética y genómica molecular del cáncer. El uso de marcadores moleculares forma parte del diagnóstico y manejo clínico de varios tipos de tumores, pero desafortunadamente permanecen excluidos de los algoritmos de rutina del cáncer de vejiga. La validación de los marcadores moleculares presentes permitiría no solo nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de vejiga, sino también la identificación clínica de aquellos pacientes en los que un tratamiento agresivo precoz sería beneficioso.

Objetivos: Evaluar la utilidad como marcador pronóstico la clasificación molecular, mediante la determinación de la expresión de CK5, CK20, CD44 y GATA3, correlacionando su presencia con recurrencia y progresión, en una cohorte bien caracterizada de pacientes con carcinoma de células uroteliales no músculo invasivo de alto riesgo. Evaluar la expresión de PDL1 mediante inmunohistoquímica con los clones SP142, SP263 y 22C3 y estudiar si tiene relación con la clasificación molecular.

Materiales y métodos: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de 171 pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma urotelial no músculo invasivo (T1) de alto grado histológico (G3) del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), entre los años 2001-2020. Mediante el uso de 27 matrices tisulares se han realizado las tinciones inmunohistoquímicas para CK20, CK5 y CD44 (que permiten reproducir la clasificación molecular propuesta por Choi et al., 2014), CK5 y GATA3 (que permite reproducir la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak, 2019) y los clones de PD-L1 SP142, SP263 y 22C3. Se estudiaron las asociaciones entre las variables clínicas, histopatológicas, moleculares y de expresión de PD-L1 usando la odds ratio. Se realizó el análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier con relación a las clasificaciones moleculares y expresión de PD-L1.

Resultados: El perfil clínico de nuestra serie corresponde a hombres fumadores (76,5%) con una edad media de 71,5 años. Replicando la clasificación molecular propuesta por Choi et al. (2014) tenemos un grupo luminal (59,1%), un grupo basal (4,7%) y un grupo intermedio ambiguo (31%), que no nos permite clasificarlos correctamente. Con la clasificación de Guo y Czerniak (2019) observamos un gran grupo luminal (81,3%), un grupo ambiguo (13,4%) y

ningún caso se clasificó como basal. La positividad para PD-L1 determinada con el clon SP142 fue del 24%, frente al clon SP263 que fue del 51,5% y el clon 22C3 fue del 11,1%.

Conclusiones: Este es uno de los pocos estudios que analiza los carcinomas uroteliales no músculo invasivos. De nuestros resultados se concluye que la clasificación molecular propuesta por Choi et al. (2014) no es adecuada debido a que se identifica un grupo numeroso, el ambiguo, que no nos permite clasificar correctamente a los tumores. Mientras que la clasificación propuesta por Guo y Czerniak (2019) no nos permite identificar el grupo basal. Es preciso llevar a cabo nuevas investigaciones con una población muestral más amplia y el uso de nuevos anticuerpos, que nos permitan discernir entre tumores luminales y tumores basales y así poder controlar, de una forma más dirigida, a aquellos pacientes que presenten mayor riesgo de recidiva y progresión.

RESUMO

Introdución: o cancro de vexiga é o tumor maligno máis común no tracto urinario e o noveno cancro máis frecuente no mundo. O carcinoma de células uroteliais é o tipo histolóxico predominante, que corresponde ao 90% deles. Na presentación inicial, o 75% dos pacientes debutan coa enfermidade confinada á mucosa (estadios Ta carcinoma in situ) ou a lámina propia (estadio T1). Estes tumores agrúpanse como tumores non invasivos musculares e teñen unha elevada prevalencia debido á baixa taxa de progresión (10-20%) e a longa supervivencia noutros, ao contrario dos tumores invasivos musculares. Os tumores T1 presentan un comportamento clínico heteroxéneo e o seu tratamento é controvertido. A experiencia clínica demostrou que existe un subgrupo dentro dos tumores non invasivos musculares cun alto potencial de malignidade pola súa maior recidiva e progresión: os tumores T1 de alto grao e o carcinoma in situ. Na actualidade, houbo un progreso acelerado na xenética e a xenómica molecular do cancro. O uso de marcadores moleculares forma parte do diagnóstico e manexo clínico de varios tipos de tumores, pero lamentablemente seguen excluídos dos algoritmos rutineiros de cancro de vexiga. A validación dos presentes marcadores moleculares permitiría non só novas dianas terapéuticas no cancro de vexiga, senón tamén a identificación clínica daqueles pacientes nos que un tratamento agresivo precoz sería beneficioso.

Obxectivos: avaliar a utilidade da clasificación molecular como marcador pronóstico, mediante a determinación da expresión de CK5, CK20, CD44 e GATA3, correlacionando a súa presenza con recorrencia e progresión, nunha cohorte ben caracterizada de pacientes con carcinoma de células uroteliais non músculo invasivos de alto risco. Avaliar a expresión de PDL1 mediante inmunohistoquímica cos clons SP142, SP263 e 22C3 e estudar se está relacionada coa clasificación molecular.

Materiais e métodos: realizouse un estudo observacional retrospectivo de 171 pacientes diagnosticados e tratados con carcinoma urotelial non muscular invasivo (T1) de alto grao histolóxico (G3) do Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), entre os anos 2001-2020. Utilizando 27 matrices de tecidos, realizouse a tinción inmunohistoquímica de CK20, CK5 e CD44 (que permite reproducir a clasificación molecular proposta por Choi et al., 2014), CK5 e GATA3 (que permite reproducir a clasificación molecular proposta por Guo e Czerniak, 2019) e os clons de PD-L1 SP142, SP263 e 22C3. As asociacións entre variables clínicas, histopatolóxicas, moleculares e de expresión de PD-L1 estudáronse mediante a odds ratio. A análise de supervivencia realizouse mediante o método de Kaplan-Meier en relación coas clasificacións moleculares e a expresión de PD-L1.

Resultados: O perfil clínico da nosa serie corresponde a homes fumadores (76,5%) cunha idade media de 71,5 anos. Replicando a clasificación molecular proposta por Choi et al. (2014) temos un grupo luminal (59,1%), un grupo basal (4,7%) e un grupo intermedio ambiguo (31%), o que non nos permite clasificalos correctamente. Coa clasificación de Guo e Czerniak (2019) observamos un gran grupo luminal (81,3%), un grupo ambiguo (13,4%) e ningún caso foi clasificado como basal. A positividade para PD-L1 determinada co clon SP142 foi do 24 %, en comparación co clon SP263 que foi do 51,5 % e do clon 22C3 do 11,1 %.

Conclusións: este é un dos poucos estudos que analiza os carcinomas uroteliais non músculo invasivos. Dos nosos resultados conclúese que a clasificación molecular proposta por Choi et al. (2014) non é apropiada porque se identifica un grupo grande, o grupo ambiguo, que non nos permite clasificar correctamente os tumores. Mentres que a clasificación proposta por Guo e Czerniak (2019) non nos permite identificar o grupo basal. É necesario levar a cabo novas investigacións cunha poboación mostral maior e o uso de novos anticorpos, que permitan discernir entre os tumores luminais e os basais e así poder controlar, dun xeito máis dirixido, a aqueles pacientes que presentan un maior risco de recidiva e progresión.

SUMMARY

Introduction: Bladder cancer is the most common malignant tumor in the urinary tract and the ninth most common cancer worldwide. Urothelial cell carcinoma is the predominant histological type, corresponding to 90% of them. At initial presentation, 75% of patients debut with the disease confined to the mucosa (stages Ta carcinoma in situ) or lamina propria (stage T1). These tumors are grouped as non-muscle invasive tumors and have a high prevalence due to the low rate of progression (10-20%) and long survival in others, contrary to muscle-invasive tumors. T1 tumors present a heterogeneous clinical behavior and their treatment is controversial. Clinical experience has shown that there is a subgroup within non-muscle-invasive tumors with a high potential for malignancy due to their greater recurrence and progression: high-grade T1 tumors and carcinoma in situ. At present, there has been accelerated progress in the genetics and molecular genomics of cancer. The use of molecular markers is part of the diagnosis and clinical management of several types of tumors, but unfortunately they remain excluded from routine bladder cancer algorithms. Validation of the present molecular markers would allow not only new therapeutic targets in bladder cancer, but also the clinical identification of those patients in whom early aggressive treatment would be beneficial.

Objectives: To evaluate the usefulness of molecular classification as a prognostic marker, by determining the expression of CK5, CK20, CD44 and GATA3, correlating its presence with recurrence and progression, in a well-characterized cohort of patients with non-muscle invasive high-risk urothelial cell carcinoma. To evaluate the expression of PDL1 by immunohistochemistry with clones SP142, SP263 and 22C3 and study if it is related to molecular classification.

Materials and methods: A retrospective observational study was carried out on 171 patients diagnosed and treated with high histological grade (G3) non-muscle invasive urothelial carcinoma (T1) from the Vigo University Hospital Complex (CHUVI), between the years 2001-2020. Using 27 tissue matrices, immunohistochemical staining was performed for CK20, CK5 and CD44 (which allows the molecular classification proposed by Choi et al., 2014 to be reproduced), CK5 and GATA3 (which allows the molecular classification proposed by Guo and Czerniak, 2019 to be reproduced) and the PD-L1 clones SP142, SP263 and 22C3. Associations between clinical, histopathological, molecular and PD-L1 expression variables were studied using the odds ratio. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method in relation to molecular classifications and PD-L1 expression.

Results: The clinical profile of our series corresponds to male smokers (76.5%) with a mean age of 71.5 years. Replicating the molecular classification proposed by Choi et al. (2014) we have a luminal group (59.1%), a basal group (4.7%) and an ambiguous intermediate group (31%), which does not allow us to classify them correctly. With the classification of Guo and Czerniak (2019) we observed a large luminal group (81.3%), an ambiguous group (13.4%) and no case was classified as basal. The positivity for PD-L1 determined with clone SP142 was 24%, compared to clone SP263 which was 51.5% and clone 22C3 was 11.1%.

Conclusions: This is one of the few studies that analyzes non-muscle invasive urothelial carcinomas. From our results it is concluded that the molecular classification proposed by Choi et al. (2014) is not appropriate because a large group is identified, the ambiguous group, which does not allow us to correctly classify tumors. While the classification proposed by Guo and Czerniak (2019) does not allow us to identify the basal group. It is necessary to carry out new research with a larger sample population and the use of new antibodies, which allow us to discern between luminal tumors and basal tumors and thus be able to control, in a more targeted way, those patients who present a higher risk of recurrence and progression.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
RESUMEN	9
RESUMO	11
SUMMARY	13
ÍNDICE	15
ABREVIATURAS	23
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Incidencia del cáncer de vejiga	29
1.2. Etiología del cáncer de vejiga	30
A) Factores asociados al estilo de vida	30
B) Alteraciones genéticas hereditarias	31
1.3. Histología	32
1.3.1. Urotelio	33
1.3.2. Lámina propia	36
1.3.3. Capa muscular propia.....	37
1.4. Tumores de vejiga	38
1.4.1. Estadaje de tumores de vejiga	38
1.4.1.1. pTa Carcinoma Papilar no infiltrante:	38
1.4.1.2. pTis Carcinoma Urotelial In Situ	39
1.4.1.3. pT1 Invasión de la lámina propia:	39
1.4.1.4. pT2 Infiltración de la capa muscular propia:	39
1.4.1.5. pT3 Infiltración del tejido blando perivesical:	40
1.4.1.6. pT4 Infiltración de la próstata, vesículas seminales, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal:	40
1.4.2. Graduación de los tumores de vejiga	40
1.4.3. Clasificación histológica de los tumores de vejiga	41
1.4.3.1. Tumores uroteliales	41
1.4.3.1.1. Tumores no músculo infiltrantes	41
A) Carcinoma urotelial In Situ.....	41
B) Carcinoma papilar urotelial no infiltrante.....	42
B.1) Carcinoma Papilar Urotelial de Bajo grado:.....	43
B.2) Carcinoma Papilar Urotelial de Alto grado:	43
B.3) Carcinoma Papilar Urotelial con Patrón de Crecimiento Invertido:.....	43
C) Carcinoma urotelial infiltrante no músculo infiltrante.....	44
1.4.3.1.2. Tumores músculo infiltrantes	45
1.4.3.1.2.1. Tipos histológicos de carcinomas uroteliales infiltrantes	48
1.4.3.2. Neoplasias de células escamosas.....	55
1.4.3.2.1. Carcinoma de células escamosas puro.....	55
1.4.3.2.2. Carcinoma verrucoso	57
1.4.3.3. Neoplasias glandulares	58

1.4.3.3.1. Adenocarcinoma	58
A) Adenocarcinoma entérico	58
B) Adenocarcinoma mucinoso	58
C) Adenocarcinoma mixto	58
1.4.3.4. Carcinoma uracal	59
1.4.3.5. Carcinoma endometriode del tracto urinario o tumor de tipo mülleriano	60
1.4.3.6. Tumores neuroendocrinos.....	62
A) Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	62
B) Carcinoma neuroendocrino de células grandes	64
C) Tumor neuroendocrino bien diferenciado	64
D) Paraganglioma	65
1.4.3.7. Melanoma maligno	65
1.4.3.8. Tumores mesenquimales.....	66
A) Rabdomiosarcoma	66
B) Leiomiosarcoma	67
C) Angiosarcoma	68
D) Tumor miofibroblástico inflamatorio	69
E) Tumor de células epitelioides perivasculares	70
F) Tumor fibroso solitario	70
G) Tumor de células granulares	71
1.4.3.9. Tumores linfoides y hematopoyéticos	71
A) Linfoma	71
B) Plasmocitoma	72
1.4.3.10. Tumores metastásicos	73
1.5. Tratamiento del cáncer de vejiga	74
1.5.1. Inmunoterapia como tratamiento.....	75
1.6. Clasificación molecular	77
1.6.1. Clasificación molecular de la universidad de Lund	78
1.6.2. Clasificación molecular de la universidad de Carolina del Norte	79
1.6.3. Clasificación molecular del MD Anderson	80
1.6.4. Clasificación del TCGA (The Cancer Genome Atlas).....	80
1.6.5. Relación entre las clasificaciones moleculares de la universidad de Lund, universidad de Carolina del Norte, MD Anderson y TCGA.	80
2. JUSTIFICACIÓN	85
3. HIPÓTESIS	89
4. OBJETIVOS	93
4.1. General	93
4.2. Específicos	93
5. MATERIAL Y MÉTODOS	97
5.1. Diseño	97
5.2. Población a estudio	97
5.2.1. Características de inclusión:	97
5.2.2. Características de exclusión:	97

5.3 Variables de estudio y recogida de las mismas	97
5.4 Realización del estudio histológico	102
5.4.1. Selección de áreas representativas a estudiar	102
5.4.2. Realización de las matrices tisulares	102
5.4.3. Hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica	103
5.4.4. Evaluación de las técnicas de inmunohistoquímica	106
6. RESULTADOS	109
6.1. Características epidemiológicas de la muestra	109
6.2. Análisis descriptivo de las variables y su relación con el grupo de edad y el sexo	109
6.2.1. Fumadores	109
6.2.2. Índice de masa corporal (IMC)	110
6.2.3. Escala de Charlson	110
6.2.4. Escala de riesgo anestésico ASA	111
6.2.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)	111
6.2.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico	111
6.2.7. Hidronefrosis	112
6.2.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización	112
6.2.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)	112
6.2.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS	113
6.2.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS	113
6.2.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales	113
6.2.13. Presencia de Carcinoma Urotelial <i>In Situ</i> (CIS)	114
6.2.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica	114
6.2.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales	114
6.2.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia	115
6.2.17. Tamaño de las lesiones	115
6.2.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004	116
6.2.19. Riesgo de progresión según los criterios de 1973	116
6.2.20. R-RTU a los 3 meses	116
6.2.21. Tratamiento recibido por los pacientes	117
6.2.22. Recidiva de los pacientes	117
6.2.23. Tiempo de recidiva	118
6.2.24. Progresión de los pacientes	118
6.2.25. Tiempo de progresión	118
6.2.26. Éxito	118
6.2.27. Causas del éxito	119
6.2.28. Tiempo de seguimiento	119
6.2.29. Clasificación molecular propuesta por Choi et al (2014)	119
6.2.30. Clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019)	120
6.2.31. Expresión PD-L1 determinado con SP142	120
6.2.32. Expresión de PD-L1 determinado con SP263	121
6.2.33. Expresión de PD-L1 determinado con 22C3	122
6.3. Análisis descriptivo de las variables y su relación con la clasificación molecular propuesta por Choi et al (2014)	123
6.3.1. Fumadores	124
6.3.2. Índice de masa corporal (IMC)	124
6.3.3. Escala de Charlson	125
6.3.4. Escala de riesgo anestésico (ASA)	125

6.3.5. Relación Neutrófilo- Linfocito (NLR)	126
6.3.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico	126
6.3.7. Hidronefrosis	126
6.3.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización de las vías urinarias.....	127
6.3.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)	127
6.3.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS	127
6.3.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS	128
6.3.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales.....	128
6.3.13. Presencia de Carcinoma Urotelial <i>In Situ</i> (CIS).....	128
6.3.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica	129
6.3.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales	129
6.3.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia	130
6.3.17. Tamaño de las lesiones	130
6.3.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004	130
6.3.19. Riesgo de progresión según los criterios 1973	131
6.3.20. R-RTU a los 3 meses.....	131
6.3.21. Tratamiento recibido por los pacientes.....	131
6.3.22. Recidiva de los pacientes.....	132
6.3.23. Tiempo de recidiva	132
6.3.24. Progresión de los pacientes	132
6.3.25. Tiempo de progresión.....	132
6.3.26. Éxito.....	133
6.3.27. Causas del éxito	133
6.3.28. Tiempo de seguimiento	133

6.4. Análisis descriptivo de las variables y su relación con la clasificación

molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019)	133
6.4.1. Fumadores	134
6.4.2. Índice de masa corporal (IMC).....	134
6.4.3. Escala de Charlson	135
6.4.4. Escala de riesgo anestésico ASA.....	135
6.4.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)	136
6.4.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico	136
6.4.7. Hidronefrosis	136
6.4.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización	137
6.4.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes	137
6.4.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS	137
6.4.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS	138
6.4.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales.....	138
6.4.13. Presencia de Carcinoma Urotelial <i>In Situ</i> (CIS).....	139
6.4.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica	139
6.4.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales	139
6.4.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia	140
6.4.17. Tamaño de las lesiones	140
6.4.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004	140
6.4.19. Riesgo de progresión según criterios de 1973	141
6.4.20. R-RTU a los 3 meses.....	141
6.4.21. Tratamiento recibido por los pacientes.....	141
6.4.22. Recidiva de los pacientes.....	142
6.4.23. Tiempo de recidiva	142
6.4.24. Progresión de los pacientes	142
6.4.25. Tiempo de progresión.....	143
6.4.26. Éxito.....	143

6.4.27. Causas del éxitus	143
6.4.28 Tiempo de seguimiento	144
6.5. Análisis descriptivo de las variables y su relación con el grupo de expresión de PD-L1 SP142.....	144
6.5.1. Fumadores	144
6.5.2. Índice de masa corporal (IMC)	145
6.5.3. Escala de Charlson	145
6.5.4. Escala de riesgo anestésico ASA	146
6.5.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)	147
6.5.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico	147
6.5.7. Hidronefrosis.....	148
6.5.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización	149
6.5.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes	150
6.5.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS	150
6.5.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS.....	151
6.5.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales	152
6.5.13. Presencia de Carcinoma Urotelial <i>In Situ</i> (CIS)	152
6.5.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica.....	153
6.5.15 Variante histológica de los carcinomas uroteliales	154
6.5.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia	155
6.5.17. Tamaño de las lesiones.....	155
6.5.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004.....	156
6.5.19. Riesgo de progresión según los criterios de 1973	157
6.5.20 R-RTU a los 3 meses.....	157
6.5.21. Tratamiento recibido por los pacientes	158
6.5.22. Recidiva de los pacientes	159
6.5.23. Tiempo de recidiva.....	159
6.5.24. Progresión de los pacientes	160
6.5.25. Tiempo de progresión	160
6.5.26. Éxitus.....	160
6.5.27. Causas del éxitus	161
6.5.28. Tiempo de seguimiento	162
6.6. Análisis descriptivo de las variables y su relación con el grupo de expresión de PD-L1 SP263.....	162
6.6.1. Fumadores	162
6.6.2. Índice de masa corporal (IMC)	163
6.6.3. Escala de Charlson	163
6.6.4. Escala de riesgo anestésico ASA	163
6.6.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)	164
6.6.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico	164
6.6.7. Hidronefrosis.....	165
6.6.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización	165
6.6.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1).....	165
6.6.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS	166
6.6.11. Grado histológico de la clasificación de 2004-2016 de la OMS.....	166
6.6.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales	166
6.6.13. Presencia de Carcinoma Urotelial <i>In Situ</i> (CIS)	167
6.6.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica.....	167
6.6.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales	168
6.6.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia	168
6.6.17. Tamaño de las lesiones.....	168

6.6.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004	169
6.6.19. Riesgo de progresión según los criterios del 1973	169
6.6.20. R-RTU a los 3 meses	169
6.6.21. Tratamiento recibido por los pacientes.....	170
6.6.22. Recidiva de los pacientes.....	170
6.6.23. Tiempo de recidiva.....	171
6.6.24. Progresión de los pacientes	171
6.6.25. Tiempo de progresión.....	171
6.6.26. Éxito.....	171
6.6.27. Causas del éxito	172
6.6.28. Tiempo de seguimiento	172
6.7. Análisis descriptivo de las variables y su relación con el grupo de expresión de PD-L1 22C3	172
6.7.1. Fumadores	172
6.7.2. Índice de masa corporal (IMC).....	173
6.7.3. Escala de Charlson	174
6.7.4. Escala de riesgo anestésico ASA.....	175
6.7.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)	175
6.7.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico	176
6.7.7. Hidronefrosis	177
6.7.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización	178
6.7.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)	178
6.7.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS	179
6.7.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS	180
6.7.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales.....	181
6.7.13. Presencia de Carcinoma Urotelial <i>In Situ</i> (CIS).....	181
6.7.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica	182
6.7.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales	183
6.7.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia	184
6.7.17. Tamaño de las lesiones.....	184
6.7.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004	185
6.7.19. Riesgo de progresión según los criterios de 1973	186
6.7.20. R-RTU a los 3 meses.....	186
6.7.21. Tratamiento recibido por los pacientes.....	187
6.7.22. Recidiva de los pacientes.....	188
6.7.23. Tiempo de recidiva	189
6.7.24. Progresión de los pacientes	189
6.7.25. Tiempo de progresión.....	190
6.7.26. Éxito.....	190
6.7.27. Causas del éxito	190
6.7.28. Tiempo de seguimiento	191
6.8. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi et al (2014) y la expresión de PD-L1.	191
6.8.1 Expresión PD-L1 clon SP142.....	192
6.8.2 Expresión PD-L1 clon SP263.....	193
6.8.3. Expresión PD-L1 clon 22C3	193
6.9. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019) y la expresión de PD-L1.....	194
6.9.1. Expresión PD-L1 clon SP142.....	194
6.9.2. Expresión PD-L1 clon SP263.....	195
6.9.3. Expresión de PD-L1 clon 22C3.....	196

6.10. Relación entre la recidiva y la progresión entre las dos clasificaciones moleculares y el PD-L1	197
6.10.1. Relación entre la recidiva y la clasificación de Choi et al (2014).....	197
6.10.2. Relación entre la recidiva y la clasificación de Guo y Czerniak (2019).....	198
6.10.3. Relación entre la recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con SP142	198
6.10.4. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.....	199
6.10.5. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3	200
6.10.6 Relación entre la progresión y la clasificación molecular propuesta por Choi et al. (2014)	201
6.10.7. Relación entre la progresión y la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019).....	202
6.10.8. Relación entre la progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.....	203
6.10.8. Relación entre progresión y expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263	204
6.10.9. Relación entre la progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3	205
7. DISCUSIÓN	209
7.1. Introducción	209
7.2. Relación entre el carcinoma urotelial no músculo invasivo con las variables clínicas	209
7.3. Relación entre el carcinoma urotelial no músculo invasivo y parámetros histológicos	210
7.4. Relación de la clasificación molecular propuesta por Choi et al. (2014) con las variables clínicas	212
7.5. Relación de la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019) con las variables clínicas	216
7.6. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el Clon SP142 y las variables clínicas	217
7.7 Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y las variables clínicas	218
7.8. Relación de la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y las variables clínicas	219
7.9. Relación entre la clasificación de Choi et al (2014) y la expresión de PD-L1	221
7.10. Relación entre la clasificación de Guo y Czerniak (2019) y la expresión de PD-L1	221
7.11. Recidiva, progresión y supervivencia	221
7.12. Limitaciones y fortalezas de este estudio	223
7.11. Líneas futuras de investigación	224
8. CONCLUSIONES	227
ÍNDICE DE GRÁFICAS, FIGURA Y TABLAS	229

Gráficas	229
Figuras.....	233
Tablas	234
BIBLIOGRAFÍA.....	243
ANEXO 1 DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE.....	293
ANEXO 2 CONFORMIDAD DE LA AUTORIDAD COMPETENTE PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL ÁREA SANITARIA DE VIGO	295

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJJC	The American Joint Committe on Cancer
ALK1	Activin-like kinase receptor type I
AMACR	α -metilacil-CoA racemasa
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASA	The American Society of Anesthesiologisth
BASE47	Bladder cancer Analysis of Subtype by gene Expression
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
β-HCG	Subunidad β de la gonadotropina humana
B7.1	CD80
B7.2	CD86
Ca-125	Antígeno del cáncer 125
CAD-E	E-cadherina
CAD-P	P-cadherina
CAM 5.2	Citoqueratinas de bajo peso molecular 5.2
CCNB1	Gen que codifica la Ciclina B1
CCND1	Gen que codifica la ciclina D1
CCNE1	Gen que codifica la ciclina E1
CD4⁺	Linfocitos T CD4 ⁺
CD8⁺	Linfocitos T CD8 ⁺
CD24	Antígeno cluster of differentiation 24
CD10	Antígeno cluster of differentiation 10
CD28	Antígeno cluster of differentiation 28
CD31	Antígeno cluster of differentiation 31
CD34	Antígeno cluster of differentiation 34
CD44	Antígeno cluster of differentiation 44
CD80	Antígeno cluster of differentiation 80 (proteína B7.1)
CD86	Antígeno cluster of differentiation 86 (proteína B7.2)
CD138	Antígeno cluster of differentiation 138
CDH3	Gen de la Cadherina 3
CDKN2A	Inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A
CDX2	Proteína caudal Homeobox 2
CIS	Carcinoma in situ
CIT	Institut Curie
CK5 o CK5/6	Citoqueratina 5 o citoqueratina 5/6
CK7	Citoqueratina 7
CK14	Citoqueratina 14
CK20	Citoqueratina 20
CPS	Combined Positive Score
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-Associated protein-4

DAB	Diaminobencidina
EBV	Virus de Epstein-Barr
EMA	Antígeno epitelial de membrana
ERBB2	Receptor proteína tirosina quinasa erbB-2
ERBB3	Receptor proteína tirosina quinasa erbB-3
ERG	Erythroblast transformation specific (ETS)-related gene
FAP	Fosfatasa ácida prostática
FDG-PET/CT	Tomografía por emisión de positrones unida a la tomografía computada con Fluorodesoxiglucosa
FGFR3	Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos
FLI1	Factor de transcripción 1 de integración de leucemia de Friend
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FOXA	Gen Human Forkhead-box A
GATA3	GATA binding protein 3
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HMB45	Anticuerpo monoclonal murino anti melanosoma humano, clon HMB45
HNF	Factor nuclear de hepatocito
HNF1	Factor nuclear 1 alfa de hepatocito
HPV	Virus del papiloma humano
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Tumor-infiltrating immune cells
ICP	Immune cells present
IMC	Índice de masa corporal
IHC	Inmunohistochemistry
ISUP	The international Society of Urologic Pathologist
Ki67	Proteína reguladora del ciclo celular Ki67
Leu-M1	CD15
M+	Metástasis
MAC387	Calprotectin Monoclonal Antibody
MALT	Tejido linfoide asociado a mucosas
MDM2	Murine double minute 2
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MM-C	Mitomicina C
MUC1	Glicoproteína de transmembrana Mucina-1
MS1	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS1a	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS1b	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS2	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS2a1	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS2a2	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS2b1	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS2b2.1	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
MS2b2.2	Subtipo molecular intrínseco de la Universidad de Lund
N+	Gánglios linfáticos metastásicos
NAB2-STAT6	NGFI-A binding protein-Signal transducer and activator of transcription 6
NAT1	N-acetil transferasa 1
NAT2	N-acetil transferasa 2
NGS	Next generation sequencing

NLR	Relación neutrófilo-linfocito
OMS	Organización mundial de la salud
PAM	Panel de análisis multigénico
PAM50	Panel de análisis multigénico (50 genes)
PAS	Ácido periódico de Schiff
PAS-D	PAS-Diastasa
PAX-FOXO1	Paired box gene-Forkhead box protein O1
PAX2	Paired box gene 2
PAX8	Paired box gene 8
PD1	Programmed Death cell protein-1
PDL1	Programmed cell death ligand 1
PDL2	Programmed cell death ligand 2
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PSA	Prostate-specific antigen
PSAP	prostate specific acid phosphatase
pTa	Tumor confinado al urotelio
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor confinado a la lámina propia
pT1a	Tumor invade la lámina propia
pT1b	Tumor invade la lámina propia
pT1c	Tumor invade la lámina propia
pT2	Tumor invade la muscular propia
pT2a	Tumor invade la muscular propia superficial
pT2b	Tumor invade la muscular propia profunda
pT3	Tumor invade el tejido blando perivesical
pT3a	Tumor invade el tejido blando perivesical microscópicamente
pT3b	Tumor invade el tejido blando perivesical macroscópicamente
pT4	Tumor invade estructuras extravesicales directamente
pT4a	Tumor invade estructuras extravesicales directamente: estroma prostático, útero o vagina
pT4b	Tumor invade estructuras extravesicales directamente: pared pélvica, pared abdominal
p16	Tumor protein 16
p53	Tumor protein 53
p63	Tumor protein 63
RB	Retinoblastoma protein
RB1	Retinoblastoma protein
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
RTU	Resección transuretral
R-RTU	Nueva resección transuretral
SD	Desviación estándar
SDHA	Succinate Dehydrogenase Complex, Subunit A
SDHB	Succinate Dehydrogenase Complex, Subunit B
SIMCA	Mortalidad general y mortalidad por cáncer
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
S100	Proteína derivada decélulas de la cresta neural
S100p	Calcium-binding protein P

TCGA	The Cancer Genome Atlas
TCR	Receptor de células T
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TFE3	Transcription Enhancer Factor 3
TP53	Tumor protein P53
TP63	Tumor protein P63
TSC1	Tuberous sclerosis 1
TTF1	Thyroid transcription factor 1
UPK2	Uroplakin 2
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WHO	World Health Organization

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INCIDENCIA DEL CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga es el tumor maligno más frecuente que afecta a las vías urinarias. En términos globales, es la décima causa de cáncer en ambos sexos, con una estimación durante el año 2018 de 549.000 nuevos casos de cáncer de vejiga y 200.000 muertes. Los tumores de vejiga son más frecuentes en hombres que en mujeres. En la población masculina, estos tumores están situados en la sexta posición, con una estimación de 424.000 nuevos casos diagnosticados y 148.000 muertes. Sin embargo, en la población femenina disminuye su incidencia, situándose en la posición decimoséptima, con una estimación de 125.000 nuevos casos diagnosticados (Bray et al., 2018). Sin embargo, las mujeres suelen presentar diagnósticos más tardíos con enfermedad más avanzada y peor supervivencia (Liu et al., 2015).

Esta incidencia es mayor conforme aumenta la edad. Por grupos de edad, se estimó que en el año 2018 un total de 15.908 personas menores de 44 años presentarían cáncer de vejiga, mientras que para el grupo de edades comprendidas entre los 45 años a los 64 años la incidencia aumentaría, estimándose en 159.023 nuevos casos. El último grupo, con edades comprendidas entre los 65 y más de 85 años, presentarían la máxima incidencia, con 374.462 nuevos casos, situándose los tumores de vejiga en la séptima posición de incidencia en ese grupo de edad (Globocan 2018).

Por países, la incidencia de los tumores de vejiga es superior en el continente europeo con 197.000 nuevos casos, especialmente en los países del Sur de Europa y cuenca mediterránea como Grecia, España e Italia. En nuestro país, la incidencia es de 18.268 nuevos casos y las muertes estimadas son de 5.680 en el año 2018 para ambos sexos (Globocan 2018). Actualmente las estimaciones de incidencia para el año 2020, realizadas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), estima que se producirían 22.350 nuevos casos de cáncer de vejiga, de los cuales 18.071 serían en varones y 4.279, en mujeres (REDECAN 2020). La incidencia global del cáncer de vejiga en España se sitúa el quinto tumor en frecuencia, siendo en hombres el tercero, por detrás de los tumores de próstata y pulmón y en el caso de las mujeres el sexto en frecuencia.

Actualmente en nuestra Comunidad Autónoma, Galicia, no se dispone de datos epidemiológicos de incidencia y prevalencia por cada tipo de tumor, pero sí de datos de mortalidad. Los datos más recientes son del año 2017, año en el que fallecieron 347 gallegos por cáncer de vejiga, de los cuales 273 fueron varones y 74 mujeres (SIMCA 2017).

Aproximadamente el 75% de los pacientes con cáncer vesical son carcinomas uroteliales no músculo-invasivos, es decir tumores confinados al urotelio (pTa, CIS) o a la lámina propia (pT1). Este tipo de tumores tienen una mayor prevalencia, una mayor supervivencia a largo plazo y un menor riesgo de mortalidad específica en comparación con los tumores vesicales músculo invasivos (estadios pT2-pT4) (Burger et al., 2013).

1.2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VEJIGA

La etiología del cáncer de vejiga es multifactorial, siendo el tabaco y la exposición ocupacional los principales factores de riesgo para el desarrollo de tumores de vejiga.

Podemos dividir en dos grandes grupos los factores de riesgo de cáncer de vejiga: A) factores asociados al estilo de vida y B) alteraciones genéticas hereditarias.

A) Factores asociados al estilo de vida

A.1) Tabaco. El tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, estimándose que un 50% de estos tumores son inducidos por el tabaco (Cumberbatch et al., 2016, 2018)

El tabaco contiene carcinógenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, y compuestos N-nitrosos, que causan daño del ADN a través de roturas en el ADN de una o dos hebras y modificaciones de bases (Stern et al., 2009). El período de latencia para el carcinoma urotelial es alrededor de 30 años. El riesgo para el desarrollo de los tumores uroteliales de vejiga se correlaciona con la duración y la intensidad de fumar, y el cese de dicha práctica reduce gradualmente el riesgo de cáncer de vejiga con el tiempo (Humphrey et al., 2016). La inhalación del tabaco por los pulmones se asocia con un mayor riesgo si se compara con la inhalación solamente bucal (Samanic et al., 2006; Freedman et al., 2011). Algunos autores han demostrado que la exposición ambiental al humo del tabaco durante la infancia y la edad adulta se asocia significativamente con una tasa más alta de carcinomas uroteliales (Jiang et al., 2007). También el tipo de tabaco consumido, bien sea negro o rubio, va a influir en el riesgo de desarrollo de los tumores uroteliales. Antiguamente el tabaco negro presentaba cantidades elevadas de N-nitrosamina y de 2-Nafilamina que eran perjudiciales para el desarrollo de dichos tumores (Samanic et al., 2006).

A.2) Exposición ocupacional. Después del tabaco, la exposición ocupacional a carcinógenos es el segundo factor más importante para el desarrollo de tumores uroteliales en vejiga. Aproximadamente un 20% de todos los carcinomas uroteliales se asocian a la exposición ocupacional de carcinógenos (Burger et al., 2013). Este riesgo es significativamente mayor después de 10 años o más de exposición, siendo el período de latencia medio superior a 30 años (Freedman et al., 2011). Varios autores han realizado estudios epidemiológicos sobre la exposición a las aminas aromáticas en trabajadores de la automoción (como taxistas, camioneros o conductores de autobús), en los trabajadores de las industrias químicas, en los pintores o incluso en las peluqueras (debido a los tintes para el cabello que utilizan en su día a día). Todos estos profesionales presentaban un riesgo incrementado de desarrollar carcinomas uroteliales y si se añade el efecto del tabaco va a aumentar el riesgo de esta neoplasia (Zeegers et al., 2001; Snyderwine et al., 2002; Yu et al., 2002).

A.3) Dieta. No hay consenso entre la relación de la ingesta total de líquidos al día y el riesgo de desarrollar carcinomas de vejiga. Algunos autores proponen que el riesgo está aumentado, mientras que otros investigadores no encuentran una asociación estadísticamente significativa (Michaud et al., 1999; Bai et al., 2014). Tampoco se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el consumo elevado de alcohol y el consumo de café en relación con el riesgo de desarrollo de carcinomas uroteliales (Villanueva et al., 2006; Pelucchi et al., 2012; Wu et al., 2015). Si se demostró como factor de riesgo, la presencia de arsénico (en concentraciones superiores a 300 mg/L) en agua potable o en aceites, especialmente en países como China, India o Bangladesh (Navarro Silvera y Rohan 2007). Hay una relación

inversa entre la toma diaria de flavonoides y lignanos con el riesgo de agresividad del carcinoma vesical (Zamora-Ros et al., 2014).

A.4) Fármacos y exposiciones terapéuticas. La ingesta elevada de la fenacetina, que es un componente de los fármacos analgésicos, se relaciona directamente con el cáncer de vejiga. Sin embargo, para el uso de paracetamol (el principal metabolito de la fenacetina), no se encontraron datos estadísticamente significativos que lo relacionaran con el desarrollo de los tumores uroteliales (McCredie et al., 1993; Pelucchi et al., 2006). En la actualidad, la fenacetina ha sido sustituida por otros componentes analgésicos. Por otro lado, se ha visto en modelos animales que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos presentan un efecto de protección contra carcinomas uroteliales (Pereg et al., Lishner 2005). Otros fármacos como la ciclofosfamida y el antidiabético pioglitazona aumentan el riesgo de desarrollo de tumores uroteliales (Pelucchi et al., 2006; Ferwana et al., 2013). En Asia, donde son muy importantes las medicinas tradicionales y el uso de hierbas medicinales, es frecuente la ingesta de ácido aristolóquico, que causa una fibrosis intersticial renal y aumenta el riesgo de carcinoma urotelial (Debelle et al., 2008).

Se ha demostrado que el uso prolongado de catéteres urinarios provocan cambios histológicos en la vejiga, y aquellos pacientes que porten catéteres uretrales permanentes o suprapúbicos tendrán mayor incidencia de carcinomas escamosos en vejiga (West et al., 1999).

El uso de tratamientos radioterápicos, tanto internos, como la braquiterapia para el cáncer de próstata, como externos para tumores de próstata o carcinomas de cérvix uterino, están relacionados con un aumento de la incidencia del carcinoma urotelial y del carcinoma escamoso en vejiga (Abern et al., 2013).

A.5) Infecciones. La infección por *Schistosoma haematobium* es muy frecuente en algunas regiones, especialmente las del norte de África. Esta infección produce cistitis, debido a una irritación de la pared de la vejiga; esta irritación se cronifica y aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer vesical, especialmente carcinomas de células escamosas de vejiga, aunque también se han diagnosticado carcinomas uroteliales o adenocarcinomas (El-Bolkainy et al., 1981; Parkin et al., 1999).

Algunos autores sugieren una asociación entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV) y el cáncer de vejiga, especialmente con los tipos de alto riesgo como el tipo 16 (Khaled et al., 2003; Li et al., 2011).

B) Alteraciones genéticas hereditarias

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar carcinomas uroteliales en la vejiga es dos veces superior en familiares de primer grado de enfermos afectos (Burger et al., 2013). También se ha comprobado que existe una susceptibilidad individual hacia los carcinógenos extrínsecos, como por ejemplo algunos de los componentes que constituyen el tabaco, en especial las enzimas N-acetil transferasa (NAT1 y NAT2), que están involucradas en la bioactivación y la detoxificación de estos carcinógenos (Gu et al., 2005).

En los pacientes que presentan síndrome de Lynch (enfermedad autosómica dominante causada por un defecto en el gen de reparación del ADN), además de los tumores de colon, pueden presentar otro tipo de neoplasias entre las que se encuentran los carcinomas uroteliales (Mueller et al., 2008). También se han publicado tumores de vejiga en pacientes con retinoblastoma hereditario y su desarrollo se relaciona con el uso de radiación y de la terapia con ciclofosfamida (Ohan et al., 2020).

Algunos pacientes con síndrome de Costello han desarrollado carcinomas uroteliales papilares durante su infancia (Mueller et al., 2008).

Finalmente, estudios citogenéticos y moleculares realizados en carcinomas transicionales indican que el desarrollo y progresión de estas enfermedades dependen de múltiples y complejos reordenamientos genéticos. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la monosomía 9, isocromosomas de 5p y trisomía 7. Otras alteraciones citogenéticas son: monosomía 8, isocromosomas de 8q y deleciones de 8p (Díaz García, 2002).

1.3. HISTOLOGÍA

La vejiga urinaria es un órgano que está situado en la cara anterior de la pelvis. Cuando está vacía, se encuentra en su totalidad en la cavidad pélvica, mientras que cuando está llena se expande en sentido superior hacia el abdomen.

Con la vejiga vacía, presenta una morfología de pirámide triangular inclinada, descansando en uno de sus bordes. Anatómicamente se identifica un vértice, una base, una superficie superior y dos superficies infero-laterales.

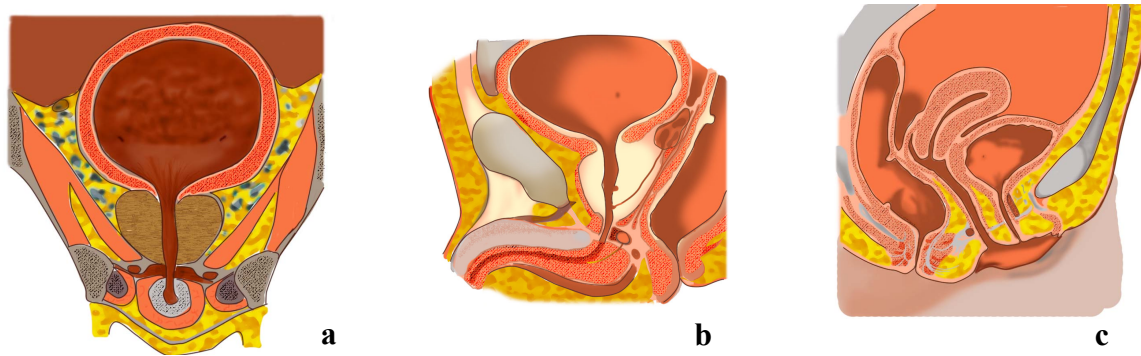


Figura 1 Visión anatómica de la vejiga. a) Ilustración frontal de posición de la vejiga en un varón. b) Visión lateral de la vejiga en un varón. c) Visión lateral de la vejiga en una mujer (Autoría propia).

La principal función de la vejiga es actuar de reservorio principal de la orina, conteniéndola hasta que pueda ser vaciada. La orina concentrada sale de los riñones por los uréteres, estos entran en la vejiga por los extremos superiores de la base. En el momento del vaciado de la vejiga, la orina discurre por la uretra, donde drenará en sentido inferior desde el vértice inferior de la base.

La vejiga presenta una estructura básica constituida por cuatro capas. La primera, la más interna, es un revestimiento epitelial llamado urotelio. Hacia afuera de esta capa encontramos tejido conjuntivo subepitelial denominado lámina propia. La tercera capa, es una gruesa pared de músculo liso llamada *muscularis* propia o muscular propia y por último la más externa es la adventicia, aunque en la superficie superior de la vejiga, entra en contacto con el peritoneo parietal y presentará un revestimiento seroso.

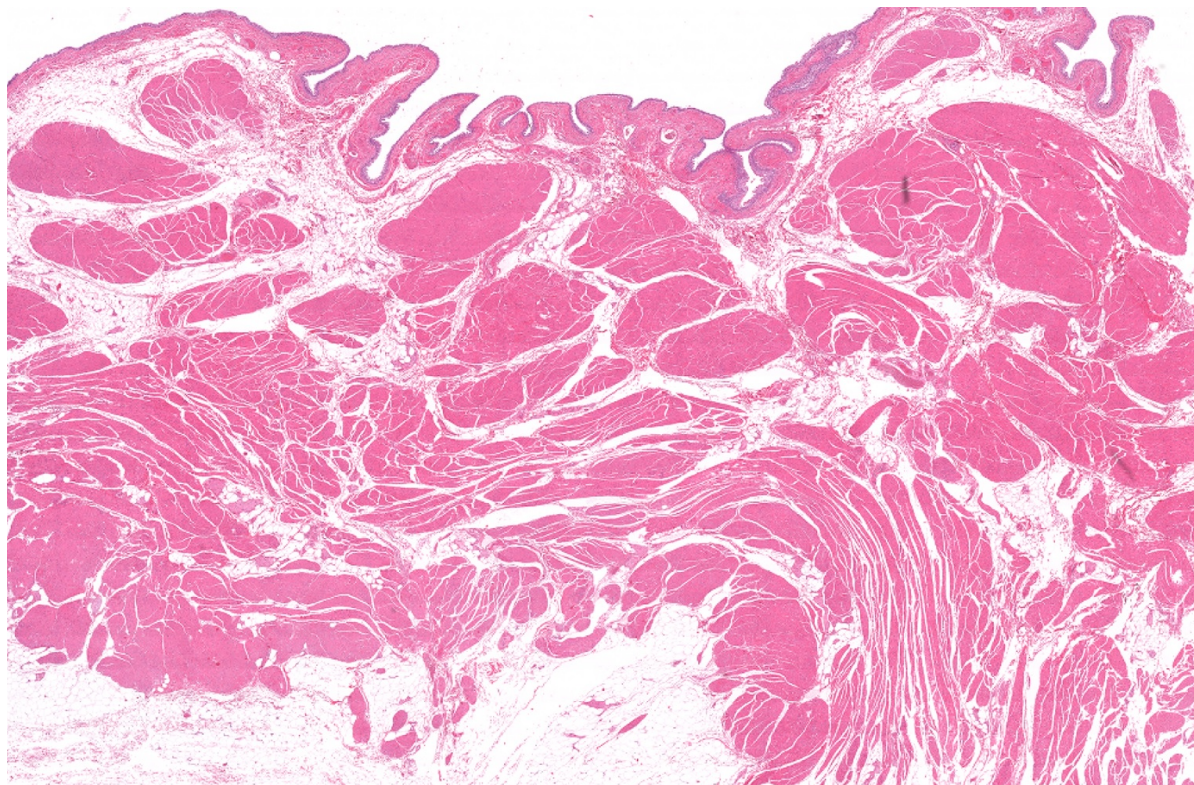


Figura 2. Vista panorámica de la pared de la vejiga 1,5x (Autoría propia).

1.3.1. Urotelio

Tanto la vejiga urinaria, como los uréteres o la pelvis renal están revestidos por el urotelio, que antiguamente se denominaba “epitelio transicional”. El grosor del urotelio variará según el grado de distensión y la ubicación anatómica. En la vejiga, cuando se encuentra contraída, por lo general tiene de seis a siete células de espesor. Se pueden identificar tres regiones: las células más superficiales, que están en contacto con el espacio urinario, las células intermedias y las células basales, que se encuentran sobre la membrana basal. Cuando la vejiga se encuentra distendida, el urotelio puede tener de grosor entre dos o tres capas de células, y estar aplanado en relación a la posición horizontal de la membrana basal. El grosor del urotelio depende del grado de distensión que presente la vejiga en ese momento y del plano de corte y orientación tisular de la preparación.

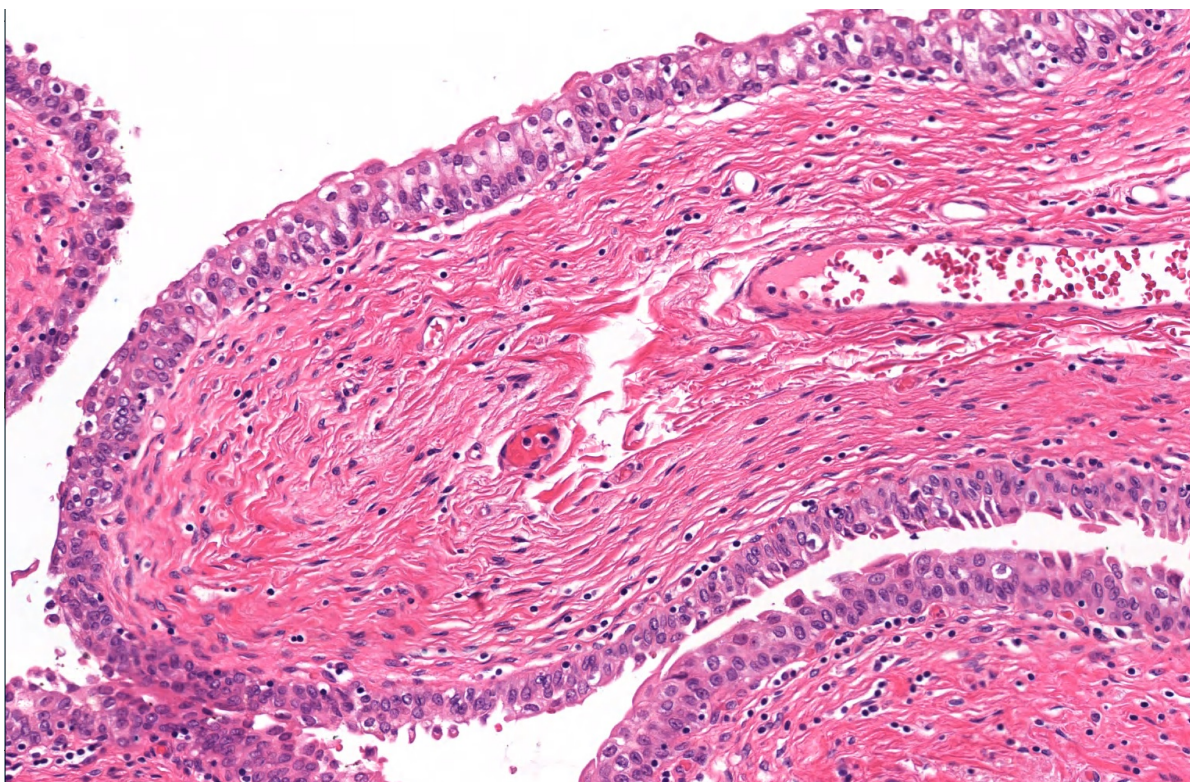


Figura 3. Urotelio y lámina propia 20x. (Autoría propia)

Las células más superficiales se encuentran en contacto con el espacio urinario. Son células grandes y elípticas, se denominan “*umbrella cells*” o células en paraguas, debido a su morfología similar a la de un paraguas. Se sitúan encima de las células intermedias, que son más pequeñas. Pueden ser binucleadas, y presentar un gran citoplasma eosinófilo. Cuando la vejiga se encuentra distendida, las “*umbrella cells*”, cambian su morfología, se aplanan y apenas se perciben con tinciones rutinarias de hematoxilina-eosina. La presencia de estas células es habitual en biopsias benignas, pero hay que tener en cuenta que se pueden desprender debido a la erosión superficial durante la instrumentación o el procesado del tejido. Por el contrario, es posible ver “*umbrella cells*” en un carcinoma real. Por lo tanto, la presencia o la ausencia de las células uroteliales superficiales no puede utilizarse como un factor clave de benignidad o de malignidad.

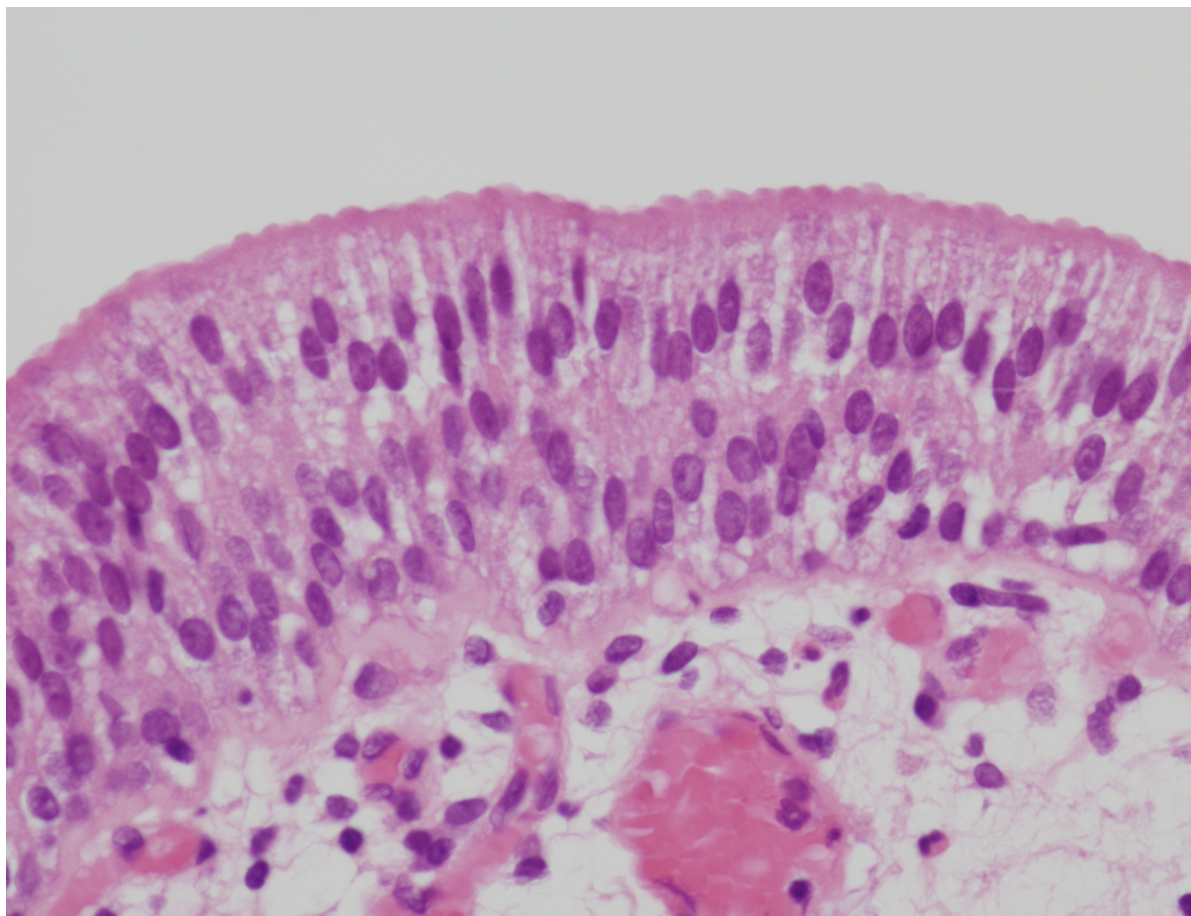


Figura 4. Detalle del urotelio con las “umbrella cells” 40x. (Autoría propia)

Los estudios ultraestructurales, demostraron que las “umbrella cells”, presentan una estructura característica. La superficie luminal está revestida por una membrana citoplasmática de tres capas de espesor, con dos capas electrodensas y una capa central transparente. Las dos capas densas presentan un espesor desigual, y debido a esto se conoce a esta membrana citoplasmática como “membrana unitaria asimétrica”. (Battifora et al., 1964; Hicks, 1966; Koss, 1969; Newman y Antonakopoulos, 1989). Esta disposición trilaminar de la membrana citoplasmática se observa fácilmente, sin embargo, es bastante difícil ver la asimetría de las capas densas. La membrana contiene frecuentes invaginaciones que le confieren una morfología festoneada. También se puede observar, en el interior de los citoplasmas luminales, la presencia de vesículas que están revestidas por la membrana unitaria asimétrica. Durante el proceso de distensión, estas invaginaciones y estas vesículas se incorporan a la estructura de la membrana superficial, lo que le permite así aumentar su superficie y mantener la integridad estructural del urotelio.

La siguiente capa celular es la constituida por las células intermedias. Esta capa puede tener hasta cinco células de espesor cuando la vejiga se encuentra contraída. Los núcleos de estas células intermedias son ovalados y presentan una cromatina finamente granular, con nucleolos diminutos o en muchos casos ausentes. Es muy frecuente observar hendiduras nucleares longitudinales. Estas células se acompañan de un citoplasma amplio que en algunas ocasiones puede estar vacuolado. Las membranas citoplasmáticas son distintas, y estas células

intermedias están unidas entre sí por desmosomas. Cuando la vejiga se encuentra distendida, esta capa celular pasa desapercibida con mucha frecuencia, aunque en algunas ocasiones se puede identificar una capa aplanada simple. Por último, la capa basal es la más externa del urotelio, está compuesta por células cuboidales, que solo son evidentes cuando la vejiga está en estado de contracción, y se encuentran situadas encima de la membrana basal. Todas las células uroteliales pueden contener glucógeno, pero solo las “*umbrella cells*” pueden ser mucicarmín positivas.

1.3.2. Lámina propia

La lámina propia está situada entre la membrana basal que sustenta la mucosa o urotelio y la capa muscular propia también denominada *muscularis* propia. Esta lámina propia, está constituida por tejido conjuntivo denso que contiene una importante red vascular, vasos linfáticos, terminaciones nerviosas sensoriales y algunas fibras elásticas. En la profundidad de la lámina propia, el tejido conjuntivo es poco firme, permitiendo la formación de pliegues mucosos gruesos cuando la vejiga está contraída. Su grosor varía con el grado de distensión y generalmente es mucho más delgada en las áreas del trigono y del cuello vesical.

En los pacientes que presentan una obstrucción del flujo urinario, el cuello de la vejiga puede contener la capa muscular propia justo por debajo de la mucosa, sin observarse la lámina propia. La lámina propia, en su porción media, es el lugar de asiento de las venas y arterias de mediano calibre. En la vejiga, también se identifican haces de músculo liso, situados en esta lámina propia, generalmente asociados con los vasos sanguíneos de mediano calibre. Estos fascículos de músculo liso no están conectados a la capa muscular propia y normalmente se observan como haces musculares aislados, sin embargo, muchos de estos forman una capa delgada discontinua de músculo. La relación anatómica de estas fibras con el urotelio situado por encima se puede ver alterada debido a reacciones inflamatorias o intervenciones terapéuticas previas, como puede ser una resección transuretral (RTU), y en este caso se pueden ver en yuxtaposición con la membrana basal. Con muy poca frecuencia, estas fibras musculares se pueden disponer como una capa continua de músculo liso dentro de la lámina propia, formando así una verdadera capa de muscular de la mucosa o también denominada *muscularis mucosae* (Ro et al., 1987).

Durante la evaluación del material quirúrgico (cistectomía) o de biopsia –resección transuretral- (RTU), es necesario distinguir correctamente estos fascículos musculares superficiales de la capa muscular propia, ya que de no hacerlo correctamente se producirán errores de estadiaje y repercutirá en el tratamiento y en el manejo del paciente. No se recomienda emitir diagnósticos como “carcinoma urotelial infiltrando músculo”, porque no se está dando la información correcta, útil y relevante sobre la profundidad de la infiltración. Además, puede dar lugar a confusión a los clínicos y podrían tratar al paciente como un tumor músculo infiltrante (estadio pT2 o superior; como se verá con más detalle en siguientes apartados), cuando en realidad el paciente presenta un tumor no músculo infiltrante (estadio pT1).

En los últimos años se ha evaluado la capacidad de un anticuerpo dirigido contra la esmotelina, que es una proteína contráctil muy específica del músculo liso, para poder diferenciar correctamente el músculo liso de la lámina propia de la capa muscular propia. La utilidad real de este marcador es muy controvertida, ya que algunos autores lo consideran un marcador inmunohistoquímico muy útil mientras que otros no (Paner et al., 2009; Miyamoto et al., 2010).

Ocasionalmente, se puede encontrar grasa en la lámina propia y la muscular (Philip et al, 2000). En el momento actual aún no se conoce el porqué de ese depósito de tejido adiposo en la lámina propia, pero lo que está claro es que su presencia no debe malinterpretarse por parte de los patólogos como grasa perivesical, que en este caso cambiaría el estadio tumoral.

1.3.3. Capa muscular propia

La capa muscular propia está constituida por tres capas de músculo liso, dos capas longitudinales (interna y externa) y una capa circular central. Estas capas solo se pueden identificar sin dificultad en el área del cuello vesical, mientras que en las restantes áreas, las capas longitudinales y circulares se mezclan entre ellas libremente y no presentan una orientación definitiva.

Cuando la vejiga se encuentra contraída, las fibras musculares están dispuestas en haces gruesos que se encuentran separados entre sí por tejido conjuntivo que contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. También se puede encontrar tejido adiposo maduro. Algunas veces es posible observar paraganglios, que generalmente se encuentran asociados a estructuras vasculares o neurales. Las células que los constituyen se disponen en nidos o cordones y presentan un citoplasma claro con presencia de núcleos redondos o de aspecto vesiculoso. Las tinciones inmunohistoquímicas son muy útiles para diferenciar estas estructuras de un carcinoma infiltrante, ya que son negativos para citoqueratinas y positivos para cromogranina.

Al igual que las otras capas de la vejiga, el grosor de la muscular propia varía de un paciente a otro, debido a la edad y el grado de distensión. Jequier y Rousseau en el año 1987, observaron que el grosor de la pared de la vejiga variaba mínimamente con la edad y el sexo mientras que la principal fuente de variabilidad de ese grosor era el llenado de la vejiga. Concluyeron que la pared la vejiga tenía un espesor medio de 2,76 mm cuando se encontraba vacía y cuando estaba distendida media 1,55 mm.

Para la estadificación de los tumores, la capa muscular propia se divide en dos áreas, la superficial y la profunda, como se verá en el siguiente apartado. No se pueden utilizar puntos anatómicos para realizar esta distinción correctamente, por lo que se recomienda realizar la visualización in situ con el microscopio óptico en el momento del estudio de la pieza quirúrgica. Las áreas de RTU previa pueden dificultar la estadificación adecuada debido a la distorsión del lecho histológico.

Cuando la presión intravesical aumenta debido al resultado de una obstrucción distal, esta produce una hipertrofia muscular compensatoria y una eventual hernia de la mucosa en las áreas de debilidad; es lo que se conoce como divertículos vesicales, que son bastante frecuentes (Miller, 1958; Fox et al., 1962). Otros autores señalan que algunos divertículos son consecuencia de defectos congénitos en la musculatura de la pared vesical, y para eso se basaron en la presencia de casos de divertículos en pacientes jóvenes sin evidencia de enfermedad obstructiva vesical (Fox et al., 1962; Barret et al., 1976). Los sitios más comunes para el asentamiento de los divertículos son:

- Adyacentes a los orificios ureterales.
- La cúpula vesical, se piensa que está relacionada con el remanente uracal.
- La región del orificio uretral interno.

Macroscópicamente se ve una distorsión de la superficie externa de la vejiga. Los divertículos pueden ser muy grandes, pero en aquellos pacientes que presenten sintomatología suelen ser estrechos. La mucosa adyacente diverticular se suele encontrar ulcerada o hiperémica. También se puede identificar una hiperplasia epitelial o una hipertrofia de la capa muscular propia de la pared vesical en el orificio diverticular. Con frecuencia hay inflamación que afecta a la lámina propia y a la capa muscular. La pared del divertículo está constituida por urotelio y tejido conjuntivo subyacente, similar a la mucosa de la vejiga. En la pared diverticular se puede observar una hiperplasia de la capa muscular de la mucosa, pero no de la muscular propia. El verdadero divertículo congénito presenta una capa muscular externa adelgazada. Rara vez el urotelio que recubre este divertículo presentará metaplasia escamosa; si la presenta puede ser debido a la irritación local, sobre todo asociada con estasis de orina, infección o cálculos. En estos casos es frecuente que la pared diverticular se vuelva fibrótica.

Las principales complicaciones de los divertículos vesicales son la infección, los cálculos y los carcinomas. Se estima que entre el 2% y el 7% de los pacientes que presentan divertículos en la vejiga acabarán desarrollando una neoplasia asociada secundaria a los estímulos inflamatorios (Abeshouse., 1943; Faysal y Freiha, 1981).

1.4. TUMORES DE VEJIGA

La mayoría de los tumores de vejiga son carcinomas uroteliales, que constituyen entre un 80-90% de todos los tumores vesicales en los países industrializados. Le siguen carcinomas escamosos (1-7%) y adenocarcinomas primarios de vejiga (0,5-2%) (Kirkali et al., 2005; Siegel et al., 2014). Más infrecuentemente se pueden desarrollar carcinomas neuroendocrinos, melanomas, linfomas o tumores mesenquimales.

Aproximadamente entre un 70% y un 80% de los pacientes que presentan un diagnóstico por primera vez de carcinoma vesical, presentan tumores no infiltrantes en estadio pTa, pTis o pT1. Estos tumores presentan una alta tasa de recurrencia (entre un 50% y un 70% de los casos), pero su progresión ocurre en pocos pacientes (entre el 15% y el 25%) (Kirkali et al., 2005).

1.4.1. Estadía de tumores de vejiga.

El sistema de estadía de “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) es el más usado para los tumores de vejiga (Bochner et al., 2017). Los tumores se dividen entre los no infiltrantes, que a su vez se dividirán según su crecimiento arquitectural en papilares (pTa) y planos (pTis), y los infiltrantes (pT1-pT4).

1.4.1.1. pTa Carcinoma Papilar no infiltrante:

Los tumores que presentan morfología y crecimiento papilar, pero no son infiltrantes, se estadían como pTa. El grado de estos tumores representa un importante factor pronóstico, ya que se ha visto que en los tumores de bajo grado es infrecuente su recurrencia o progresión, mientras que los tumores de alto grado tienen más riesgo de recurrencia y progresión hacia tumores infiltrantes.

1.4.1.2. pTis Carcinoma Urotelial In Situ

Todos los Carcinomas uroteliales *In Situ* son de alto grado. Su crecimiento es plano, sin evidencia de invasión hacia el tejido conectivo situado por debajo de la membrana basal. La recurrencia de los carcinomas uroteliales *In Situ* es muy frecuente y suelen progresar hacia carcinomas uroteliales infiltrantes.

1.4.1.3. pT1 Invasión de la lámina propia:

La invasión del tejido conjuntivo subepitelial o lámina propia representa el estadio más inicial de los carcinomas uroteliales infiltrantes, y de todos estos es el tipo que presenta el mejor pronóstico con una supervivencia a los 5 años por encima del 80% (Howlader et al., 2019). Estos tumores se consideran infiltrantes ya que rompen la membrana basal y atraviesan hasta la lámina propia, esto le permite poder diseminarse a través del sistema linfvascular y le confiere un peor pronóstico, si se compara con los tumores en estadio pTis o pTa.

Hay un amplio consenso entre los autores respecto a que la evaluación de la extensión de la infiltración de la lámina propia en muestras procedentes de RTUs tiene valor pronóstico. Se han propuesto varios criterios para evaluar la subcategorización de pT1. Se puede evaluar la medición micrométrica (infiltración microscópica o si es extensa) o mediante punto de referencia anatómicos, como la capa de la muscular de la mucosa y el plexo vascular de la lámina propia. Esto va a dar lugar a una subcategorización de pT1 de dos o tres categorías (Bertz et al.; 2011; Chang WC et al., 2012; van Rhijn et al., 2012; Hu et al., 2014; Colombo et al., 2018; Franssen van de Putte et al., 2018; Leivo et al., 2018; Raspollini et al., 2020;). Las subcategorías más altas se van a correlacionar con la recurrencia y la progresión (Kardoust Parizi et al., 2020). Algunos autores opinan que la subestadificación basada en la micrometría es más factible y predice mejor el resultado, pero estos datos deben confirmarse con estudios prospectivos bien diseñados que incluyan comparaciones directas de los diferentes métodos (Paner et al., 2017). En la última edición del libro de la WHO (5ª Edición), se recomienda a los patólogos que reflejen la infiltración de la lámina propia de cualquiera de los métodos propuestos.

Lo que en la actualidad emplean una amplia mayoría de patólogos es la subcategorización de los tumores uroteliales pT1 en tres grandes grupos según su nivel de infiltración. Son pT1a cuando infiltran por encima de la muscular de la mucosa, pT1b cuando infiltran por debajo de la muscular de la mucosa y por encima del plexo venoso, y pT1c cuando infiltran por debajo del plexo venoso.

1.4.1.4. pT2 Infiltración de la capa muscular propia:

La capa muscular propia o músculo detrusor, es el tejido muscular liso que constituye la pared vesical y le confiere la capacidad de ser contráctil. Si se produce infiltración de esta pared muscular, los tumores pasan a denominarse carcinomas músculo infiltrantes: el pronóstico empeora y es indicación de comenzar con un tratamiento más agresivo, como es el caso de las cistectomías radicales. Cuando los tumores solo infiltran la mitad interna de la pared, se les considera pT2a y si infiltran la mitad externa de la pared pT2b.

1.4.1.5. pT3 Infiltración del tejido blando perivesical:

Cuando los tumores infiltran el tejido adiposo o fibroadiposo que rodea la vejiga, ya se considera estadio pT3. Si los tumores infiltran microscópicamente el tejido perivesical se considera pT3a, mientras que si lo afectan macroscópicamente se considera pT3b.

1.4.1.6. pT4 Infiltración de la próstata, vesículas seminales, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal:

Cuando los tumores ya infiltran a órganos o estructuras adyacentes se les considera pT4. Son los que presentan peor pronóstico, con una supervivencia muy baja (Howlader et al., 2019). Si infiltran órganos adyacentes se les considera pT4a, pero sin infiltran la pared pélvica o la abdominal se clasifican como pT4b.

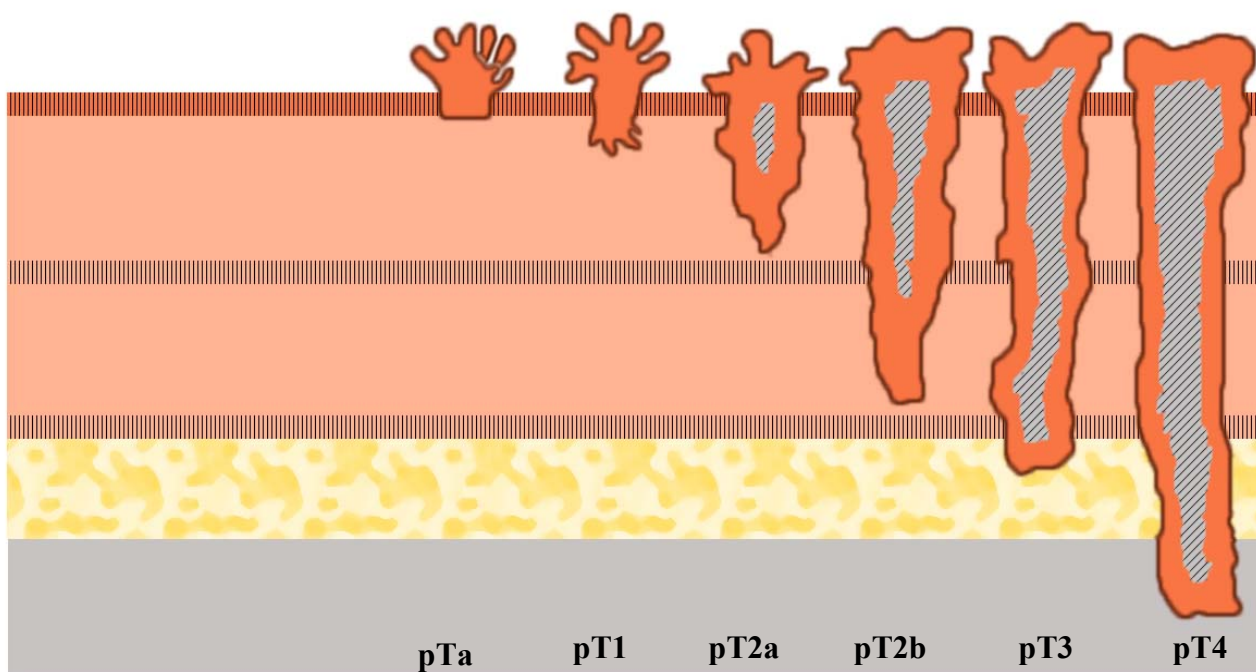


Figura 5. Estadios de infiltración de la pared vesical. (Autoría propia)

1.4.2. Graduación de los tumores de vejiga

El sistema de graduación que se usa actualmente es el propuesto por “The International Society of Urologic Pathologists” (ISUP)/ WHO 2004 ratificado en el 2016 en el libro de referencia “WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs” y que reemplaza al anterior sistema de la WHO que estaba vigente desde 1973 (Moch et al.; 2016).

La graduación de los tumores de vejiga se usa para aquellos tumores no músculo infiltrantes (pTa, pTis y pT1), ya que los músculo infiltrantes (pT2-pT4) siempre van a ser de alto grado. Se clasifican en bajo grado y alto grado según su atipia citológica (5 ed. WHO).

1.4.3. Clasificación histológica de los tumores de vejiga

Según la diferenciación celular que presenten los tumores de vejiga, los podemos clasificar como tumores uroteliales, tumores de células escamosas, o tumores con diferenciación glandular.

1.4.3.1. Tumores uroteliales

Son los más frecuentes en los países industrializados, representando entre un 80-90% de todos los tumores de vejiga, y principalmente son debidos al tabaco (Kirkali et al., 2005; Siegel et al., 2014; Cumberbatch et al., 2016; Cumberbatch et al., 2018).

Estos tumores se pueden dividir en tumores músculo infiltrantes o tumores no músculo infiltrantes.

1.4.3.1.1. Tumores no músculo infiltrantes

Los tumores no músculo infiltrantes (pTa, pTis y pT1) constituyen la mayoría de las neoplasias de vejiga que se diagnostican por primera vez, representando entre un 70 y un 80% del total (Kirkali et al., 2005). Se dividen según su morfología en dos grandes grupos, papilares (pTa y pT1) y planos (pTis).

A) Carcinoma urotelial *In Situ*

El Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS), es una lesión urotelial plana de grosor variable constituida por células malignas con atipia de alto grado, sin evidencia de estructuras papilares.

La forma de CIS pura, sin asociarse a tumores de morfología papilar, se presenta entre un 1-3% de los nuevos diagnósticos. Lo más habitual es diagnosticarla asociada a carcinomas papilares uroteliales de alto grado o en los tumores infiltrantes en los que se encuentra entre un 45-65% de los casos (Melamed et al., 1964; Farrow et al., 1977; Kakizoe et al., 1985; Zincke y Utz 1986;).

Los signos y los síntomas del Carcinoma Urotelial *In Situ*, no son muy específicos. Los pacientes suelen presentar disuria o en algunos casos hasta urgencia miccional, otros pacientes pueden ser asintomáticos. Puede acompañarse de microhematuria o macrohematuria.

Los carcinomas uroteliales que aparecen “de novo” se localizan con mayor frecuencia en la vejiga urinaria que en el tracto urinario superior. La afectación del urotelio de revestimiento vesical suele ser multifocal o en algunos casos difusa, pudiéndose observar lesiones en la uretra prostática, ductos prostáticos o uréteres (Farrow et al., 1976; Koss 1979; Shen et al., 2006; Pettus et al., 2008).

Es difícil identificar macroscópicamente los carcinomas *In Situ* mediante la cistoscopia, que es la técnica de diagnóstico ante cualquier sospecha de lesión urotelial. Con frecuencia se observan áreas de eritema que puede ser focal, multifocal o incluso difuso. La mucosa en ocasiones puede tener una apariencia ligeramente sobreelevada, aterciopelada o granular. En algunos tumores pueden verse áreas de erosión de la mucosa, debido a la exfoliación de las células neoplásicas.

Microscópicamente, el carcinoma urotelial *in situ*, se caracteriza por la presencia de células grandes que tienen un núcleo grande, hipercromático y muy pleomórfico, con uno o varios nucleolos irregulares. Es frecuente la pérdida de polaridad y la superposición nuclear. Es común observar gran cantidad de mitosis ocasionalmente atípicas. La lámina propia presenta inflamación

y congestión vascular llamativa. Las células neoplásicas no tienen por qué ocupar todo el espesor del urotelio, basta con la presencia de células malignas aisladas, que se le denomina diseminación pagetoide, para poder realizar el diagnóstico de carcinoma *In Situ*. La morfología de las células tumorales es muy variable. Algunas células presentan abundante citoplasma eosinófilo con un núcleo grande y pleomórfico, que puede llegar a tener unas dimensiones de 5-6 veces el tamaño de un linfocito. En otros casos, las células tumorales pueden ser muy pequeñas, con un escaso citoplasma basófilo, pero siempre con un núcleo hiper cromático atípico. Algunos de los tumores pueden ser discohesivos y tienden a identificarse en la orina células neoplásicas descamadas. Cuando esto ocurre, histológicamente el urotelio no se identifica porque está completamente desnudo, o pueden presentar aisladas células atípicas denominándose “*clinging carcinoma*”. El carcinoma *In Situ* se puede asociar con focos de microinvasión. (McKenney et al., 2001; Amin y McKenney, 2002; Amin et al., 2015).

Las técnicas de inmunohistoquímica juegan un papel fundamental para distinguir la atipia urotelial del carcinoma urotelial *In Situ*, aunque su interpretación debe realizarse con cautela y dentro del contexto de los hallazgos morfológicos. Inmunohistoquímicamente, el urotelio normal presenta positividad para citoqueratina 20 (CK20) limitada en las *células umbrella*, mientras que en los CIS la inmunorreactividad es en todo el espesor del urotelio. La positividad para CD44 se localiza en la capa basal del urotelio normal, mientras que en los casos de carcinoma urotelial *In Situ* normalmente se pierde. También presentan un índice de proliferación elevado con Ki67 y expresión nuclear intensa y difusa para la proteína p53 (McKenney et al., 2001; Amin et al., 2014)

Un gran número de pacientes que presentan carcinoma urotelial *In Situ* responden muy bien al tratamiento de instilaciones intravesicales con el bacilo de Calmette-Guérin o BCG, pero aproximadamente un 25% de estos pacientes va a sufrir progresión hacia tumores infiltrantes. Cuando los pacientes presentan enfermedad multifocal, esta se va a asociar a afectación del tracto urinario superior (uréter y pelvis renal) y del tracto urinario inferior (uretra) por el carcinoma urotelial *In Situ*. La pérdida de respuesta a la terapia intravesical con BCG también se ha asociado con una progresión de los tumores hacia carcinomas infiltrantes y es una indicación de cistectomía. En aquellos pacientes a los que se le han realizado cistectomías tempranas, entre el 15-25% presentan áreas de microinvasión (Cheng et al., 1999; Nixon et al., 2002; Witjes 2004; Dalbagni 2007; Gofrit et al., 2009)

B) Carcinoma papilar urotelial no infiltrante

El carcinoma urotelial papilar es una proliferación de células uroteliales neoplásicas que se disponen constituyendo papilas, con una distorsión de su arquitectura y de su citología que varía entre bajo y alto grado sin evidenciarse invasión a través de la membrana basal (pTa).

Aproximadamente entre un 70-75% de los nuevos diagnósticos de carcinomas uroteliales son papilares y no infiltrantes. Presentan un predominio en varones y la edad media al diagnóstico es de 70 años. Más de la mitad de los tumores diagnosticados son de bajo grado, sin embargo, estos tumores presentan un alto riesgo de recurrencia, pero el desarrollo de tumores infiltrantes solo afectará a <15% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son el dolor y la hematuria intermitente (Kirkali et al., 2005; Gårdmark et al., 2006; Miñana et al., 2014). Estos tumores se suelen localizar en la cara lateral o posterior de la pared vesical, aunque pueden afectar a cualquier localización del urotelio de revestimiento de la vejiga.

Macroscópicamente, estas lesiones son exofíticas, visualizándose con cistoscopia, pueden ser únicas o múltiples y presentan un tamaño variable (Herr 2001).

Microscópicamente, los carcinomas papilares uroteliales no infiltrantes son lesiones constituidas por un eje fibrovascular delgado, revestido por células uroteliales neoplásicas de espesor variable. Estos tumores presentan una alta heterogeneidad en el grado nuclear y actualmente no hay un consenso para definir el mínimo necesario para diagnosticarlos como alto grado. Algunos autores proponen un punto de corte del 5% para denominarlos alto grado, mientras que otros proponen un 10% de componente de alto grado. Esto es importante ya que se sabe que los carcinomas papilares uroteliales de alto grado puros son más agresivos que aquellos mixtos con componentes de alto y de bajo grado (May et al., 2010; Gofrit et al., 2014; Amin et al., 2015). El sistema de clasificación de la WHO para los tumores papilares uroteliales recomienda la evaluación del desorden arquitectural y citológico a bajo y medio aumento (100x y 200x). Las alteraciones citológicas que se encuentran son anomalías en la forma y en el tamaño nuclear y alteración de la cromatina, mientras que la alteración arquitectural presenta pérdida de orientación de las células uroteliales en relación a la membrana basal de la papila (Epstein et al., 1998; Amin et al., 2013).

B.1) Carcinoma Papilar Urotelial de Bajo grado:

El carcinoma papilar urotelial de bajo grado es una proliferación de células uroteliales bien diferenciadas que se puede confundir con lesiones papilares benignas. La atipia nuclear y la desorganización arquitectural son la clave para distinguirlas de estas entidades. Presentan un núcleo agrandado de morfología redonda u oval con un discreto pleomorfismo. La hiperchromasia nuclear está presente y es variable en todo el tumor. Los nucleolos suelen estar ausentes o ser inconspicuos. Las figuras de mitosis pueden estar presentes, pero son escasas.

La desorganización arquitectural se manifiesta por el tamaño y el grosor de las papilas, que es variable. Las células uroteliales que las revisten, algunas todavía muestran una disposición ordenada perpendicular a la membrana basal, mientras que otras comienzan a mostrar cierto amontonamiento y pérdida de la polaridad (Hansel et Lerner, 2018).

B.2) Carcinoma Papilar Urotelial de Alto grado:

Los carcinomas papilares uroteliales de alto grado presentan un gran pleomorfismo, hiperchromasia y desorganización nuclear. Los núcleos varían de forma y de tamaño y presentan un contorno irregular y en ocasiones angulado. El nucleolo suele ser prominente y múltiple. Se acompañan de figuras de mitosis, frecuentemente atípicas, dispuestas en cualquier nivel del urotelio.

En estos tumores, las papilas pueden fusionarse, lo que le confiere una apariencia exofítica mucho más sólida, en otros casos, las células tumorales se pueden presentar discohesivas, perdiendo su polaridad en relación a la membrana basal y en algunos casos se puede observar denudación completa del urotelio (Levi et al., 2001; Owens y Epstein, 2007; Hansel et al., 2013).

Los carcinomas papilares uroteliales presentan un perfil inmunohistoquímico característico con expresión de citoqueratinas de alto peso molecular, CK5/6, CK20, GATA3 y p63 (Amin et al., 2014).

B.3) Carcinoma Papilar Urotelial con Patrón de Crecimiento Invertido:

Algunos de los tumores papilares uroteliales pueden presentar un patrón de crecimiento invertido o también denominado endofítico. Esto se caracteriza por expansión de las trabéculas o los cordones de urotelio que puede presentar ramificaciones o anastomosis. El cambio

estroma-epitelio presenta un contorno suave sin reacción estromal llamativa ni datos de invasión de la lámina propia (Moch et al., 2016).

Estos tumores papilares uroteliales de bajo grado presentan unas tasas de progresión del 10% y de recurrencia del 50% (López-Beltrán y Montironi, 2004). Por el contrario, los carcinomas papilares uroteliales de alto grado presentan unas tasas de recurrencia del 60% y unas tasas de progresión hacia la lámina propia del 25% e infiltración de la capa muscular propia del 5% (Gontero et al., 2014). Los carcinomas papilares de alto grado con anaplasia nuclear franca se han asociado con un menor tiempo de progresión y de recurrencia, mientras que los tumores múltiples, los de gran tamaño (>5 cm), recurrencia previa o los que presentan carcinoma urotelial in situ se asocian con un mayor riesgo de recurrencia (Dalesio et al., 1983; Fitzpatrick et al., 1986; Millán-Rodríguez et al., 2000; Kilinc et al., 2014).

Algunos autores proponen que el índice de proliferación elevado determinado por la expresión de Ki67 solo o en combinación con p53 pueden predecir el riesgo de recurrencia y progresión (Yin y Leong, 2004; Shim et al., 2008; Gontero et al., 2014; Wang et al., 2014). La expresión de CK20 en todo el espesor del urotelio se ha identificado con recurrencia, mientras que la expresión normal en las “*umbrella cells*” se asocia con bajo riesgo de recurrencia (Alsheikh et al., 2001).

C) Carcinoma urotelial infiltrante no músculo infiltrante

Son aquellos tumores de morfología papilar o plana que rompen la membrana basal e infiltran el tejido conjuntivo submucoso o lámina propia (pT1). Por definición, estos tumores son siempre de alto grado (Cheng et al., 2009; Humphrey et al., 2016; Moch et al., 2016). Cuando los carcinomas uroteliales rompen la membrana basal y consiguen hacerse infiltrantes, pueden presentar una disposición en sábana, nidos celulares con bordes irregulares mal definidos o formando trabéculas, asociándose a un estroma circundante de tipo desmoplásico, y en algunos casos se pueden ver células tumorales sueltas o formando cordones. Los tumores infiltrantes presentan una característica citoplasmática que los permite diferenciar de aquellos tumores no infiltrantes que presenten un crecimiento invertido, el citoplasma es más amplio y presenta una tonalidad eosinófila llamativa, este fenómeno se conoce como diferenciación paradójica. Además, los grupos de células infiltrantes suelen ser más pleomórficos que los adyacentes. Es muy importante en estos tumores hacer un diagnóstico diferencial con las secciones tangenciales de tumores papilares no infiltrantes de alto grado, o con aquellos que presenten crecimiento invertido. En este caso, la clave diagnóstica es que estos tumores estarán confinados en la membrana basal y su morfología estará constituida por nidos celulares bien definidos, sin zonas angulosas, ni células sueltas y no se acompañan de estroma desmoplásico (Samaratunga et al., 2005).

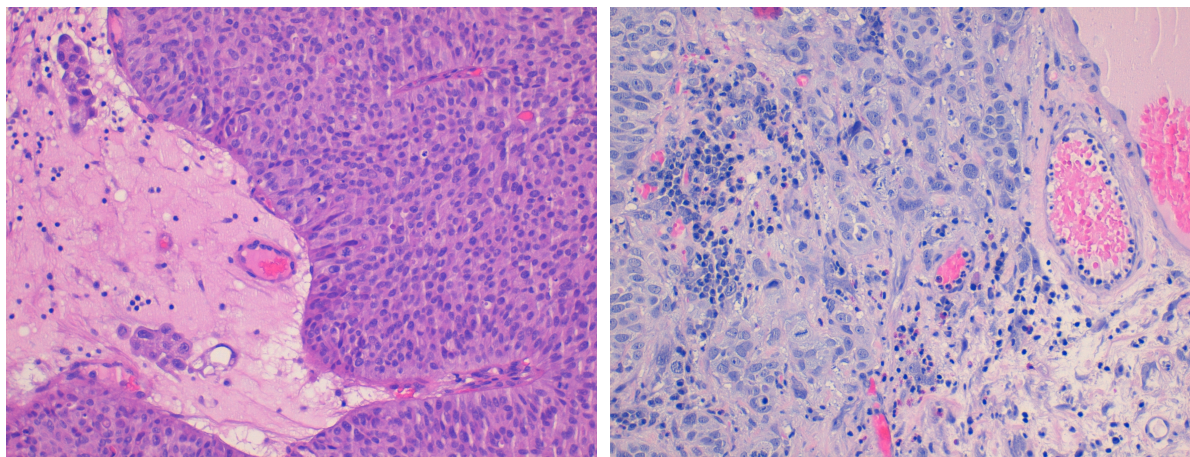


Figura 6. Infiltración tumoral de la lámina propia. A) Dos grupos celulares infiltrando la lámina propia (20x). B) Infiltración difusa de la lámina propia (20x). (*Autoría propia*)

1.4.3.1.2. Tumores músculo infiltrantes

Los tumores uroteliales músculo infiltrantes son aquellos que rompen la membrana basal, infiltran la lámina propia o submucosa vesical e invaden la pared muscular (pT2-pT4). Estos tumores por definición son de alto grado. Se localizan en cualquier zona de la pared vesical y entre un 5-10% pueden afectar al tracto urinario superior y en casos esporádicos afectar a la uretra (Green et al., 2013; Rouprêt et al., 2013).

La mayoría de los pacientes presentan hematuria microscópica, aunque la gravedad de los síntomas depende de la localización tumoral y del estadio patológico. Los principales síntomas son la hematuria franca, urgencia miccional, nicturia y disuria (Davis et al., 2012). En las mujeres la presentación más frecuente es la disuria, síntoma principal de una infección urinaria, con lo que se retrasa el diagnóstico y el tratamiento adecuado al fallar los tratamientos previos contra la infección (Henning et al., 2013). También se han documentado síntomas irritativos, especialmente en aquellos pacientes que presentan tumores difusos, tumores que afectan al cuello vesical o aquellos que presentan un extenso carcinoma urotelial *in situ*. Los síntomas de presentación tardía se asocian con el aumento del volumen tumoral y el efecto masa, ya que pueden desarrollar síntomas obstructivos, masa palpable en la región suprapúbica, edemas en los miembros inferiores. Cuando la enfermedad se convierte en enfermedad metastásica los principales síntomas son la pérdida de peso y el dolor óseo. Los principales lugares de metástasis son hígado, pulmón y hueso (Wallmeroth et al., 1999).

Macroscópicamente, los carcinomas uroteliales infiltrantes pueden ser unifocales o multifocales. La mayoría presentan una morfología polipoide, excrecente, sésil o ulcerados. Cuando se asocian con carcinomas uroteliales *in situ* presentan áreas eritematosas.

Microscópicamente, los carcinomas uroteliales infiltrantes presentan morfologías diferentes, identificándose patrones tan característicos que constituyen variantes específicas de carcinoma urotelial. Se clasifican como variantes específicas de carcinomas uroteliales infiltrantes, aquellos tumores que se parecen a otros tumores, aquellos que tienen una implicación pronóstica o terapéutica o aquellos que presentan un patrón que recuerda a un tumor benigno. Existe un gran interés por parte de los clínicos en conocer la variante histológica, ya que muchas veces predice el comportamiento agresivo, a menudo debido a la

asociación con enfermedad en un estadio avanzado (López-Beltrán y Cheng 2006; Amin 2009; Kim et al., 2012; Xylinas et al., 2013). Otras variantes han sido identificadas como con alto riesgo de subestadiaje, o incluso, algunos algoritmos utilizados en la práctica clínica para la elección del tratamiento óptimo pueden incluir la variante histológica como un parámetro importante a tener en cuenta. A pesar de la importancia de la tipificación histológica, muchas veces por parte de los patólogos no se reconocen ni se diagnostican muchas de estas variantes histológicas (Shah et al., 2011; Hansel et al., 2013; Shah et al., 2013).

Los carcinomas uroteliales infiltrantes, pueden tener múltiples patrones arquitecturales, desde nidos de diferentes tamaños con bordes lisos bien definidos, patrón en sábana, formando hileras o trabéculas, pasando por infiltración de células sueltas no cohesivas. También se identifican con mucha frecuencia una mezcla de varios patrones arquitecturales. En los nidos celulares de mayor tamaño, las células tumorales muestran una arquitectura estratificada, con los núcleos dispuestos en posición perpendicular a la membrana basal y bien orientados, conservando cierto grado de maduración hacia el centro, recordando la arquitectura del urotelio normal. Sin embargo, en la mayoría de los tumores estas características no se cumplen y no se asemejan a la histología de un urotelio sin alteraciones. Algunos autores proponen que el patrón de infiltración tiene mucha importancia pronóstica, ya que se ha demostrado que los tumores que infiltran con disposición en cordones, hileras y células sueltas, presentan un pronóstico peor (Jiménez et al., 2000; Denzinger et al., 2009).

La mayoría de los carcinomas uroteliales infiltrantes son de alto grado, pero hay algunos estudios que afirman que puede haber tumores infiltrantes de bajo grado y han observado diferencias significativas entre los resultados de ambos tumores, por lo que recomiendan seguir informando el grado tumoral para el carcinoma infiltrante (Nishiyama et al., 2013). Normalmente en los carcinomas uroteliales infiltrantes, las células tumorales presentan un marcado pleomorfismo nuclear, con núcleos hipercromáticos de tamaño y forma variables, con contornos irregulares identificándose esquinas angulosas. Las mitosis son muy numerosas y atípicas. El citoplasma es de moderado a abundante con coloración eosinófila a pálido. Algunas veces pueden presentar apariencia escamosa, siendo muy importante distinguir si esta es verdadera o no. Con menos frecuencia se puede observar un citoplasma escaso de coloración basófila. En muchos tumores la mucina no es visible con las tinciones rutinarias, pero se puede detectar en el 60% de los carcinomas uroteliales de alto grado cuando se usan técnicas específicas para mucina. También se pueden identificar acúmulos de glucógeno citoplasmático, confiriendo una apariencia de células claras (Donhuijsen et al., 1992; Kotliar et al., 1995; Gaisa et al., 2011).

La mayoría de los carcinomas uroteliales infiltrantes van a presentar una respuesta estromal, y en los casos que cursen con una infiltración difusa, se pueden asociar con desmoplasia, aunque este hallazgo no es muy frecuente en el resto de los carcinomas uroteliales. Se puede asociar con una proliferación miofibroblástica, o con cambios mixoides, que son la representación de un estroma de tipo reactivo. En estos casos es necesario realizar un correcto diagnóstico diferencial con un verdadero carcinoma sarcomatoide (Young y Wick., 1988; Tavora y Epstein., 2009). Se pueden encontrar artefactos de retracción, especialmente en los tumores que infiltran el tejido conjuntivo subepitelial, y es importante no confundirlos con una invasión linfovascular (Larsen et al., 1990; Hansel et al., 2013). Los estudios son limitados para demostrar el significado pronóstico del tipo de respuesta estromal (Samaratunga et al., 2005). Algunos carcinomas infiltrantes presentan una respuesta inflamatoria linfoplasmocitaria extensa y se ha sugerido que esta respuesta inflamatoria podría indicar un pronóstico más favorable (Cai et al., 2006).

Inmunofenotipo:

La inmunohistoquímica es una técnica histopatológica que nos permite detectar *in situ* componentes celulares y extracelulares (antígenos) por medio de anticuerpos específicos, empleando para ello sistemas de detección enzimáticos. La inmunohistoquímica ha presentado un gran avance en el campo de la histología y de la biología celular y es la técnica con mayor impacto en la práctica de la anatomía patológica moderna (Martín-Lacave y García-Caballero, 2012). Esta técnica es muy importante para el correcto diagnóstico de los carcinomas uroteliales invasivos.

En la mayoría de los casos en los que existe un diagnóstico diferencial específico, el inmunoperfil que presenta ese tumor puede resolver de forma correcta el problema. Por ejemplo, cuando estamos ante un adenocarcinoma de próstata indiferenciado que está infiltrando la vejiga la inmunohistoquímica nos ayuda a diferenciarlo de un carcinoma urotelial del alto grado. Sin embargo, en otras ocasiones esta técnica no nos ayuda con el diagnóstico, como por ejemplo en el caso de un carcinoma urotelial con diferenciación escamosa de un carcinoma de células escamosas puro de la vejiga. También hay que destacar que según sea el tumor de alto o bajo grado, los resultados inmunohistoquímicos van a presentar una diferencia significativa en la expresión, y esto puede conducir a errores de interpretación.

The International Society of Urological Pathology (ISUP) publicó una revisión de los marcadores en uso para la patología vesical (Amin et al., 2014). La uroplaquina III se considera el marcador más específico de diferenciación urotelial, pero presenta una muy baja sensibilidad (Kaufmann et al., 2000; Mhawech et al., 2002; Parker et al., 2003; Chang et al., 2012; Smith et al., 2014;). Otros investigadores han demostrado que la uroplaquina II es igualmente específica, pero presenta una sensibilidad mayor (Hoang et al., 2014; Smith et al., 2014; Tian et al., 2015). Otro marcador de uso habitual, que lo expresan entre el 67 al 90% de los carcinomas uroteliales es el GATA3, aunque este marcador se puede expresar en otros carcinomas, como por ejemplo el carcinoma de mama y páncreas. GATA3 presenta expresión nuclear, y disminuye con la dediferenciación, a pesar de esto sigue siendo un marcador muy útil para tipificar el origen tumoral (Chang et al., 2012; Gulmann et al., 2013; Zhao et al., 2013; Miettinen et al., 2014; Tian et al., 2015). El carcinoma urotelial presenta expresión para CK7 hasta en el 100% de los casos, también suele presentar expresión para CK20, en este caso en menor proporción, observándose hasta en el 67% de los casos. Hay un grupo de tumores uroteliales que presentan coexpresión de CK7 y CK20, observándose esta coexpresión entre un 50 y 62% de los casos. En los tumores uroteliales de alto grado se observa que hasta un 14% de los casos no expresan ni CK7 ni CK20 (Bassily et al., 2000; Kunju et al., 2006; McKenney y Amin 2005; Skinnider et al., 2005). Algunos autores han demostrado que el uso de citoqueratinas de alto peso molecular, como por ejemplo 34βE12 o la CK5/6, son muy útiles ya que se expresan en una gran cantidad de carcinomas uroteliales de alto grado (Genega et al., 2000; Chu y Weiss, 2002; Parker et al., 2003; Kunju et al., 2006;). Otro marcador muy importante para demostrar origen urotelial es la proteína p63, que la expresan la mayoría de los carcinomas uroteliales, entre un 81-92% de los casos (Kunju et al., 2006; Buza et al., 2010). Actualmente, otro marcador que está en auge y que puede resultar útil como marcador de carcinoma urotelial es S100P (Higgins et al., 2007; Zhao et al., 2013, Suryavanshi et al., 2017).

1.4.3.1.2.1. Tipos histológicos de carcinomas uroteliales infiltrantes

1.4.3.1.2.1.1. Carcinoma urotelial con diferenciación divergente

Los carcinomas uroteliales presentan una predisposición a la diferenciación divergente, especialmente a presentar áreas focales con características escamosas, glandulares, de células pequeñas (neuroendocrinos) o incluso con diferenciación trofoblástica o del seno endodérmico (Grace y Winter., 1968).

A) Carcinoma urotelial con diferenciación escamosa

Es el tipo más común de diferenciación divergente. Se identifica hasta en el 40% de los carcinomas uroteliales infiltrantes y se define como la presencia de puentes intercelulares y/o presencia de queratinización (López-Beltrán et al., 2007; Wasco et al., 2007; Kim et al., 2012;). No se ha visto relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la diferenciación escamosa, aunque algunos autores han detectado material genético de VPH 16 en células basales de carcinomas uroteliales (Alexander et al., 2012; Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). En la literatura se han documentado casos muy raros de carcinomas uroteliales relacionados con infección por VPH, especialmente aquellos con características basaloides. Estos tumores se desarrollan en el contexto de pacientes con vejiga neurogénica, cateterización crónica o exposición ginecológica previa (Blochin et al., 2012; Schwartz et al., 2015). Wasco et al. (2007) y Kim et al. (2012) han demostrado que la diferenciación escamosa identificada en las muestras procedentes de biopsias o resecciones transuretrales, se asocian con una probabilidad mayor de presentar enfermedad focalmente avanzada. Sin embargo, estos datos histológicos no se han asociado con una peor supervivencia específica del cáncer en la cistectomía radical (Kim et al., 2012).

Hay escasos artículos que sugieren que la diferenciación escamosa predice una respuesta reducida a la quimioterapia y a la radiación (Logothetis et al., 1989; Martin et al., 1989; Akdaş y Türkeri, 1991). En los estudios actuales de secuenciación masiva de genes se han identificado diferentes tipos moleculares, entre los que se encuentran los carcinomas uroteliales infiltrantes de tipo basal/escamoso-like, luminal y p53-like. El subtipo basal, se ha relacionado con una pobre respuesta a la quimioterapia, lo que conlleva a una disminución de la supervivencia total. Este subtipo molecular basal, se encontró que los tumores presentaban una morfología de tipo escamoso y que las células tumorales expresaban CK5, pero no expresaban CK20 (Sjödahl et al., 2012; Choi et al., 2014; Damrauer et al., 2014; Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).

B) Carcinoma urotelial con diferenciación glandular:

Son aquellos carcinomas uroteliales que presentan formación de glándulas dentro del tumor. Se ha documentado la presencia de esta diferenciación glandular hasta en el 18% de los carcinomas uroteliales infiltrantes (Wasco et al., 2007; Kim et al., 2012). La diferenciación glandular que nos encontramos en los tumores uroteliales suele presentar un aspecto intestinal, que recuerda las glándulas de un adenocarcinoma colónico normal. También se puede observar adenocarcinoma de tipo mucinoso, con celularidad de tipo anillo de sello o no. Es importante distinguir la diferenciación glandular de aquellos espacios pseudoglandulares que pueden ocurrir frecuentemente en el carcinoma urotelial.

Las áreas de diferenciación glandular presentan una expresión de marcadores de tipo colónico al usar las técnicas de inmunohistoquímica, observándose positividad para CDX2 y CK20. En algunos casos es habitual encontrar la expresión de los marcadores uroteliales típicos como p63, GATA3 y las citoqueratinas de alto peso molecular, pero en otros casos estos marcadores pueden perderse por completo. Aún no se ha documentado la verdadera relevancia clínica pronóstica de la diferenciación glandular en los tumores uroteliales. Algunos estudios bastante limitados han demostrado que estos tumores suelen presentarse en estadios más avanzados, pero no son indicadores de pronóstico negativos en pacientes con estadios similares (Wasco et al., 2007; Kim et al., 2012). Se ha publicado un estudio donde se afirma que estos tumores uroteliales con diferenciación glandular tienen una menor capacidad de respuesta a la quimioterapia (Logothetis et al., 1989).

C) Carcinomas uroteliales con diferenciación trofoblástica:

Es muy raro identificar la diferenciación trofoblástica en los carcinomas uroteliales, y se suele reconocer por la presencia de células tumorales individuales de tamaño gigante, que se parecen a las células gigantes sincitiotrofoblásticas. En muy contadas ocasiones, estos tumores pueden ser indistinguibles de un coriocarcinoma (Grammatico et al., 1993; Regalado 2004).

Hasta en un 35% de los casos de tumores que no presentan evidencia morfológica de diferenciación trofoblástica se puede detectar mediante técnicas inmunohistoquímicas la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) (Grammatico et al., 1993; Martin et al., 1989). Varios autores han demostrado que la expresión de β -hCG, se correlaciona con tumores de alto grado, con estadios más avanzados (Grammatico et al., 1993; Dirnhofer et al., 1998; Hotakainen et al., 2007) y con peor pronóstico.

Sin embargo, no es nada infrecuente encontrar producción de β -hCG en los carcinomas uroteliales infiltrantes de alto grado. Se han documentado niveles séricos elevados de β -hCG entre el 20% y el 76% de los pacientes con carcinoma urotelial metastásico (Dexeus et al., 1986; Iles, 2007; Douglas et al., 2014). Algunas investigaciones han demostrado que en los pacientes que presentan niveles séricos elevados de β -hCG, la respuesta a los tratamientos quimioterápicos se correlaciona con una disminución de los niveles séricos del marcador (Dexeus et al., 1986; Douglas et al., 2014).

D) Carcinomas uroteliales con diferenciación mülleriana

En muy raras ocasiones, los carcinomas uroteliales pueden mostrar diferenciación mülleriana. Morfológicamente esta diferenciación se identifica como un adenocarcinoma de células claras. La expresión de HNF puede estar presente en estos tumores (Oliva et al., 2002).

1.4.3.1.2.1.2. Carcinoma urotelial en nidos (nested carcinoma)

El carcinoma urotelial en nidos es una variante citológica anodina de carcinoma urotelial infiltrante en pacientes con datos demográficos similares (Murphy y Deana., 1994; Drew et al., 1996; Holmäng y Johansson, 2001; Volmar et al., 2003; Wasco et al., 2010; Linder et al., 2013; Beltrán et al., 2014). Este tipo de tumor es más frecuente en la vejiga que en las vías urinarias superiores.

El patrón típico que presenta es una proliferación desordenada de pequeños nidos amontonados que van desde solitarios a confluentes situados debajo del urotelio. Las variaciones morfológicas que se observan van desde la presencia de formaciones tubulares,

presencia de características microquísticas, hasta incluso nidos grandes. En la base de la lesión se identifica una interfase tumor-estroma irregular y de características infiltrativas.

Los núcleos de las células tumorales generalmente muestran poca o ninguna atipia, aunque en la base de la lesión se puede identificar una leve atipia citológica. Es común observar figuras de mitosis ocasionales. El estroma suele ser mixoide, focalmente desmoplásico o sin respuesta estromal. Lo habitual es encontrarse el carcinoma urotelial en nidos de tipo puro, aunque se puede mezclar con carcinoma urotelial usual.

Los dos diagnósticos diferenciales que hay que tener en cuenta son los nidos de von Brunn y el adenoma nefrogénico. Este último, presenta túbulos revestidos por una sola capa de células cúbicas, columnares o en tachuela, en contraste con los nidos de esta entidad. La confluencia de múltiples nidos pequeños y la base infiltrativa de la lesión, ayuda a descartar una proliferación florida de nidos de von Brunn. La identificación de nidos anodinos dentro de la capa muscular propia es diagnóstico de carcinoma y no se observa en los nidos de von Brunn (Volmar et al.; 2003). Se puede diferenciar el adenoma nefrogénico del carcinoma urotelial en nidos con la técnica inmunohistoquímica de PAX8.

El carcinoma urotelial en nidos se diferencia del carcinoma urotelial no invasivo con patrón de crecimiento invertido, por la presencia de la infiltración de la capa muscular propia, los nidos irregulares de características infiltrantes o la intensa reacción estromal (Cox y Epstein 2011).

Las técnicas de inmunohistoquímica no nos permiten diferenciarlo de un carcinoma urotelial al uso, ya que el perfil de expresión es muy similar, expresando ambos GATA3, 34βE12, p63, CK7 y CK20 (Paner et al., 2014). Los marcadores de uso rutinario como Ki67 y p53 no se pueden utilizar de forma fiable para establecer este diagnóstico. Sin embargo, en los casos difíciles, la mutación del promotor TERT puede ser útil (Zhong et al., 2015). Si se compara el pronóstico en cada estadio tumoral entre el carcinoma urotelial en nidos y el carcinoma urotelial habitual, ambos tienen el mismo pronóstico, pero a pesar de esto, el carcinoma urotelial en nidos presenta un pronóstico global mucho peor, ya que tienden a diagnosticarse en una etapa más avanzada de la enfermedad (Linder et al., 2013; Beltrán et al., 2014).

1.4.3.1.2.1.3. Carcinoma urotelial en grandes nidos

Es un subtipo raro, que está constituido por nidos tumorales de tamaño mediano y grande con bordes redondeados bien delimitados o irregulares. Hay que diferenciarlos de un carcinoma no infiltrante con patrón de crecimiento invertido y de los nidos de von Brunn y es preciso identificar la presencia de infiltración en la capa muscular propia o reacción desmoplásica estromal. A pesar de las características citológicas de atipia leve, el 70% de los pacientes presentan tumores con estadio pT2 y el 58% de los pacientes tienen enfermedad extravesical (\geq pT3 y/o \geq pN1) (Cox y Epstein, 2011; Linder et al., 2013; Beltrán et al., 2014; Compérat et al., 2017; Weyerer et al., 2020).

1.4.3.1.2.1.4. Carcinoma urotelial microquístico y tubular

Estas entidades son unos de los tumores uroteliales de apariencia benigna y que con mucha frecuencia se presentan al diagnóstico en un estadio muy avanzado.

El patrón morfológico se caracteriza por la presencia de microquistes, predominantemente redondos u ovalados y de tamaños comprendidos entre 1 o 2 mm, revestidos por un epitelio frágil o de aspecto denudado. Pueden presentar secreciones o calcificaciones intraluminales. En general, no se identifica una respuesta estromal llamativa. Los quistes suelen ser infiltrantes y

pueden invadir incluso el músculo detrusor. La distinción entre esta entidad y un carcinoma urotelial con diferenciación tubular o glandular puede ser complicada.

Inmunohistoquímicamente, el carcinoma urotelial microquístico expresa GATA3, CK7, CK20, S100P, p63 y citoqueratinas de alto peso molecular; en menor grado pueden expresar uroplaquina III y trombomodulina (Paner et al., 2014). Debe evitarse la mala interpretación de esta entidad con los cambios benignos como las cistitis quística o cistitis glandular (Venyo, 2013).

1.4.3.1.2.1.5. *Carcinoma urotelial micropapilar*

El carcinoma urotelial micropapilar es una variante de carcinoma urotelial bien reconocida que constituye entre el 0,6 y el 2,2 % de todos los carcinomas uroteliales (Amin et al., 1994; Kamat et al., 2006). Esta entidad tiene un claro predominio masculino, y presenta una ratio hombre-mujer de 3:1. Presenta el pico de incidencia durante la sexta década de la vida.

El carcinoma micropapilar muestra pequeños nidos, a menudo rodeados de lagunas que se parecen a una invasión vascular franca. Son característicos múltiples nidos pequeños, sin centro vascular, en el mismo espacio lacunar (Amin et al., 1994). El carcinoma urotelial micropapilar presenta núcleos de orientación periférica con atipia y se consideran de alto grado. También son muy características las vacuolas citoplasmáticas con presencia de distorsión del contorno nuclear, denominadas células en anillo.

La invasión tumoral linfovascular es frecuente en este tipo de carcinomas, y se suelen acompañar hasta en más del 50% de los casos de carcinoma *in situ* (Compérat et al., 2010).

El carcinoma urotelial micropapilar se presenta normalmente en un estadio patológico muy alto, lo que puede explicar su comportamiento tan agresivo, aunque no está nada claro y la proporción del componente micropapilar influye en este resultado (Samaratunga y Khoo, 2004; Compérat et al., 2010).

Esta variante tumoral expresa S100P (en el 96% de los casos), GATA3 (88%), CK7 (95%), CK20 (61%), citoqueratinas del alto peso molecular (96%), p63 (69%), uroplaquina II (91%), uroplaquina III (33%) y trombomodulina (49%) (Li et al., 2014; Paner et al., 2014). Algunos autores han documentado la sobreexpresión de MUC1 y del antígeno del cáncer 125 (CA-125), aunque es inespecífica (Sangoi et al.; 2009; Li et al., 2014). La sobreexpresión o amplificación de HER2 es mucho más frecuente en esta variante micropapilar que en el carcinoma urotelial tradicional (Ching et al., 2011).

El carcinoma urotelial micropapilar no suele ser puro, se asocia con el carcinoma urotelial tradicional o con otras variantes histológicas. Todavía no se ha llegado a un consenso para definir un umbral específico para poder clasificar un caso como carcinoma urotelial micropapilar, pero es muy probable que cualquier cantidad de componente micropapilar, incluso por debajo del 10%, sea significativa y se deba informar (Samaratunga y Khoo, 2004; Compérat et al., 2010).

Los criterios diagnósticos deben definirse mejor, porque en un reciente estudio de consenso, demostró una reproducibilidad moderada interobservador. Los criterios más reproducibles y con el mayor consenso fueron los múltiples nidos celulares en los mismos espacios lacunares (Sangoi et al., 2010). Los pacientes con enfermedad en estadio pT1 obtendrán mejores resultados si se tratan mediante cistectomía radical temprana (Willis et al., 2015). Esta variante tumoral micropapilar se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, y el

estadio patológico es un predictor significativo de la supervivencia específica de la enfermedad (Compérat et al., 2010; Monn et al., 2015).

Es importante identificar correctamente el componente micropapilar, ya que en el carcinoma urotelial no infiltrante se puede observar una arquitectura de tipo micropapilar. Esta se caracteriza por procesos delgados, delicados y filiformes, raramente con ejes fibrovasculares. Si estos procesos solo están presentes en el componente no infiltrante, este tumor no puede clasificarse como carcinoma urotelial micropapilar (Lim et al., 2009).

1.4.3.1.2.1.6. Carcinoma urotelial linfoepitelioma-like

Este tipo de tumor se parece al linfoepitelioma nasofaríngeo. Es más frecuente en hombres y se produce al final de la vida adulta, con una media de edad de los pacientes de 69 años. El principal síntoma con el que cursa es la hematuria, y al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta la enfermedad en estadio pT2-pT3 (Amin et al., 1994b; Holmäng et al., 1998; López-Beltrán et al., 2001; Tamas et al., 2007; Shah et al., 2013).

Este tumor puede ser puro o estar acompañado de carcinoma urotelial usual u otras variantes en diferentes proporciones. Histológicamente el carcinoma urotelial linfoepitelioma-like está constituido por nidos, sábanas o cordones de células indiferenciadas con grandes núcleos pleomórficos y con nucleolos prominentes. Los bordes citoplasmáticos son poco definidos y pueden tener una apariencia sincitial. El fondo está constituido por un infiltrado linfoide prominente, en el que se observan linfocitos B y T, células plasmáticas, histiocitos, neutrófilos y también se pueden acompañar de ocasionales eosinófilos. Las células tumorales del carcinoma urotelial linfoepitelioma-like son inmunorreactivas para varios marcadores de citoqueratinas, expresando con frecuencia p63 y GATA3.

En este tumor, el diagnóstico diferencial principal es descartar un proceso linfoproliferativo, o una cistitis crónica grave. Es necesario realizar un examen minucioso de las preparaciones histológicas y la positividad para citoqueratinas en los estudios inmunohistoquímico ayuda a establecer el diagnóstico correcto (Amin et al., 1994b; Holmäng et al., 1998; López-Beltrán et al., 2001; Tamas et al., 2007; Shah et al., 2013).

No se ha demostrado relación entre el carcinoma de vejiga linfoepitelioma-like con el EBV, como sí que se ha demostrado con los tumores linfoepiteliomas del área de cabeza y cuello (Gulley et al., 1995; Fukunaga y Ushigome, 1998; López-Beltrán et al., 2001; Izquierdo-García et al., 2004).

Algunos autores han propuesto que el carcinoma urotelial linfoepitelioma-like puro o con componente mayoritario, presentan un pronóstico más favorable y pueden responder a tratamientos más conservadores de cirugía vesical o a la quimioterapia. También se sabe que cuando el componente del carcinoma linfoepitelioma-like es focal, estos tumores se comportarán como los carcinomas uroteliales al uso (Amin et al., 1994b, Holmäng et al., 1998; Tamas et al., 2007; Williamson et al., 2011; Yoshino et al., 2014). Otros autores han propuesto, que todos los carcinomas linfoepiteliomas-like tienen un comportamiento similar a los carcinomas uroteliales convencionales (Tamas et al., 2007).

Un estudio reciente ha demostrado que estos tumores presentan marcadores de subtipo basal-escamoso y tienen expresión de PDL1. Debido a estos hallazgos, este tipo de tumores presenta una sensibilidad a los tratamientos de quimioterapia y respaldan el uso de los inhibidores del punto de control inmunitario como opción terapéutica (Manocha et al., 2020).

1.4.3.1.2.1.7. *Carcinoma urotelial plasmocitoide*

El carcinoma urotelial plasmocitoide es una entidad poco frecuente, que se caracteriza por estar compuesto por células que se parecen a las células plasmáticas y/o monocitos (Sahin et al., 1991; Zukerberg et al., 1991). Este tipo de tumor presenta una epidemiología similar a la del carcinoma urotelial usual. El síntoma clínico principal de debut es la hematuria. Mediante técnicas de diagnóstico como la cistoscopia, se observa en la mucosa vesical la presencia de edema y muchas veces no se identifica una lesión superficial.

Los carcinomas uroteliales plasmocitoides se caracterizan por la presencia de células tumorales discohesivas infiltrando un estroma laxo o mixoide. Estas células tienen un citoplasma claro o eosinófilo, con los núcleos hipercromáticos agrandados, situados en posición central o excéntricos y acompañados por pequeños nucleolos. La atipia citológica puede ser mínima. En ocasiones se puede observar un componente no infiltrante, como los carcinomas *in situ*. También se pueden identificar acúmulos de células tumorales en la lámina propia. Aproximadamente en el 50% de los casos se acompaña de componente de alto grado de carcinoma urotelial. Además de la morfología plasmocitoide, se puede observar un número variable de células sueltas que presentan vacuolas citoplasmáticas y se asemejan a las células en anillo de sello con o sin presencia de mucina (Mai et al., 2006; Ro et al., 2008; López-Beltrán et al., 2009; Nigwekar et al., 2009).

Actualmente, la mayoría de los casos publicados como carcinomas de células en anillo de sello de vejiga se clasificarían como carcinomas uroteliales plasmocitoides, especialmente aquellos casos que no están asociados con mucina extracelular (Grignon et al., 1991). Estos tumores no se asocian con ninguna producción extracelular de mucina, y esto es clave para diferenciarlos de adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello.

Estas células tumorales son positivas para pancitoqueratinas, CK7, CK20, 34βE12, uroplaquina II y uroplaquina III, GATA3 y p63. Algo característico de estos tumores es que la mayoría presentan pérdida de expresión de membrana de E-cadherina, similar a lo descrito en los carcinomas lobulillares infiltrantes de la mama. Son negativas las tinciones inmunohistoquímicas para marcadores linfoides, pero las células tumorales pueden presentar positividad para CD138 (Mai et al., 2006; Fritsche et al., 2008; Patriarca et al., 2008; López-Beltrán et al., 2009; Nigwekar et al., 2009; Keck et al., 2011; Lim et al., 2011; Li et al., 2014; Liang et al., 2014; Paner et al., 2014).

La mayoría de los carcinomas uroteliales de tipo plasmocitoide se diagnostican en un estadio avanzado y pueden mostrar una afectación difusa de todas las capas de la pared vesical y del tejido perivesical. Presentan un alto riesgo de diseminación peritoneal y tras la cistectomía los márgenes quirúrgicos suelen estar afectados por el tumor (Ricardo-Gonzalez et al., 2012; Dayyani et al., 2013; Kaimakliotis et al., 2014). El pronóstico es bastante malo, en comparación con un carcinoma urotelial habitual y presenta tasas más altas de recurrencia y de mortalidad (Keck et al., 2011; Dayyani et al., 2013; Keck et al., 2013).

1.4.3.1.2.8. *Carcinoma urotelial de células gigantes*

Se trata de un tumor muy agresivo y poco frecuente. A menudo se acompaña de carcinoma urotelial convencional. El componente pleomórfico de las células gigantes constituye entre el 20% y el 100% del tumor.

A menudo se observa una transición continua del carcinoma urotelial de alto grado o pobremente diferenciado al carcinoma indiferenciado mononuclear y al carcinoma de células gigantes con núcleos atípicos. Es habitual encontrarse figuras de mitosis tanto típicas como atípicas, infiltración de la capa muscular propia y presencia de extensa necrosis.

En este tipo de tumor es más frecuente la afectación de hombres mayores. El pronóstico es malo. Es muy importante distinguir las células gigantes de las que se presentan en la diferenciación trofoblástica (López-Beltrán et al., 2009a; Samaratunga y Delahunt et al., 2012).

1.4.3.1.2.9. Carcinoma urotelial rico en lípidos

El carcinoma urotelial rico en lípidos se caracteriza histológicamente por presentar grandes células similares a los lipoblastos, que contienen una o más vacuolas citoplasmáticas que comprimen el núcleo (Soylu et al., 2005; Leroy et al., 2007; López-Beltrán et al., 2010; McPherson et al., 2012).

Tras estudios de microscopía electrónica se ha confirmado la presencia de lípidos en las vacuolas (López-Beltrán et al., 2010). La morfología de componente rico en lípidos constituye entre el 10 y el 50% del total tumoral y puede presentarse mezclada entre las variantes convencionales u otras del carcinoma urotelial. Esta morfología rica en lípidos también se puede identificar en las preparaciones citológicas de orina (Shimada et al.; 2009; López-Beltrán et al., 2010; Kojima et al., 2013).

El tumor se suele diagnosticar en un estadio más avanzado, lo que se correlaciona con un mal pronóstico (López-Beltrán et al., 2010).

1.4.3.1.2.10. Carcinoma urotelial de células claras (rico en glucógeno)

Este tipo de carcinoma urotelial está constituido por células claras que presentan un citoplasma rico en glucógeno, que le confiere esa morfología; estas células recuerdan a las que se observan en el carcinoma renal de células claras (Kotliar et al., 1995; Braslis et al., 1997; Yamashita et al., 2006; Rotellini et al., 2010;).

Han sido publicados muy pocos casos, con lo que al ser la casuística muy baja no se conoce con exactitud las características clínicas y el pronóstico de esta entidad (Domanowska et al., 2007; Kramer et al., 2012; Zhang et al., 2014). Las células claras conservan los patrones de infiltración característicos de los carcinomas uroteliales habituales, y muchas veces se acompañan de componentes de tipo papilar, *in situ* o de carcinoma urotelial usual.

El glucógeno presente en el interior citoplasmático se tiñe con la técnica de PAS (Ácido Periódico de Schiff), que a continuación desaparecerá tras la digestión con la enzima diastasa (PAS-D) (Knez et al., 2014). Estas células claras, características de esta entidad, muestran el patrón inmunohistoquímico típico de los carcinomas uroteliales, expresando GATA3, p63, CK20, CK7, trombomodulina o S100P (Paner et al., 2014).

1.4.3.1.2.11. Carcinoma urotelial sarcomatoide

Esta variante de carcinoma urotelial es una entidad muy infrecuente y representa sobre el 0,6% de todos los tumores vesicales (Amin 2009).

El carcinoma urotelial sarcomatoide se define por la presencia de características histológicas de tipo sarcomatoso que no se pueden distinguir morfológicamente de las que se encuentran en los sarcomas habituales. Estos tumores se presentan especialmente en varones y la media de edad es de 66 años. El síntoma clínico principal es la hematuria macroscópica y

hay estudios que afirman que la radioterapia y el tratamiento con ciclofosfamida son factores de riesgo para presentar esta entidad (Reuter, 1993; López-Beltrán et al., 1998; López-Beltrán et al., 2002; Mukhopadhyay et al., 2004).

Los carcinomas uroteliales sarcomatoides son de gran tamaño, presentan macroscópicamente una morfología polipoide, con márgenes infiltrativos, aspecto carnoso y con áreas cavitadas, hemorrágicas o necróticas.

Microscópicamente estos tumores presentan las áreas sarcomatoides predominantes características, pero se pueden entremezclar con áreas escamosas, uroteliales convencionales, glandulares o incluso de células pequeñas. El componente sarcomatoide está formado por células fusiformes pleomórficas de alto grado. También se acompañan de componentes heterólogos como áreas de rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, liposarcoma o angiosarcoma. Estos elementos heterólogos deben mencionarse siempre en el diagnóstico debido a que hay estudios que sugieren que puedan ser indicativos de un peor pronóstico que aquellos que no los presenten (Jones y Young, 1997; López-Beltrán et al., 1998; Ikegami et al., 2000; Lott et al., 2007; Wright et al., 2007; Cheng et al., 2011;).

En estos tumores, las células epiteliales suelen expresar vimentina, hasta en el 80% de los casos, mientras que el componente sarcomatoide se ha demostrado, que puede presentar una expresión focal de citoqueratinas, GATA3 o p63 (López-Beltrán et al., 1996; López-Beltrán et al., 1998; Ikegami et al., 2000)

En el momento del diagnóstico se suelen encontrar metástasis viscerales y ganglionares. La supervivencia a los 5 años tras la cistectomía es de alrededor de un 20%, mientras que la supervivencia media es de solo 14 meses (Wang et al., 2010).

1.4.3.1.2.1.12. Tumores pobremente diferenciados (incluidos los de células gigantes osteoclastos-like)

Hay muy pocos casos documentados en la literatura. Lo que se sabe de ellos es que presentan un amplio espectro morfológico, pasando por un carcinoma indiferenciado de células pequeñas, un carcinoma de tipo sarcomatoide, carcinoma indiferenciado, o carcinoma de células gigantes. Se identificó un subgrupo de estos tumores, que presentaban una prominente reacción osteoclasto-like y son los denominados carcinomas indiferenciados ricos en osteoclastos. Estos tumores se parecen mucho al tumor de células gigantes que asienta en los huesos.

Estos tumores presentan células mononucleares indiferenciadas malignas. En los estudios inmunohistoquímicos presentan positividad para marcadores epiteliales, y las células gigantes multinucleadas expresan marcadores de linaje monocítico o macrofágico.

Estos carcinomas se pueden asociar con el carcinoma urotelial convencional o con otras formas de diferenciación, como por ejemplo áreas de diferenciación glandular o escamosa. El pronóstico de estos tumores es muy malo (Baydar et al., 2006; Samaratunga y Delahunt, 2012; Amin et al., 2013;).

1.4.3.2. Neoplasias de células escamosas

1.4.3.2.1. Carcinoma de células escamosas puro

El carcinoma de células escamosas puro de vejiga, es un carcinoma que deriva del urotelio y presenta histológicamente un fenotipo de células escamosas.

El carcinoma de células escamosas es un tumor mucho menos frecuente que el carcinoma urotelial y representa menos del 3% de todos los tumores de vejiga. A nivel global, constituye el 1,3% de todos los tumores de vejiga que afectan a varones, mientras que en las mujeres su afectación es del 3,4%. Sin embargo, en algunos países de África occidental, África oriental y Suroriental o Egipto, este tumor de células escamosas puro, es la principal neoplasia de vejiga. Hay estudios que sugieren que, en los Estados Unidos, su incidencia parece estar disminuyendo (Rogers et al., 2006; Parkin, 2008; Zhang et al., 2012; Boustead et al., 2014). También hay publicaciones que demuestran que en Egipto ha cambiado la prevalencia del cáncer de vejiga asociado al *Schistosoma haematobium* (Salem y Mahfouz, 2012). Se sabe que las diferencias en la proporción de hombres y mujeres afectados, la edad media al momento del diagnóstico y el estadio patológico se relacionan en gran medida con la prevalencia de la infección por *Schistosoma haematobium* (Shokeir, 2004; Youssef et al., 2012).

Igual que sucede con los carcinomas uroteliales, el tabaquismo es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de carcinomas de células escamosas. Se sabe que aumenta con una mayor duración e intensidad del hábito tabáquico (Freedman et al., 2011; Youssef et al., 2012). También esta entidad se ha asociado con varias exposiciones ocupacionales y ambientales a sustancias químicas. Sin embargo, el principal factor de riesgo para presentar un carcinoma de células escamosas en la vejiga es la esquistosomiasis, especialmente frecuente en los países donde esta entidad es el tipo principal de cáncer de vejiga. El depósito de huevos de *Schistosoma haematobium* en la lámina propia y la capa muscular propia provoca una reacción granulomatosa o inflamatoria grave, que produce metaplasia escamosa y el desarrollo de cáncer. Algunos autores han demostrado que las infecciones bacterianas crónicas pueden ser un factor de riesgo importante para el carcinoma de células escamosas (El-Bolkainy et al., 1981; Cohen, 2002; Adris y Chung, 2006; Adris et al., 2007; Rambau et al., 2013). Por otra parte, se han asociado con el desarrollo de estos tumores la leucoplasia y la metaplasia escamosa queratinizante, debido a las infecciones, la irritación crónica vesical, presencia de cálculos urinarios, retención urinaria o catéteres permanentes y también la extrofia vesical (Khan et al., 2002; Rieder et al., 2006; Ahmad et al., 2008).

Los síntomas clínicos de presentación de este tipo de neoplasia son la hematuria, la disuria, el dolor suprapúbico o en el flanco, polaquiuria o urgencia miccional, obstrucción urinaria y la infección recurrente del tracto urinario. Mediante la cistoscopia se puede ver un crecimiento nodular, sésil o incluso papilar, este último más infrecuente. La mayoría de estos tumores al diagnóstico presentan un estadio avanzado, con infiltración de la capa muscular. La diseminación ocurre principalmente por vía linfática hacia los ganglios pélvicos regionales, pero también puede cursar con metástasis visceral (Wong et al., 2004; El-Sebaie et al., 2005; Guo et al., 2009; Lagwinski et al., 2007; Ehdaie et al., 2012; Mouli et al., 2012).

Macroscópicamente, la mayoría de ellos son masas sólidas necróticas, voluminosas y con morfología polipoide, que pueden llegar a ocluir la luz vesical, aunque también se pueden presentar como lesiones planas o ulceradas, con bordes irregulares e infiltrantes. La presencia de material necrótico o queratina son hallazgos frecuentes en estas neoplasias (Sarma, 1970; Lagwinski et al., 2007; Guo et al., 2009).

Para realizar un diagnóstico de carcinoma de células escamosas de vejiga, es necesario que contenga solo elementos escamosos: puentes intercelulares y presencia de perlas de queratina (Sarma, 1970; Lagwinski et al., 2007; Guo et al., 2009). Si se identifica carcinoma urotelial *in situ* o cualquier componente de carcinoma urotelial convencional, el tumor se tiene que clasificar como carcinoma urotelial con diferenciación escamosa. Un dato que apoya el

diagnóstico de carcinoma de células escamosas, es la presencia de metaplasia escamosa queratinizante en el epitelio plano adyacente al tumor. Hay estudios que constatan que entre un 17 al 62% de los casos que se dan en América del Norte y Europa presentan metaplasia escamosa (Sarma, 1970; Lagwinski et al., 2007).

La mayoría de los carcinomas de células escamosas presentan un bajo grado de diferenciación, entre moderadamente o poco diferenciados (Lagwinski et al., 2007; Guo et al., 2009;). Cuando estos tumores son bien diferenciados se observa la presencia de nidos o islas de células escamosas con presencia de queratinización, puentes intercelulares prominentes y escaso pleomorfismo nuclear. Cuando son pobremente diferenciados, se caracterizan por la presencia de células tumorales con una alta relación núcleo/citoplasma, un gran pleomorfismo nuclear, una mayor actividad mitótica y la diferenciación escamosa es focal.

Se describió un subtipo de carcinoma de células escamosa de tipo basaloide (Vakar-López y Abrams 2000). Se trata de una entidad infrecuente que se piensa que está relacionada con la cateterización crónica y se asocia al HPV (Blochin et al., 2012).

Las técnicas de inmunohistoquímica tienen un papel muy limitado en esta entidad (Huang et al., 2013; Amin et al., 2014; Parner et al., 2014), aunque se han demostrado que algunos marcadores son característicos como la desmogleína 3, la CK14 y el MAC387 (Huang et al., 2013; Amin et al., 2014).

1.4.3.2.2. Carcinoma verrucoso

El carcinoma verrucoso, es una neoplasia escamosa maligna, que presenta una morfología exofítica con múltiples proyecciones filiformes revestidas por pliegues gruesos de epitelio escamoso bien diferenciado. Los márgenes de la lesión tienen un crecimiento de empuje/expansión en vez de infiltración.

Este tumor, es una variante poco frecuente del carcinoma de células escamosas y se presenta casi exclusivamente en pacientes con infección por *Schistosoma*. Representa entre el 3 y el 4,6% de los tumores de vejiga en áreas endémicas de infección por *Schistosoma* (El-Sebai et al., 1974; El-Bolkainy et al., 1981). También hay publicaciones de casos de carcinomas verrucoso de vejiga en áreas no endémicas (Horner et., 1991; Mahran y El-Baz, 1993; Ellsworth et al., 1995; Flores et al., 2009). Se han documentado pacientes con condilomas acuminados anogenitales y de vejiga con larga evolución, lo que sugiere una relación con la infección por HPV (Walther et al., 1986; Batta et al., 1990).

Histológicamente estos tumores presentan proliferaciones exofíticas o papilares, con presencia de acantosis epitelial e hiperqueratosis. Se acompañan de mínima atipia nuclear y arquitectural, los bordes son redondeados empujando el tejido adyacente, sin observarse nidos claramente infiltrantes (Mahran y El-Baz., 1993).

Para realizar el correcto diagnóstico de carcinoma verrucoso, se tiene que realizar un examen exhaustivo de toda la lesión para poder descartar la presencia de carcinoma escamoso infiltrante convencional.

El pronóstico de estos tumores es excelente, con mínimo riesgo de progresión independientemente de si se asocia o no con *Schistosoma* (El-Bolkainy et al., 1981; Ellsworth et al., 1995). En la literatura se ha documentado casos muy infrecuentes de invasión local y metástasis (Mahran y El-Baz., 1993).

1.4.3.3. Neoplasias glandulares

1.4.3.3.1. Adenocarcinoma

El adenocarcinoma es una neoplasia maligna que deriva de las células uroteliales y que presenta un fenotipo histológico glandular puro.

El adenocarcinoma primario de vejiga es una entidad muy poco frecuente, que representa entre el 0,5 y el 2% de todos los tumores malignos vesicales diagnosticados (Ploeg et al., 2010). Afecta principalmente a adultos varones en la sexta década de la vida (Grignon et al., 1991; Ploeg et al., 2010).

Hay estudios que demuestran la asociación de los adenocarcinomas vesicales con la presencia de metaplasia intestinal de larga duración, especialmente en pacientes con extrofia de la vejiga (Engel y Wilkinson, 1970). También se han documentado casos donde la irritación vesical o la obstrucción crónica se consideraron mecanismos etiológicos para el desarrollo de adenocarcinomas primarios vesicales (Zaghloul et al., 2006).

Entre los síntomas clínicos, la hematuria es el síntoma más frecuente y se asocia con síntomas urinarios de tipo irritativo. En algunos pacientes puede cursar con mucosuria, pero esta es mucho menos frecuente.

Macroscópicamente, estos tumores son muy similares a los carcinomas uroteliales ya descritos, sin embargo, al corte pueden presentar un aspecto mucoide característico de algún tipo de adenocarcinomas.

Microscópicamente podemos distinguir tres variantes de los adenocarcinomas: entérico, mucinoso y mixto.

A) Adenocarcinoma entérico

Este tipo tumoral se parece mucho al adenocarcinoma gastrointestinal (Grignon et al., 1991). Las glándulas tumorales están revestidas por un epitelio pseudoestratificado secretor de mucina, que presenta varios grados de pleomorfismo nuclear y se puede observar necrosis central.

B) Adenocarcinoma mucinoso

En los adenocarcinomas mucinosos las células tumorales están constituyendo nidos celulares que flotan sobre una abundante mucina. En algunos casos, la mucina puede contener células individuales que presentan una morfología de anillo de sello.

C) Adenocarcinoma mixto

Este tipo tumoral es el más frecuente y mezcla el patrón del adenocarcinoma entérico con el adenocarcinoma mucinoso (Grignon et al., 1991).

El perfil inmunohistoquímico que presentan los adenocarcinomas de la vejiga urinaria se superpone con el expresado por los adenocarcinomas del área gastrointestinal. Los tumores van a expresar CK20 y CDX2. Alguna vez pueden expresar β -catenina, aunque esta es más característica de origen colónico (Wang et al., 2001; Thomas et al., 2009; Amin et al., 2014). Es muy importante una buena correlación clínica para alcanzar el diagnóstico definitivo.

El pronóstico general de los adenocarcinomas primarios de vejiga es malo. La supervivencia a 5 años se estima entre el 40 y el 50% (El-Mekresk et al., 1998; Zaghloul et al., 2006). Los

tumores compuestos de células en anillo de sello, sin presencia de mucina extracelular, tienen peor pronóstico, pero actualmente se deben clasificar como carcinoma urotelial plasmocitoides (Grignon et al., 1991).

1.4.3.4. Carcinoma uracal

Los carcinomas uracales son neoplasias epiteliales malignas que derivan de los restos del uraco. Están revestidos por urotelio o por epitelio intestinal, escamoso o mixto, y en algunas ocasiones no presentan revestimiento epitelial. La mayor parte de estos tumores son adenocarcinomas.

Este es una entidad muy infrecuente. La mayoría de los casos ocurren entre la quinta o sexta década de la vida, aunque se puede dar en edades más tempranas. Cuando el adenocarcinoma de uraco asienta en la vejiga aún es más infrecuente, y predomina en los varones.

Su etiología es desconocida, aunque se piensa que la metaplasia intestinal del epitelio uracal es el factor predisponente para el desarrollo del adenocarcinoma (Begg, 1931).

La hematuria constituye el principal síntoma clínico de presentación, seguido del dolor, los síntomas irritativos, la secreción umbilical y la presencia de masa suprapúbica. La mucosuria se identifica en el 25% de todos los casos. En los casos más raros, se puede presentar como un tumor calcificado en las imágenes diagnósticas (López-Beltrán et al., 1994). Este tumor presenta una diseminación hacia los tejidos pélvicos y la pared de la vejiga urinaria. También se pueden ver metástasis tardías en ganglios linfáticos, pulmones, peritoneo, hígado, hueso o intestino delgado, entre otros.

La localización habitual de este tumor es en la cúpula vesical o en la pared anterior, y puede extenderse hasta el ombligo.

Macroscópicamente, estos tumores son masas infiltrantes firmes con coloración gris blanquecina, que pueden presentar pequeños quistes o cavitaciones. Aquellos tumores que contienen abundante mucina presentan un aspecto brillante (Amin et al., 2014b). Puede evidenciarse restos de uraco o quistes asociados (Mostofi et al., 1955; Sheldon et al., 1984).

Existen varios tipos diferentes de tumores de uraco. Los más frecuentes son los adenocarcinomas, que representan el 83% del total (Sheldon et al., 1984; Wright et al., 2006; Gopalan et al., 2009), y después le siguen los tumores quísticos, que representan el 17% (Amin et al., 2014b). Los adenocarcinomas de uraco se parecen a los adenocarcinomas primarios de vejiga y presentan un espectro histológico muy similar (Grignon et al., 1991; Paner et al., 2011; Amin et al., 2014b). El que se denomina de tipo entérico, es morfológicamente indistinguible del adenocarcinoma colorrectal. El de tipo mucinoso o coloide contiene células con mucina intracelular, y también se puede presentar con acúmulos de mucina extracelular y células mucinosas flotando con ocasionales células en anillo de sello. Este último tipo celular (células en anillo de sello) consiste en células infiltrantes con vacuolas intracelulares llenas de mucina que pueden invadir de forma muy difusa. Estos tumores en la actualidad se tienen que clasificar como carcinomas uroteliales plasmocitoides (Grignon et al., 1991). La mucina extracelular también puede ser focalmente prominente en el adenocarcinoma de tipo entérico.

Para confirmar el origen uracal primario, estos tumores tienen que cumplir unos determinados criterios (Gopalan et al., 2009). El cistoadenoma mucinoso tiene un componente quístico llamativo y es similar a los tumores del ovario (Amin et al., 2014b). El carcinoma *in*

situ se caracteriza por la presencia de una atipia severa, figuras de mitosis llamativas y una arquitectura compleja.

Los carcinomas no glandulares son muy raros, y pueden ser puros o mixtos (Ghazizadeh et al., 1983; Sheldon et al., 1984; Ashley et al., 2006; Paner et al., 2012). Los carcinomas uroteliales, escamosos y neuroendocrinos son morfológica e inmunofenotípicamente similares a los que no asientan en el uraco (Munichor et al., 1995; Rubin et al., 1999; Chow et al., 2000; Paner et al., 2012). También pueden presentar las variantes del carcinoma urotelial (Gopalan et al., 2009; Paner et al., 2012).

En estos tumores son frecuentes las áreas de necrosis y las calcificaciones distróficas (López-Beltrán et al., 1994;).

Los adenocarcinomas de uraco expresan CK20, CDX2 y 34βE12 (Gopalan et al., 2009; Paner et al., 2011). Pueden expresar CK7 y Claudina 18, pero en casos muy excepcionales. La β-catenina nuclear es casi siempre negativa, y cuando está presente no muestra una tinción difusa. Algunos autores proponen que las diversas variantes de adenocarcinoma tienen perfiles de expresión inmunofenotípicos y de ARNm similares (Paner et al., 2011; Bissonnette et al., 2013).

El pronóstico de estos tumores sigue siendo un tema controvertido (Mostofi et al., 1955; Grignon et al., 1991b; Wright et al., 2006). La correcta estadificación de esta entidad es un factor pronóstico independiente y el sistema más utilizado es el Sistema de Sheldon (Sheldon et al., 1984; Nakanishi et al., 1996; Pinthus et al., 2006; Molina et al., 2007; Gopalan et al., 2009; Bruins et al., 2012, Kim et al., 2014). Los tumores que están confinados al tejido uracal y a la pared de la vejiga son los que presentan mejor pronóstico. La resección tumoral completa también es un factor pronóstico independiente significativo (Ashley et al., 2006; Herr et al., 2007; Bruins et al., 2012). Otros factores pronósticos son la histología (Nakanishi et al., 1996; Ashley et al., 2006; Pinthus et al., 2006), la afectación de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia (Bruins et al., 2012).

Algunos autores proponen que los tumores mucinosos quísticos con mínima o nula infiltración estromal tienen un pronóstico excelente (Amin et al., 2014a), aunque algunos tumores mucinosos pueden llegar a dar lugar a *pseudomixoma peritonei* (Stenhouse et al., 2003; Shinohara et al., 2006; Martínez et al., 2012). Debido a que los datos de que se disponen son muy limitados, se desconoce cuál es el valor pronóstico real según el tipo histológico (Paner et al., 2012). No se ha demostrado que la tasa de proliferación tumoral constituya un factor pronóstico (Nakanishi et al., 1996).

1.4.3.5. Carcinoma endometrioide del tracto urinario o tumor de tipo mülleriano

Los tumores típicos que se desarrollan son carcinomas de células claras y carcinomas endometrioides.

Los tumores de tipo mülleriano son variantes del adenocarcinoma, con características microscópicas similares a las diferentes variantes que se pueden encontrar en el tracto genital femenino.

El carcinoma de células claras es más frecuente que el carcinoma endometrioide, pero en términos globales son tumores muy infrecuentes en la vejiga urinaria (Kösem y Sengül, 2005; Kurosaka et al., 2005).

Estos tumores se pueden observar en un carcinoma urotelial con áreas de diferenciación glandular, y ambas morfologías se pueden ver yuxtapuestas. En algunas ocasiones se puede originar en el epitelio de tipo mülleriano, especialmente en la endometriosis (Young y Scully, 1985; Drew et al., 1996 b; Mai et al., 2000; Oliva et al., 2002; Lah et al., 2013). El carcinoma endometrioide típico surge de áreas de endometriosis (al-Izzi et al., 1989; Allen et al., 2005) y muy rara vez con mülleriosis (Garavan et al., 2004).

Se presentan habitualmente en mujeres y afectan a un amplio rango de edad, identificándose una edad media aproximada de 60 años. Estos pacientes suelen cursar con hematuria, disuria, retención urinaria o incluso urgencia miccional. Cuando los pacientes presentan enfermedad avanzada pueden presentar síntomas y signos de obstrucción uretral secundaria. Este tipo de tumores suele metastatizar a ganglios linfáticos y órganos a distancia como los carcinomas uroteliales habituales. Por el contrario, el carcinoma endometrioide se presenta solo en mujeres y los síntomas y signos con los que cursan son inespecíficos. Se conoce muy poco sobre su patrón de diseminación.

Macroscópicamente, los tumores de tipo carcinoma de células claras suelen formar una única masa de morfología polipoide o papilar con unas dimensiones aproximadas de 3 a 4 cm (Oliva et al., 2002). Este tipo de tumor afecta con más frecuencia a la lámina propia y a la muscular propia (Young y Clement, 1996). Por el contrario, debido a que las zonas de endometriosis afectan mayoritariamente a la serosa, el carcinoma endometrioide afecta con menos frecuencia a la lámina propia.

Histológicamente, los carcinomas de células claras presentan una morfología característica, identificándose patrones morfológicos que se observan también en el tracto genital. El patrón más frecuente es el túbulo-quístico, mientras que el menos común es el patrón de crecimiento difuso (Oliva et al., 2002; Sung et al., 2008; Herawi et al., 2010).

Los túbulos varían de tamaño y de forma y pueden contener una secreción basófila, eosinófila o una mezcla de ambas. Las papilas que se identifican son redondeadas y de tamaño pequeño, constituidas por eje fibrovascular que ocasionalmente pueden estar hialinizadas. La morfología de las células tumorales varía entre planas, cuboideas y columnares, y pueden presentar un citoplasma abundante claro o eosinófilo. También se puede identificar morfología en *hobnail* o tachuela, aunque no suele ser llamativa. La atipia citológica varía entre moderada y grave con actividad mitótica intensa.

Los tumores de morfología similar a un adenoma nefrogénico pueden presentar menos pleomorfismo y una tasa de mitosis más baja, pero se suele ver agrandamiento nuclear e hiper cromasia (Herawi et al., 2010). En algunos casos el carcinoma de células claras se puede asociar con carcinoma *in situ* y muy infrecuente con un adenocarcinoma. Algunos carcinomas de células claras pueden surgir en las proximidades de la endometriosis (Young y Scully., 1985; Oliva et al., 2002;). Son frecuentes las zonas de necrosis y hemorragia.

Tras técnicas de inmunohistoquímica, los carcinomas de células claras suelen ser positivos para CK7, CAM5.2, EMA, PAX-8, HNF1b, AMACR y CA-125. Pueden ser positivos para uroplaquina, CK20, CD10, Leu-M1, PAX-2 y CEA (Drew et al., 1996; Vang et al., 2001; Oliva et al., 2002; Sung et al., 2008; Tong et al., 2008; Herawi et al., 2010; Brimo et al., 2011). Son negativos para PSA, FAP, p63 34βE12, receptor de estrógenos, receptor de progesterona y GATA3 (Gilcrease et al., 1998; Tong et al., 2008). Estos tumores presentan una alta inmunorreactividad para Ki67 y son positivos para p53 (Gilcrease et al., 1998).

Por el contrario, el carcinoma endometrioide exhibe un aspecto histológico variable, según el grado de diferenciación que presente. Los tumores bien diferenciados, están constituidos por glándulas de tipo endometrioide, que pueden tener cambios de diferenciación mucinosa, escamosa u otros cambios metaplásicos. La morfología en esta localización urinaria es similar a la que se observa en el endometrio o en el ovario. Los perfiles inmunohistoquímicos se superponen en ambas localizaciones, incluida la positividad para receptores de estrógenos y receptores de progesterona (Allen et al., 2005).

Antiguamente se creía que el carcinoma de células claras tenía un comportamiento agresivo. Actualmente, a pesar de no disponer de estudios de seguimiento prolongados, se sabe que los tumores que se diagnostican en un estadio bajo (pT1 y pT2), especialmente aquellos que presentan un crecimiento exofítico, pueden tener un pronóstico favorable sin son tratados agresivamente. Por el contrario, los tumores que presentan un estadio alto, generalmente se asocian con mal pronóstico (Moinzadeh et al., 2003; Kurosaka et al., 2005;). Por otra parte, el pronóstico de los carcinomas endometrioides es difícil de evaluar debido a la falta de información sobre estos.

1.4.3.6. Tumores neuroendocrinos

A) Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas

El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas en una neoplasia maligna de alto grado que presenta diferenciación neuroendocrina. Este tipo de tumores derivan del urotelio y muestran las mismas características histológicas que los que ocurren en otros órganos como el pulmón.

Son tumores muy poco frecuentes, representan menos del 1% de todos los tumores malignos que afectan a la vejiga. La edad media en el momento del diagnóstico suele estar entre la sexta o la séptima década de vida, y es mucho más frecuente la afectación en hombres.

Estos carcinomas no presentan una etiología específica, siendo el tabaquismo el principal factor, igual que los tumores uroteliales convencionales.

Se piensa que este tipo de tumor deriva del urotelio debido a la frecuente asociación con el carcinoma urotelial usual. Otras de las hipótesis que algunos autores proponen, pero que no están muy extendidas, es que se produzca una transformación maligna de las células neuroendocrinas que se encuentran dispersas en la vejiga normal o que se originen a partir de una célula madre urotelial (Blomjous et al., 1989; Abbas et al., 1995; Cheng et al., 2004).

La hematuria macroscópica es el principal síntoma de debut de estos tumores, seguida de la disuria y los síntomas obstructivos. La mayoría de los pacientes presentan antecedentes de tabaquismo.

Las metástasis son frecuentes, siendo los ganglios linfáticos regionales el principal lugar de asentamiento, aunque también pueden afectar a órganos como hígado, pulmones y hueso (Trias et al., 2001; Cheng et al., 2004; Choong et al., 2005). Además, pueden desarrollar metástasis cerebrales, pero estas últimas son menos frecuentes que las lesiones pulmonares (Mukesh et al., 2009).

En muy escasas ocasiones, los pacientes pueden cursar con alteraciones electrolíticas como hipofosfatemia, hipercalcemia o secreción ectópica de la hormona adrenocorticotropa, con síndrome paraneoplásico, que se presenta en algunos de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas vesicales (Partanen y Asikainen, 1985; Reyes y Soneru., 1985).

La mayoría de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas surgen de la vejiga, aunque hay casos muy raros de presentación en el tracto urinario superior (Mackey et al., 1998; Trias et al., 2001; Majhail et al., 2003; Cheng et al., 2004; Choong et al., 2005; Miller et al., 2011). Hay casos documentados de desarrollo tumoral dentro de los divertículos vesicales (Tamas et al., 2009; Tudor et al., 2014.; Zhong et al., 2014).

Macroscópicamente, pueden aparecer como una gran masa nodular, sólida, solitaria, con morfología polipoide, en ocasiones con áreas de ulceración y pueden llegar a infiltrar extensamente la pared vesical.

Todos los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de la vejiga son infiltrantes en el momento del diagnóstico, y la mayoría llegan al nivel de la muscular propia. Este tipo de tumores están constituidos por células pequeñas separadas por un escaso estroma que están formando sábanas celulares. Las células presentan superposición nuclear, son de morfología redondeada a ovalada, sin características nucleares y nucleolos prominentes. El citoplasma es escaso y las mitosis son muy abundantes, fácilmente identificables. Es frecuente la presencia de necrosis tanto de tipo coagulativa como en forma de cuerpos apoptóticos.

Existe una gran controversia entre los autores para poder clasificar un tumor que presente células pequeñas como carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. La mayoría de los autores proponen que cualquier cantidad de este componente es suficiente para esta denominación, mientras que otros afirman que esta morfología debe encontrarse en la mayoría del tumor. En los tumores que presenten patrón mixto, siempre se debe informar la presencia de algún componente de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y el porcentaje que representa sobre la totalidad tumoral (Abbas et al., 1995; Ali et al., 1997; Cheng et al., 2004; Choong et al., 2005).

Para demostrar la diferenciación neuroendocrina se pueden realizar técnicas de histoquímica o de microscopía electrónica, aunque en la actualidad y en la rutina se utilizan técnicas de inmunohistoquímica. Con estas últimas técnicas, las células tumorales, suelen presentar positividad para sinaptofisina, cromogranina y enolasa, aunque la pérdida de expresión de estos marcadores no debe excluir el diagnóstico de un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) se expresa también en estos tumores (Agoff et al., 2000; Jones et al., 2005).

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con metástasis de carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de otros órganos (entidad muy poco frecuente), linfoma maligno y carcinoma urotelial pobremente diferenciado.

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de vejiga se caracterizan por tener un curso clínico muy agresivo, al diagnóstico se encuentran en estadio avanzado y son frecuentes las metástasis a distancia. La tasa general de supervivencia a los 5 años es baja, situándose entre el 8 y el 25% (Abbas et al., 1995; Trias et al., 2001; Cheng et al., 2004; Choong et al., 2005; Mukesh et al., 2009). Sin embargo, hay estudios que demostraron que, con la administración de quimioterapia neoadyuvante, se produce una disminución del estadio patológico y una mejora de la supervivencia a largo plazo de estos pacientes (Mackey et al., 1998; Choong et al., 2005; Lynch et al., 2013;). Otros estudios demostraron remisión tumoral duradera con el uso de la radioterapia (Bastús et al., 1999; Mattes et al., 2015;).

Otros factores negativos para la supervivencia son la edad del paciente que supere los 65 años, el estadio tumoral TNM que sea elevado, y la presencia de metástasis en el momento del

diagnóstico (Mackey et al., 1998; Choong et al., 2005). Actualmente aún no se ha demostrado marcadores genéticos o moleculares que puedan predecir la respuesta al tratamiento.

B) Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Este tipo de carcinomas neuroendocrinos son muy raros, documentándose pocos casos en la literatura. Estas neoplasias son tumores de alto grado, presentan características neuroendocrinas con las tinciones rutinarias de hematoxilina-eosina, se confirma la diferenciación neuroendocrina con las técnicas de inmunohistoquímicas, y se observa una alta actividad mitótica.

Algunos de los casos publicados se asociaron con áreas de carcinomas urotelial convencional.

Estos carcinomas neuroendocrinos de células grandes presentan un curso clínico agresivo frecuentemente asociados con metástasis (Hailemariam et al., 1998; Lee et al., 2006; Colarossi et al., 2013; Pusiol et al., 2014).

C) Tumor neuroendocrino bien diferenciado

Este tipo de tumor neuroendocrino surge de las células neuroendocrinas que se sitúan en la capa basal del urotelio. Normalmente, estas células se encuentran aisladas, pero en alteraciones de tipo reactivo pueden volverse más numerosas.

Estos tumores son muy poco frecuentes, y hay pocos casos publicados en la literatura (Chen y Epstein, 2011). En los escasos casos documentados el rango de edad es similar al que presenta el carcinoma urotelial convencional.

El síntoma clínico más frecuente es la hematuria, seguida de síntomas miccionales irritativos. Sin embargo, a diferencia de los carcinomas neuroendocrinos, en estos tumores bien diferenciados no se han documentado casos de asociación con el síndrome carcinoide.

Macroscópicamente, los tumores neuroendocrinos bien diferenciados presentan un tamaño pequeño, con un diámetro medio de 5 mm, de morfología polipoide situados en el cuello de la vejiga o en el trígono.

Histológicamente, estos tumores presentan una morfología de células uniformes, con núcleos redondos, de cromatina punteada con ocasionales gránulos eosinófilos intracitoplasmáticos. Es característico la disposición de las células tumorales en un patrón pseudoglandular asociándose con cistitis quística o glandularis, lo que se puede confundir con un proceso no neoplásico. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados, también pueden presentarse constituyendo trabéculas anastomosantes, nidos y cordones de células sin la morfología pseudoglandular, este tipo tumoral suele ser más agresivo.

Con técnicas de inmunohistoquímica expresan los marcadores inmunohistoquímicos característicos y pueden presentar positividad para PSAP, pero sin expresar otros marcadores prostáticos.

El tumor neuroendocrino bien diferenciado típico se limita a la lámina propia y presenta un pronóstico excelente. En algunas ocasiones pueden presentarse como tumores músculo infiltrantes y es necesario diferenciarlos de aquellos que se diseminan desde otros sitios anatómicos como por ejemplo el tracto gastrointestinal (Baydar y Tasar et al.; 2011).

D) Paraganglioma

El paraganglioma de vejiga deriva de las células paraganglionares que se encuentran situadas en la pared de la vejiga. Este tipo tumoral es muy infrecuente, representando un 0,05% de todos los tumores vesicales, sin embargo representa un 10% de todos los paragangliomas extraadrenales. El paraganglioma puede afectar a pacientes de cualquier edad, situándose la media de edad en 43,3 años y afecta con más frecuencia a mujeres de raza blanca (Beilan et al., 2013).

Su etiología es desconocida y se desarrolla a partir del tejido cromafín del sistema nervioso simpático. Puede ser funcional o no funcional, según presente secreción o no.

El paraganglioma se puede identificar en cualquier localización y a nivel de la pared vesical, especialmente afectando al músculo detrusor. Los sitios más frecuentes son la cúpula y el trigono.

Los síntomas de presentación son los relacionados con la secreción de catecolaminas, como por ejemplo la hipertensión o crisis hipertensivas durante la micción. También pueden cursar con cefaleas, visión borrosa y hematuria microscópica intermitente. La técnica de elección radiológica es la FDG-PET/CT y la imagen ponderada por difusión (Nakajo et al., 2014).

Macroscópicamente, los tumores son bien delimitados y en ocasiones pueden ser multinodulares, presentan una morfología de lesión exofítica con mucosa conservada que puede ulcerarse. El tamaño medio es de 3,9 cm pero se han documentado lesiones de hasta 9 cm (Beilan et al., 2013).

Histológicamente, las células tumorales se disponen en nidos denominados Zellballen separados por una fina red vascular o septos fibrosos, también pueden presentar un crecimiento difuso o formando pseudorrosetas (Zhou et al., 2004). Las células tumorales son grandes, poligonales de citoplasma acidófilo, con núcleos centrales o excéntricos en ocasiones pueden ser hiper cromáticos y pleomórficos. Es infrecuente encontrarse mitosis, áreas de hemorragia o necrosis. Los paragangliomas pueden infiltrar extensamente la pared vesical e incluso identificarse invasión linfovascular.

Con marcadores de inmunohistoquímica, las células tumorales presentan negatividad para marcadores epiteliales, positividad para marcadores neuroendocrinos y S100 en las células sustentaculares. La mayoría de los paragangliomas de vejiga expresan GATA3 incluso en las metástasis (So y Epstein, 2013).

Se han publicado casos de pacientes con paragangliomas de vejiga que presentaban mutaciones de la línea germinal de SDHA y SDHB (Maeda et al., 2013; Mason et al., 2013).

Tras técnicas quirúrgicas, el comportamiento de los tumores en estadios pT1 y pT2 es de buen pronóstico; mientras que los pacientes que presentan estadio pT3 o pT4, tienen un alto riesgo de presentar recurrencias o metástasis. Los criterios de malignidad son la presencia de metástasis y/o enfermedad local extensa. Muestran una recurrencia en el 14,2% de los casos y metástasis en el 9,4% de los pacientes (Beilan et al., 2013). Los tumores que se asocian a las mutaciones de la línea germinal de SDHB tienen una mayor asociación con las metástasis (Kimura et al., 2014).

1.4.3.7. Melanoma maligno

El melanoma maligno es una neoplasia de origen melanocítico que afecta muy raramente al tracto urinario, de hecho, el melanoma metastásico es más frecuente que el melanoma

primario. Este último afecta con más frecuencia a la uretra, especialmente a las mujeres y con una media de edad de 66 años (Oliva et al., 2000; El-Safadi et al., 2014). Por el contrario, en la vejiga hay documentados muy pocos casos, la edad oscila entre los 40 y los 80 años y no se observan incidencias diferentes según el sexo (Venyo, 2014).

Los criterios que un melanoma maligno tiene que cumplir para que se considere primario y no metastásico son los siguientes (Ainsworth et al., 1976):

- No puede haber ningún otro melanoma cutáneo concomitante o previo.
- No puede haber ninguna evidencia de melanoma en regresión.
- El patrón de metástasis tiene que ser consistente con un primario del tracto urinario.

De todos los melanomas diagnosticados, menos del 1% son melanomas primarios del tracto urotelial (Pacella et al., 2006). Algunos melanomas cutáneos pueden surgir en el glande del pene o en la vulva, y pueden extenderse hasta el urotelio de la uretra. El síntoma principal es la hematuria.

La morfología más típica de presentación es la de una lesión polipoide de tamaño entre 1 y 8 cm, con una pigmentación oscura.

Microscópicamente, las células tumorales son de tamaño grande con aspecto epitelioides o fusiformes, que pueden contener pigmento melánico. Los macrófagos acompañantes también pueden tener melanina fagocitada. Con inmunohistoquímica expresan S100, melan A y HMB-45.

Estos tumores presentan un pésimo pronóstico, que se correlaciona con la profundidad de infiltración que presentan. La mayoría de los pacientes mueren antes de los 3 años del diagnóstico (Venyo, 2014).

1.4.3.8. Tumores mesenquimales

A) Rbdomiosarcoma

El rbdomiosarcoma, es un tumor mesenquimal maligno, que presenta diferenciación de músculo esquelético.

En los niños el rbdomiosarcoma de vejiga urinaria o próstata constituye el sarcoma más común (Crist et al., 1995). En estos pacientes, el rbdomiosarcoma suele ser de tipo embrionario, mientras que el de tipo alveolar representa menos del 10% de estos tumores y se observa en niños mayores o en adolescentes (Newton et al., 1988; Leuschner et al., 2001). En los adultos la diferenciación rbdomiosarcomatoide se presenta en dos situaciones: debido a un rbdomiosarcoma puro o como un componente del carcinoma urotelial de tipo sarcomatoide (Perret et al., 1998). El rbdomiosarcoma puro de vejiga es una entidad muy rara, existiendo muy pocos casos publicados en la literatura (Nodit y Bienvenu., 2022). Los rbdomiosarcomas que se desarrollan en los pacientes adultos pueden ser del tipo alveolar, de células fusiformes o esclerosante, o de tipo pleomórfico (Paner et al., 2008). No se observan diferencias de afectación entre sexos ni tampoco factores predisponentes.

Los pacientes adultos debutan con síntomas genitourinarios locales, mientras que los niños pueden presentar una masa pélvica o abdominal.

Macroscópicamente, en los adultos estos tumores son grandes y exofíticos, mientras que en los niños los rabdomiosarcomas embrionarios de tipo botrioide son los más frecuentes, se observan múltiples proyecciones polipoideas que pueden estar recubiertas por una mucosa intacta o puede haber una ulceración superficial.

Histológicamente, el rabdomiosarcoma embrionario es una lesión muy variable, compuesta principalmente por células primitivas de morfología fusiforme o redondeadas, que asientan sobre un fondo mixoide. En algunos tumores se pueden ver rabdomioblastos de morfología fusiforme o epitelioides. Sin embargo, hay otros tumores que presentan células fusiformes de aspecto primitivo con muy escasos rabdomioblastos. El subtipo botrioide tiene una condensación de células tumorales por debajo de la mucosa denominada capa de “cambium”. Estos tumores pueden presentar cambios mixoides y células fusiformes de apariencia erróneamente anodina. El rabdomiosarcoma alveolar crece formando nidos o pseudoalvéolos, constituidos por células redondeadas con rabdomioblastos dispersos o células gigantes multinucleadas tumorales, que asientan sobre un estroma fibroblástico muy vascularizado. El rabdomiosarcoma de células fusiformes o esclerosante presenta células fusiformes y pequeños nidos de células redondas primitivas dispuestas sobre una matriz hialinizada, que recuerda a material osteoide o condroide (Mentzel y Katenkamp., 2000; Folpe et al., 2002; Nascimento y Fletcher., 2005). El rabdomiosarcoma pleomórfico presenta sábanas celulares constituidas por células muy pleomórficas, mitóticamente activas, acompañadas de células epitelioides con abundante citoplasma eosinófilo (Furlong et al., 2001).

La MyoD1 y la miogenina son marcadores muy sensibles y específicos de diferenciación rabdomioblástica (Folpe, 2002; Morotti et al., 2006). Los tumores de tipo alveolar presentan una marcada expresión difusa para miogenina (Rudzinski et al., 2014). En el rabdomiosarcoma alveolar se puede ver una expresión aberrante para marcadores neuroendocrinos como la cromogranina, la sinaptofisina y para citoqueratinas (Bahrami et al., 2008; Paner et al., 2008).

El pronóstico de estos tumores de vejiga en los niños es favorable, presentando una supervivencia a los 5 años del 73% (Leuschner et al., 2001). Tendrán un pronóstico adverso cuando se asocian con el rabdomiosarcoma de tipo alveolar, la fusión PAX-FOXO1, la presencia de metástasis y el crecimiento infiltrativo en vez de polipoide (Leuschner et al., 2001). Sin embargo, si estos tumores se desarrollan en adultos, estos tumores son agresivos, presentando un pronóstico adverso de los pacientes en más del 80% (Paner et al., 2008).

B) Leiomioma

El leiomioma es un sarcoma que surge o se diferencia de las fibras de músculo liso que constituyen la pared de la vejiga urinaria normal.

Este tipo de tumor es el sarcoma que prolifera en la pared vesical más frecuente en adultos y representa el 1% de todos los tumores malignos que se desarrollan en la vejiga.

La edad media de los pacientes al diagnóstico es de unos 65 años, aunque hay casos documentados en personas más jóvenes (Martin et al., 2002; Lee et al., 2010; Rodríguez et al., 2014). Afecta más a los varones y hay autores que relacionan el desarrollo de estos tumores con el uso de ciclofosfamida como tratamiento de enfermedades neoplásicas o no neoplásicas (Rowland y Eble, 1983; Pedersen-Bjergaard et al., 1995).

El síntoma principal es la hematuria. También se puede acompañar de una gran masa pélvica palpable, presencia de dolor abdominal o síntomas de obstrucción del tracto urinario.

Los tumores se pueden desarrollar en cualquier parte de la pared vesical, sin mostrar predilección por ninguna área específica.

Macroscópicamente, presentan un tamaño medio de unos 7 cm, frecuentemente ulceran la mucosa urotelial suprayacente. Tanto los tumores de alto o de bajo grado presentan infiltración de la pared vesical, y cuanto más grande sea el tamaño y grado histológico es más habitual que se asocien con necrosis (Lindberg et al., 2010).

Histológicamente, el leiomiosarcoma en una lesión infiltrante constituida por fascículos entrelazados de células fusiformes eosinófilas, con núcleos en forma de cigarro-puro y presencia de vacuolas perinucleares. Se identifica una atipia citológica y una actividad mitótica que varía entre moderada y alta. En muy raras ocasiones se pueden identificar células epitelioides, y pueden producirse cambios de tipo mixoide (Lee et al., 2010). Hay tumores de tipo anaplásico que casi no muestran diferenciación de músculo liso, lo que requiere el uso de técnicas de inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico.

Para la graduación de estos tumores hay que realizar una combinación de factores como la diferenciación, que consiste en ver la atipia citológica, la actividad mitótica y la presencia de necrosis. La mayoría de los tumores pertenecen a los grados intermedio o alto (Mills et al., 1989; Lindberg et al., 2010). El sistema de graduación que se utiliza en los sarcomas es el propuesto por la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) que es el que mejor predice los resultados (Lindberg et al., 2010).

Con los estudios de inmunohistoquímica, se observa que las células tumorales son inmunoreactivas para actina de músculo liso, desmina y caldesmón. Mientras que muestran negatividad para la miogenina, MyoD1 y los marcadores epiteliales.

Los pacientes con leiomiosarcomas tienen un pronóstico muy desfavorable, con supervivencia a los 5 años del 47% y a los 10 años del 35% (Rodríguez et al., 2014). La supervivencia empeora con el aumento de la edad, el estadio patológico y la imposibilidad de realizar una cirugía curativa (Martin et al., 2002; Lee et al., 2010; Lindberg et al., 2010; Rodríguez et al., 2014).

C) Angiosarcoma

El angiosarcoma es un tumor muy infrecuente que se desarrolla en la vejiga urinaria y que presenta diferenciación endotelial.

Hay muy pocos casos publicados en la literatura y la mayoría son “*case reports*” (Williams et al., 2008; Abbasov et al., 2011; Spina et al., 2013). Lo que se conoce hasta ahora, es que es un tumor que se desarrolla en adultos mayores sin observarse una predilección por sexos.

En algunos tumores se ha demostrado asociación con antecedentes de radiación pélvica debido a carcinomas de próstata o endometrio (Tavora et al., 2008). También se ha documentado relación con la exposición al cloruro de vinilo (Williams et al., 2008).

El síntoma principal de debut es la hematuria, que en ocasiones puede ser masiva. También cursan con síntomas de irritación, plenitud y dolor pélvico.

Estos tumores no tienen un lugar específico de asentamiento, pudiéndose desarrollar en cualquier parte de la pared vesical.

Macroscópicamente, tienen un tamaño que varía entre 1 y 14 cm. Pueden llegar a infiltrar los tejidos blandos perivesicales y órganos adyacentes (Abbasov et al., 2011). En ocasiones la hemorragia y la necrosis pueden ser muy importantes (Spina et al., 2013).

Histológicamente, estos tumores se caracterizan por estar compuestos por células endoteliales tumorales que se disponen constituyendo áreas sólidas o en canales vasculares anastomosantes. Están formados por células endoteliales de morfología fusiforme, mezcladas con células fusiformes y epitelioides, o solamente células epitelioides (Kulaga et al., 2007). Cuando estos tumores presentan la variante epitelioides, pueden ser sólidos, sin observarse áreas vasculares.

El angiosarcoma es un tumor muy indiferenciado y se necesitan técnicas específicas de inmunohistoquímica para poder distinguirlo de carcinoma urotelial de alto grado (Paner et al., 2014b; Pitt et al., 1995). Las células tumorales del angiosarcoma muestran positividad para CD34, CD31, ERG y FLI1. En los angiosarcomas de tipo epitelioides se puede ver expresión de citoqueratinas.

El angiosarcoma que se desarrolla en la vejiga urinaria es un tumor muy agresivo, que presenta un pronóstico infausto a pesar de realizar intervenciones quirúrgicas agresivas y tratamientos adyuvantes.

D) Tumor miofibroblástico inflamatorio

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una neoplasia que presenta un origen fibroblástico y miofibroblástico.

Esta entidad afecta a un rango amplio de edad en el momento del diagnóstico, publicándose casos de afectación desde bebés hasta ancianos (Teoh et al., 2015; Li et al., 2020). La mayoría de los casos ocurren en adultos jóvenes y en niños. Presentan un ligero predominio en el sexo femenino y no se han identificado factores predisponentes.

Clínicamente los pacientes cursan con hematuria, síntomas irritativos y obstructivos (Harik et al., 2006; Montgomery et al., 2006; Cheng et al., 2008).

El tumor miofibroblástico inflamatorio, se localiza principalmente en la cavidad abdominal y en la zona retroperitoneal. Cuando afecta a vísceras, la vejiga es uno de los lugares más habituales de afectación, y puede localizarse en cualquier parte de este órgano (Coffin et al., 1995).

Macroscópicamente, los tumores presentan un tamaño muy variable, desde 1 cm hasta sobrepasar los 17 cm, forman masas polipoides intraluminales, que ocasionalmente pueden cursar con ulceración superficial. La superficie de corte tiene aspecto mixoide.

Histológicamente, se reconocen tres patrones, que en ocasiones pueden coexistir: el patrón de células estrelladas sueltas sobre un fondo mixoide con células inflamatorias, el patrón de células fusiformes formando fascículos, y el patrón de áreas colagenizadas escasamente celular (Coffin et al., 2007). Es frecuente identificar ulceración superficial con necrosis, pero muy raramente se observará necrosis intratumoral. El índice mitótico está aumentado, pero es raro encontrar figuras de mitosis atípicas. Los tumores infiltran con frecuencia la muscular propia. Las áreas sarcomatoides reales son muy infrecuentes en los tumores miofibroblásticos de vejiga, habiendo pocos casos documentados (Montgomery et al., 2006).

Con las técnicas inmunohistoquímicas, las células tumorales presentan positividad para actina de músculo liso y desmina, también pueden presentar con bastante frecuencia una expresión aberrante de citoqueratinas. Aun así, estos marcadores no son útiles para diferenciar este tumor del carcinoma sarcomatoides y del leiomiomasarcoma. ALK1 es positivo en el 60% de los casos, y puede ser un marcador útil para diferenciar este tipo tumoral de otros tumores malignos que presenten células fusiformes (Freeman et al., 2004; Tsuzuki et al., 2004; Sukov et al., 2007).

Los principales diagnósticos diferenciales son el carcinoma sarcomatoide urotelial o una proliferación miofibroblástica reactiva secundaria a una RTU previa.

Los tumores fibroblásticos inflamatorios raramente metastatizan, pero presentan una alta tasa de recidivas, hasta en el 25% de los casos. El tratamiento de elección es la escisión completa mediante RTU o cistectomía parcial y realizar un seguimiento estrecho. Hay muy pocos casos documentados de tumores en la vejiga que muestren un reordenamiento de ALK y que cursen con metástasis y finalmente fallecimiento (Montgomery et al., 2006).

E) Tumor de células epitelioides perivasculares

El tumor de células epitelioides perivasculares es una neoplasia que presenta diferenciación de músculo liso y melanocítica. Deriva de las células epitelioides perivasculares.

Estos tumores se presentan mayoritariamente en adultos, presentando un rango de edad entre los 16 y los 48 años (Sukov et al., 2009). No hay predilección por sexo ni se han identificado factores predisponentes. No se ha demostrado asociación con la esclerosis tuberosa.

La clínica típica de debut es la hematuria o la presencia de una masa pélvica.

Los tumores se pueden localizar en cualquier parte de la vejiga, sin identificarse un sitio que muestre predilección para su desarrollo.

Macroscópicamente, el tamaño de estos tumores oscila entre menos de 1 cm y los 9 cm, están circunscritos o pueden ser infiltrantes. En algunas ocasiones pueden cursar con áreas de necrosis.

Histológicamente, estos tumores presentan dos patrones: fusiforme y epitelioides. Puede predominar uno de los dos patrones o pueden mezclarse. Las células tumorales están dispuestas en fascículos y nidos y presentan un citoplasma claro eosinófilo. Los vasos sanguíneos son prominentes y pueden tener esclerosis perivascular. En otras localizaciones hay criterios de malignidad (Folpe et al., 2005). Aquellos tumores que tengan un tamaño menor a 5 cm, que tengan bajo grado nuclear, y que no presenten infiltración, necrosis ni invasión vascular se deben considerar benignos. Mientras que los tumores que presenten dos o más características adversas se deben considerar malignos (Williamson et al., 2013).

Con técnicas de inmunohistoquímica, los tumores expresan actina de músculo liso, HMB45, melan A, tirosina y factor de transcripción asociado a microftalmia (Sukov et al., 2009; Williamson et al., 2013). La catepsina K también se puede identificar en estos tumores (Martignoni et al., 2015). Se ha documentado en algún tumor maligno de vejiga el reordenamiento del gen TFE3 (Williamson et al., 2013).

La mayoría de los tumores de células epitelioides perivasculares que se han publicado, han mostrado un comportamiento benigno, pero el número de casos es muy pequeño y el seguimiento ha sido bastante limitado.

F) Tumor fibroso solitario

Es un tumor de origen fibroblástico con potencial maligno que sobreexpresa STAT6, y presenta la fusión NAB2-STAT6 (Chmielecki et al., 2013; Mohajeri et al., 2013; Robinson et al., 2013).

La mayoría de estos tumores afectan a hombres, con una edad media al diagnóstico entre 40 y cerca de los 70 años (Bainbridge et al., 1997; Westra et al., 2000). No se han identificado factores predisponentes.

Clínicamente estos pacientes no cursan con síntomas identificables, y la mayoría de los tumores son incidentalomas, aunque ocasionalmente pueden presentarse como una masa pélvica (Bainbridge et al., 1997).

Este tipo de tumores puede afectar a cualquier área de la vejiga, sin observarse un claro predominio por la localización.

Macroscópicamente, son tumores amarillentos-parduzcos de consistencia firme y al corte muestran áreas arremolinadas. Su tamaño oscila entre los 4 y los 11 cm.

Histológicamente, estos tumores presentan áreas hipocelulares e hipercelulares, con una disposición de las células fusiformes, desordenadas, formando espirales con colágeno intermedio. Se observa un patrón vascular de tipo hemangiopericitoide. Se han descrito en la literatura casos de malignidad, donde se observa las características histológicas clásicas, pero con áreas de malignidad, entre las que se encuentran una alta celularidad, presencia de atipia citológica y un aumento de la actividad mitótica (Westra et al., 2000).

Con técnicas de inmunohistoquímica las células tumorales expresan CD34 y STAT6 (Cheah et al., 2014; Doyle et al., 2014). En los tumores de origen mesenquimal, la expresión de STAT6 es bastante específica para el tumor fibroso solitario.

La mayoría de todos los tumores fibrosos solitarios de la vejiga son benignos (Westra et al., 2000). El comportamiento de los tumores fibrosos solitarios depende de la edad del paciente, el tamaño del tumor y la actividad mitótica (Demicco et al., 2012).

G) Tumor de células granulares

El tumor de células granulares es un tumor constituido por grandes células de morfología poligonal que presentan un gran citoplasma granular. Este tumor deriva de las células de Schwann.

Es un tumor poco frecuente en la vejiga. Se desarrolla en adultos, sin identificarse una clara predilección por sexos y la edad al diagnóstico oscila entre los 14 años hasta los 70 años (Abbas et al., 2007). No se han identificado factores predisponentes.

Clínicamente los pacientes cursan con hematuria o sin ningún síntoma, siendo un diagnóstico incidental.

Estas neoplasias suelen aparecer solas y presentan un tamaño pequeño, aunque en ocasiones se han documentado casos de hasta 12 cm (Abbas et al., 2007).

Histológicamente, los tumores están constituidos por células de morfología poligonal con abundante citoplasma granular de coloración eosinofílica. Con técnicas de inmunohistoquímica muestran positividad para S100.

La mayoría de los tumores son benignos, pero pueden recidivar después de la exéresis. Hay casos publicados de tumores de células granulares malignos en la vejiga (Abbas et al., 2007; Ravich et al., 1945).

1.4.3.9. Tumores linfoides y hematopoyéticos

A) Linfoma

El linfoma es una neoplasia linfoide maligna que puede afectar al tracto urinario como tumor primario (más raramente) o como enfermedad metastásica.

De todos los linfomas extraganglionares, menos del 5% se desarrollan en las vías urinarias (Bates et al., 2000; Schniederjan y Osunkoya, 2009) y estos linfomas representan menos del 1% de todas las neoplasias malignas primarias que se localizan en el tracto urinario. Sin embargo, la afectación secundaria de la vejiga por un linfoma no Hodgkin es bastante frecuente, publicándose entre un 10-20% de casos (Sufirin et al., 1977).

La etiología es desconocida en la mayoría de los linfomas primarios, aunque se han publicado casos raros asociados a EBV y VIH (Kahn et al., 1991; Ohsawa et al., 1994; Mearini et al., 2002). También hay casos descritos de linfomas que se desarrollan a partir del tejido linfoide asociado a mucosas (Kempton et al., 1997; Al-Maghrabi et al., 2001).

Los pacientes cursan con síntomas inespecíficos como hematuria, disuria, nicturia, polaquiuria y dolor abdominal. Los linfomas pueden afectar a todas las vías urinarias, desde la pelvis renal hasta la uretra.

El linfoma se puede presentar como una única masa o múltiples masas nodulares que afectan al tracto urinario, estas masas se pueden observar con técnicas como la cistoureoscopia. El epitelio suprayacente no suele presentar alteraciones, aunque en algunos casos puede cursar con ulceraciones y eritema. También se puede observar un engrosamiento difuso de la pared vesical (Downs et al., 1997).

Histológicamente, los linfomas que se desarrollan en el tracto urinario son similares a los que se presentan en otras localizaciones. El principal tipo de linfoma que se desarrolla en la vejiga es el linfoma de células B de zona marginal extranodal, que se origina del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT) (Kempton et al., 1997; Al-Maghrabi et al., 2001). Otros tipos de linfomas primarios que se han descrito en la vejiga son: el linfoma anaplásico de células grandes (Gómez-Román et al., 2008), el linfoma de Burkitt (Mearini et al., 2002), el linfoma difuso de células grandes B (Schniederjan y Osunkoya, 2009), el linfoma de Hodgkin (Jones, 1989; Marconis, 1959) y el linfoma de células T (Mourad et al., 1998).

Dependiendo del tipo tumoral tendrán mejor o peor pronóstico. El linfoma MALT primario en el tracto urinario tiene muy buen pronóstico después de la resección local (Pawade et al., 1993; Kempton et al., 1997; Wazait et al., 2001). Se ha descrito que la media de supervivencia de los linfomas MALT es de 9 años, mientras que en otros linfomas la media puede ser menor de 1 año (Kempton et al., 1997).

B) Plasmocitoma

El plasmocitoma es una proliferación clonal de células plasmáticas malignas. Para poder diagnosticar un plasmocitoma primario en la vejiga urinaria es imprescindible un estudio clínico y radiográfico exhaustivo donde no se observe evidencia de plasmocitoma en otros lugares anatómicos. La médula ósea no puede presentar evidencia de plasmocitosis o monoclonalidad de las células plasmáticas.

Es una neoplásica muy poco frecuente y representa menos del 5% de todas las neoplasias de células plasmáticas. La media de edad es de 55 años y los varones presentan mayor afectación.

En la mayoría de los casos se desconoce la etiología, y los factores de riesgo para desarrollar esta entidad son similares a los de plasmocitomas en otras localizaciones corporales.

Clínicamente los pacientes pueden presentar hematuria, que es más importante si se asocia con amiloidosis en la vejiga urinaria. Algunos pacientes también pueden cursar con disuria y aumento de la frecuencia miccional.

El plasmocitoma de las vías urinarias puede afectar a la vejiga, la pelvis renal, el uréter y la uretra. La lesión se presenta formando masas multinodulares que afectan al tracto urinario, especialmente a la pared vesical.

Histológicamente, el plasmocitoma primario de vejiga urinaria no se puede distinguir de los que afectan a otras localizaciones en el organismo, aunque los tumores primarios vesicales son raros (Chaitin et al., 1984; Takahashi et al., 2005; Khaliq et al., 2010). Se ha publicado un caso de plasmocitoma primario vesical asociado a carcinoma urotelial (Wadhwa et al., 2011).

El pronóstico depende del tratamiento terapéutico posterior. Se sabe que la radioterapia temprana en combinación con la cirugía mejora el pronóstico (Alexiou et al., 1999). La tasa de recurrencia local después de los tratamientos radioterápicos es de menos del 5% (Soutar et al., 2004). Pueden observarse recaídas a distancia, que suelen tener lugar a los 2-3 años del diagnóstico inicial. La quimioterapia se aplica a aquellos pacientes de alto riesgo, que presenten tumores grandes, de alto grado y resistentes a los tratamientos de radioterapia (Soutar et al., 2004).

1.4.3.10. Tumores metastásicos

Son aquellas neoplasias no urinarias que afectan secundariamente al tracto urinario mediante una diseminación directa o por metástasis desde otros lugares alejados anatómicamente.

Las metástasis representan en torno al 2% de los tumores resecados quirúrgicamente en la vejiga urinaria (Bates y Baithun, 2000). La invasión directa de estos tumores secundarios constituye el 70% de los casos, mientras que el 30% restante es debido a diseminación sanguínea (Bates y Baithun, 2000). Los tumores que invaden directamente la pared vesical son principalmente los tumores colorrectales, prostáticos y de cérvix uterino (Bates y Baithun, 2000; Silver y Epstein, 1993). Por el contrario, los tumores que se diseminan por vía sanguínea y que metastatizan en la pared vesical son principalmente tumores de estómago, mama, riñón, pulmón y melanomas cutáneos (Gatti et al., 2005; Zhang et al., 2014).

Clínicamente, los pacientes pueden cursar con hematuria y disuria. Raramente los síntomas vesicales son la primera manifestación de una neoplasia oculta no diagnosticada previamente (Soon et al., 2004; Zhang et al., 2014).

El principal lugar de asentamiento de los tumores secundarios/metastáticos en el tracto urinario es la vejiga.

La mayoría de estos tumores se presenta como una única masa que se puede confundir con un tumor primario vesical (Bates y Baithun, 2000).

Con el estudio histológico se puede dilucidar el origen primario. Sin embargo, ciertos tumores, como por ejemplo algunos adenocarcinomas de próstata que presenten una variante ductal o poco diferenciada, pueden confundirse con un carcinoma urotelial. El adenocarcinoma colorrectal es morfológicamente indistinguible del adenocarcinoma primario de vejiga y los carcinomas primarios de vejiga de tipo plasmocitoide/ de células en anillo de sello se pueden confundir fácilmente con los carcinomas lobulillares infiltrantes de origen mamario. En una gran parte de estos casos es necesario realizar estudios de inmunohistoquímica u otros estudios especiales, para poder discernir entre una neoplasia primaria de vejiga y una neoplasia metastásica (Amin et al., 2014 b; Epstein et al., 2014).

El pronóstico y los factores predictivos de los tumores metastásicos son los considerados para esos tumores primarios de los que se originan.

1.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA

Los tumores de vejiga debido a su alta recurrencia, a su riesgo de progresión y al curso impredecible de la enfermedad precisan un seguimiento muy estrecho y constante de los pacientes, lo que conlleva un aumento de la carga de trabajo y del coste para el sistema sanitario. Debido a esto, se considera que el tratamiento y el seguimiento de los tumores de vejiga constituyan uno de los de mayor coste por paciente (Botteman et al., 2004; Stenzl et al., 2008; Yeung et al., 2014; Svatek et al., 2014).

El estadio tumoral está relacionado con el pronóstico y a su vez con el tratamiento. Cuando los pacientes presenten un estadio bajo, no músculo infiltrante (pTa, pTis y pT1), el tratamiento de elección es la resección transuretral (RTU), que suele combinarse con inmunoterapia con instilaciones del Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) o con quimioterapia intravesical citostática con mitomicina C, epirubicina o pirarubicina.

Esta terapia intravesical es la aconsejada para los tumores no músculo infiltrantes debido al confinamiento superficial de la lesión, y el objetivo fundamental es reducir el riesgo de recurrencia y progresión tumoral, y para esto la quimioterapia reduce significativamente las tasas de recurrencia, pero no presenta un efecto destacable sobre la tasa de progresión (Sylvester et al., 2016).

A principios del siglo XX se desarrolló la BCG como una vacuna contra la tuberculosis. Ya en la década de 1930 se comprobó que los pacientes que padecían de tuberculosis presentaban una menor incidencia de cáncer, con lo que se relacionó esta vacuna como un posible tratamiento contra el cáncer (Pearl, 1929). La primera vez que se usó la BCG como tratamiento en el cáncer de vejiga fue en 1976 (Morales et al., 1976). Actúa como un modificador de la respuesta biológica estimulando la respuesta inmune y produciendo una inflamación en la pared de la vejiga para finalmente destruir las células tumorales (Böhle et al., 2003a).

Se sabe que la combinación de ambos tratamientos, quimioterapia intravesical y BCG, reducen la tasa de recurrencias, y esta es debido principalmente a la acción de este fármaco. Además, también reduce la tasa de progresión y se considera el principal tratamiento de elección en los tumores de vejiga no músculo infiltrantes de alto o de bajo grado (Shelley et al., 2001; Böhle et al., 2003b; Shelley et al., 2004; Han et al., 2006; Malmström et al., 2009.; Järvinen et al., 2009; Sylvester et al., 2010; Duchek et al., 2010; Spencer et al., 2013). A pesar de esto, hasta en un 30-40 % de los pacientes el tratamiento con BCG no es eficaz (Witjes, 2006; Nepple et al., 2010).

También se ha publicado que la supervivencia de los pacientes que son tratados con BCG y progresan a tumores músculo infiltrantes podría ser peor que aquellos pacientes con un primer diagnóstico de carcinoma de vejiga músculo infiltrante (van den Bosch y Witjes, 2011).

En algunos carcinomas uroteliales no músculo infiltrantes de alto riesgo, especialmente por el patrón histológico (micropapilar) o la extensión que ocupan, y en tumores a partir de pT2, cuyas condiciones clínicas sean favorables para una intervención quirúrgica, el tratamiento de elección es la cistectomía radical.

Esta operación es con intención curativa y consiste en la extirpación de la vejiga con los ganglios linfáticos pélvicos. En caso de hombres se acompaña de prostatectomía y en el caso de las mujeres puede acompañarse de una histerectomía simple. En ocasiones se puede administrar un régimen de quimioterapia neoadyuvante y después realizar la cirugía, esto proporciona un aumento de la supervivencia general del 5-8% y un aumento de la supervivencia

específica del cáncer del 9% (Grossman et al., 2003; Winkvist et al., 2004; Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, 2005; Kitamura et al., 2014; Yin et al., 2016).

La quimioterapia que se administra consiste en combinaciones de cisplatino con gemcitabina, metotrexato, vinblastina o adriamicina. Estos regímenes farmacológicos se pueden usar en neoadyuvancia o adyuvancia (Zargar et al., 2018). En aquellos pacientes con tumores músculo infiltrantes donde no se pueda realizar cistectomía, existe la opción de recibir quimio-radioterapia como tratamiento alternativo (Milowsky et al., 2016).

Los pacientes que presenten enfermedad localmente avanzada o metastásica, que sea irreseccable o que la enfermedad progresara después del tratamiento con quimioterapia con platinos, se han aprobado tratamientos con inmunoterapia (Suzman et al., 2019).

1.5.1. Inmunoterapia como tratamiento

Este tipo de tratamiento se basa en la activación o en la inhibición del sistema inmunitario, para que este sea capaz de defender el organismo frente a infecciones, ciertas enfermedades o tumores. En los pacientes con cáncer, el objetivo de la inmunoterapia es estimular el sistema inmunitario con el fin de generar una respuesta que permita eliminar el tumor. Actualmente hay diferentes estrategias terapéuticas que permiten hacer frente a las células tumorales, como son la instilación de BCG, vacunas, citoquinas o los anticuerpos monoclonales inmunoestimuladores.

El sistema inmunitario, cuando detecta la presencia de células tumorales o sus antígenos, con solo un contacto puede sensibilizarse. A partir de este primer contacto, el sistema inmune va a producir células específicas que detectarán ese antígeno o célula extraña y podrán bloquearla y eliminarla. Estas células inmunes presentan en su superficie receptores que permiten regular la actividad del sistema inmunitario y son los responsables de mantener el equilibrio para conseguir una respuesta inmune adecuada (Marín-Acevedo et al., 2018a; Marín-Acevedo et al., 2018b; Li X et al., 2018).

Activación de los linfocitos

El microambiente que rodea a las células tumorales es el lugar donde se produce la interacción de las células inmunitarias, principalmente linfocitos y las células tumorales. Estas células liberan al microambiente tumoral los antígenos tumorales, que van a ser detectados por las células dendríticas, que son las células presentadoras de antígenos. Tras este primer contacto, las células maduran y migran hasta los ganglios linfáticos donde se producirá la presentación antigénica a los linfocitos T ($CD4^+$ y $CD8^+$). Esto se produce gracias a que en las células dendríticas se encuentra el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), que es la molécula encargada de presentar el antígeno tumoral. Este MHC se va a unir a un receptor específico que se encuentra en la superficie de los linfocitos T, receptor de células T (TCR). Cuando interaccionan el TCR y el MHC se activan los linfocitos T con la ayuda de varias moléculas coestimuladoras positivas, son los receptores de superficie de los linfocitos T y sus ligandos que se encuentran localizados en las membranas de las células presentadoras de antígenos (Raman y Vaena, 2015). Finalmente, estas células T activadas migran al tejido maligno y eliminarán a las células tumorales.

Para poder evitar esta activación de los linfocitos y destrucción de las células tumorales, estas últimas desarrollaron mecanismos de defensa, que les permiten evadir el reconocimiento por parte del sistema inmunitario. Pueden desregular la expresión de antígenos tumorales para

evitar ser reconocidos como moléculas extrañas, pueden expresar otras proteínas que inducirán la desactivación del sistema inmune y pueden inducir en las células del microambiente tumoral la secreción de citoquinas, que inducirán la expresión de receptores coinhibitorios en la superficie de los linfocitos T y producirán apoptosis y anergia de estos linfocitos, con lo que se suprimirá el respuesta del sistema inmunitario proporcionando una proliferación y supervivencia de las células tumorales descontrolada (Bellmunt et al., 2017; Wang X et al., 2016).

Las principales moléculas encargadas de activar estas vías de señalización inhibitorias son los receptores Cytotoxic T-lymphocyte-Associated protein-4 (CTLA-4) y Programmed Death cell protein-1 (PD-1), ambos localizados en la superficie de los linfocitos T. Los ligandos de estos receptores se encuentran en las células dendríticas y en las células tumorales. Si se encuentran en las células dendríticas, el objetivo de estos ligandos es evitar la sobreestimulación del sistema inmunitario y que se desarrolle una enfermedad autoinmune. Mientras que si los ligandos se encuentran en las células tumorales, su función es intentar evitar la acción del sistema inmunitario para producir la progresión tumoral descontrolada (Lu y Ramirez, 2017; Li X et al., 2018; Rotte et al., 2018).

Estos receptores inhibitorios y sus ligandos son las principales dianas terapéuticas de los anticuerpos monoclonales utilizados en la inmunoterapia, debido a que su función principal es evitar que el sistema inmunitario actúe frente el tumor (Marín-Acevedo et al, 2018). Los receptores inhibitorios más estudiados son el CTLA-4 y el PD-1 con su ligando PD-L1, que están obteniendo prometedores resultados en los ensayos clínicos (Rotte et al., 2018).

El CTLA-4 es una glucoproteína situada en la superficie de los linfocitos T activados ($CD4^+$ y $CD8^+$). Debido a su estructura compite con la señal de activación mediada por la molécula CD28. Ambos receptores presentan los mismos ligandos, el CD80 también llamado B7.1 y el CD86 denominado B7.2, que se localizan en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Al interactuar con CTLA-4 se activarán las vías de señalización inhibitorias, lo que impide la acción citotóxica de los linfocitos T. Sin embargo, cuando se estimula CD28 va a favorecer la acción citotóxica de los linfocitos T. Es importante mantener el control y el equilibrio de las señales positivas y negativas para que el sistema inmune presente una respuesta adecuada (Rotte et al., 2018).

Los primeros fármacos que demostraron su eficacia en el tratamiento de tumores sólidos, especialmente en el melanoma, fueron los anticuerpos anti-CTLA-4. A partir de este hito, se investigaron otras vías de activación de los receptores inhibitorios de los linfocitos T en otros tumores (Thallinger et al., 2017; Rotte et al., 2018)

El PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 forman parte de la regulación del sistema inmunitario, siendo PD-1 uno de los principales receptores de membrana de los linfocitos T activados. Estos receptores se encuentran en los linfocitos B activados, los linfocitos T, macrófagos, células natural killers (NKs). El ligando más importante y que se encuentra en mayor cantidad, es el PD-L1, que se localiza principalmente en las células del sistema inmune, como los linfocitos B y T, macrófagos o las células dendríticas. También lo podemos encontrar en células endoteliales, fibroblastos, células de los islotes de Langerhans, neuronas y células tumorales. PD-L2 se expresa en macrófagos y en células dendríticas (Rodig et al., 2003; Liang et al., 2003).

Se conoce que la interacción entre PD-1 y su ligando PD-L1 va a producir una protección sobre el tejido, ya que si se expresa en las células normales va a prevenir el daño tisular propio, mientras que si se expresa PD-L1 en las células tumorales va a permitir la inhibición de la

respuesta del linfocito T. Esto constituye una de las estrategias que las células tumorales usan para desarrollar resistencias contra el sistema inmune, ya que no permiten que los linfocitos T destruyan en tumor. Hay que recordar que la exposición continuada a los antígenos y las citoquinas inducirán la síntesis de estas moléculas e inhibir la acción de los linfocitos T (Bellmunt et al.; 2017; Rotte et al.; 2018).

Tras años de investigaciones se han descubierto inhibidores de PD1 y PD-L1 que son anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a bloquear PD1 y PD-L1 y así impedir la acción sobre los linfocitos T. En 2014 se aprobaron dos anticuerpos anti-PD-1: nivolumab y pembrolizumab. En los años siguientes se aprobaron anticuerpos anti-PD-L1 como atezolizumab, avelumab y durvalumab, fármacos que se usan para el tratamiento de carcinomas uroteliales de vejiga (Rey-Cárdenas et al., 2021).

Tabla 1. Relación entre los fármacos existentes y los anticuerpos comerciales. (Autoría propia)

Fármaco	Diana	Test IHQ PD-L1	Inmunoteñidor
Nivolumab	PD1	28-8	Dako Link 48
Pembrolizumab	PD1	22C3	Dako Link 48
Atezolizumab	PD-L1	SP142	Ventana Benchmark
Durvalumab	PD-L1	SP263	Ventana Benchmark
Avelumab	PD-L1	73-10	Dako Link 48

1.6. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

En los últimos años se ha producido una gran revolución en la investigación oncológica, gracias a los resultados del Proyecto del Genoma Humano y el desarrollo de nuevas tecnologías ómicas como la NGS (Next Generation Sequencing) que nos permiten conocer aquellas alteraciones genéticas que están causando la enfermedad. En el caso del cáncer, esta evolución del conocimiento molecular ha desarrollado lo que se conoce como medicina de precisión o medicina personalizada y es uno de los fundamentos principales de la oncología actual que necesita conocer las alteraciones de cada tumor a nivel genético y proteico para el correcto diagnóstico, conocer el pronóstico y la evolución de ese tumor y en especial para la administración del mejor tratamiento.

El Proyecto del Genoma Humano fue fundado en el año 1990 y ha sido un proyecto de investigación internacional que consistió en identificar y cartografiar todos los genes que constituyen el genoma humano, incluyendo aquellos genes que codifican proteínas como aquellos que no se conoce su función. Debido a estos resultados, varios grupos de investigación intentaron dilucidar cuales eran los genes que estaban involucrados en el desarrollo de tumores. Uno de los pioneros fue el grupo de Perou, que en el año 2000 publicó los patrones de expresión génica que se observaban en los diferentes tipos moleculares de cáncer de mama (Perou et al., 2000), y que desarrollaría la clasificación molecular que divide a los tumores mamarios en Luminal A, Luminal B, HER2 y Basal-like.

Gracias a este trabajo otros grupos comenzaron a investigar en otros tumores. En el caso de los tumores uroteliales de vejiga, no sería hasta el año 2010 cuando el grupo sueco de la universidad de Lund (Lindgren et al., 2010) fue el primero en utilizar el perfil de expresión en los tumores de vejiga y proponer una clasificación de taxonomía molecular, similar a la que presentan los tumores de mama. Además de este grupo de investigación sueco, otros grupos a nivel global

comenzaron a dilucidar la expresión génica de los tumores de vejiga, entre esos grupos cabe destacar el proyecto del “The Cancer Genome Atlas” (TCGA), el grupo de la universidad de Carolina del Norte, el grupo de la facultad de medicina de Baylor, el grupo del MD Anderson o el grupo del consorcio CIT (Instituto Curie, Instituto Gustave Roussy, Hospitales Henri Mondor y Foch, CEPH, La Ligue Contre le Cancer).

1.6.1. Clasificación molecular de la universidad de Lund

Como ya dijimos, el grupo de investigación de la universidad de Lund en Suecia fue el pionero en el desarrollo de la clasificación molecular del cáncer de vejiga. Lindgren et al. (2010), analizaron la expresión genómica de 144 carcinomas uroteliales en todos los estadios patológicos. Descubrieron dos grandes subtipos moleculares denominados MS1 y MS2, siendo más prevalentes según el estadio tumoral.

La mayoría de los tumores Ta se englobaban en el grupo MS1, mientras que los tumores que eran músculo infiltrantes pertenecían al MS2. Sin embargo, los tumores infiltrantes no músculo invasivos (pT1) se encontraban en ambos grupos MS1 y MS2. Demostraron también, que las mutaciones o sobreexpresión de *FGFR3* se producían con mayor frecuencia en el MS1, mientras que las mutaciones en *TP53* y *RB1* afectaban al MS2. En este último grupo, observaron que había diferencias entre los tumores clasificados como bajo grado (grado 1 y 2) y alto grado (grado 2 y 3), según la clasificación de la WHO de 1999 (actualmente en desuso), y en este grupo se localizaban mayores alteraciones del número de copias.

Sjödahl et al. (2012), estudiaron el perfil de expresión génica, las mutaciones y la expresión de proteínas en un grupo de 308 carcinomas uroteliales pTa, pT1 y pT2 o estadio mayor. Descubrieron que el MS1 se puede subdividir en dos grandes subgrupos MS1a y MS1b, mientras que el MS2, se puede dividir hasta en cinco grandes subgrupos (MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1 y MS2b2.2).

Estos siete subgrupos representan cinco fenotipos tumorales: urobasal A (MS1a y MS1b), genómicamente inestable (MS2a1 y MS2a2), urobasal B (MS2b2.1), carcinoma de células escamosas-like (MS2b2.2), e “infiltrante”, constituido principalmente por células inflamatorias acompañantes (MS2b1).

Demostraron que en estos cinco grupos fenotípicos hay diferentes patrones de supervivencia. El grupo urobasal A es el que presenta el mejor pronóstico, mientras que el grupo de carcinoma de células escamosas-like y el urobasal B son los que presentan el peor pronóstico. El resto presentan un pronóstico intermedio.

Una gran parte de los tumores de este estudio (237/308) se analizaron con tinciones de inmunohistoquímica. El grupo urobasal A presenta mutaciones y sobreexpresiones de *FGFR3*, *PIK3CA*, genes asociados con la diferenciación urotelial y del ciclo celular y las mutaciones para *TP53* son muy raras. Suele afectar a tumores de grado y estadio bajo, principalmente con patrón papilar. Se demostraron para este grupo de tumores características histológicas muy similares al urotelio normal, la capa de células basales expresan marcadores basales como CK5 y CK14.

El grupo urobasal B, presenta una morfología similar al urobasal A, pero suele ser músculo infiltrante. Muestra pérdida de *CDKN2A* y la expresión de los marcadores basal (CK5 y CK14) afecta a todo el tumor. Este grupo tumoral presenta mayor agresividad y peor supervivencia global (Marzouka et al., 2018; Sjödahl et al., 2012). En el grupo de los tumores genómicamente inestables el ERBB2 suele estar sobreexpresado y no expresan *FGFR3* ni CK5.

Presentan alteraciones genómicas relacionadas con la regulación del ciclo celular como mutaciones en *TP53*, pérdida de *RBI* o sobreexpresión de P16 (*CDKN2A*).

El grupo de carcinoma de células escamosas-like también se asocia de mutaciones en *TP53* y un incremento en la proliferación celular. Sin embargo, no presenta estratificación urotelial, presentando diferenciación escamosa lo que se traduce como alta expresión de citoqueratinas basales como CK5 y CK14. Casi nunca expresan *FGFR3* ni *ERBB2*. Se ha demostrado la pérdida de expresión de genes relacionados con la diferenciación urotelial como *GATA3* o *FOXA1*, o los marcadores de diferenciación urotelial como uroplaquinas o CK20.

En otra investigación se estudió la expresión génica en matrices tisulares de 146 casos (Lindgren et al., 2012), observándose que el grupo urobasal presentaba menos alteraciones genómicas en comparación con el grupo genómicamente inestable o el carcinoma de células escamosas-like.

Mediante un panel de 20 anticuerpos validaron los resultados de expresión génica (Sjödahl et al., 2013). El grupo de los tumores urobasal A eran positivos para CK5 y para CAD-P en las células basales, mientras que las células transicionales eran positivas para TP63. El grupo de los tumores genómicamente inestables eran negativos para CK5, CAD-P y TP63, mientras que presentaban positividad para CAD-E y HER2. El grupo de los carcinomas de células escamosas-like presentaba positividad en todo el espesor tumoral para CK5 y CAD-P. El grupo “infiltrante” presentaba células tumorales similares a las de los grupos genómicamente inestable y de carcinoma de células escamosas-like, acompañándose de un infiltrado inflamatorio importante.

Más tarde, este sistema de clasificación basado en la inmunohistoquímica, se aplicó a 167 tumores uroteliales pT1 usando nueve marcadores inmunohistoquímicos. Se demostró que el subtipo molecular (urobasal A frente al genómicamente inestable o al carcinoma de células escamosas-like) tiene un efecto fundamental en la progresión tumoral y esto podría ser útil para identificar mediante técnicas de inmunohistoquímica a aquellos pacientes con tumores uroteliales pT1 que pudieran progresar (Patschan et al., 2015).

1.6.2. Clasificación molecular de la universidad de Carolina del Norte

En el año 2014 se publicaron los resultados del grupo de la universidad de Carolina del Norte, simplificaron la clasificación molecular en dos grandes grupos, el tipo “luminal” y el tipo “basal-like”.

Estudiaron 262 tumores uroteliales de alto grado músculo infiltrantes que los dividieron en tipo luminal que expresan *PPARG*, *GATA3*, *CK20* y uroplaquina 2, mientras que el tipo basal expresan *CK5/6* y *CD44*.

Estos grupos mediante el análisis de predicción de microarrays (PAM), generaron una firma de 47 genes (BASE47), que se asoció con la evolución de tres series de pacientes independientes. Aplicando la firma PAM50 al conjunto de datos de los carcinomas uroteliales a estudio se observaron muchas similitudes entre el grupo basal de tumores uroteliales y el grupo basal de cáncer de mama.

Se demostró un subgrupo claudin-low como el que se encuentra en los tumores de mama. Este subgrupo está relacionado con transición epitelio-mesénquima y marcadores de células iniciadoras de tumores. Los pacientes de este subgrupo tienen una evolución similar a los del grupo basal. El grupo luminal presenta mutaciones en *FGFR3* y *TSC1*, mientras que el grupo

basal presenta alteraciones génicas en la vía de RB y afecta con mayor frecuencia a las mujeres (Damrauer et al., 2014).

1.6.3. Clasificación molecular del MD Anderson

Estudiaron los perfiles de expresión de ARNm de todo el genoma en un grupo de 142 carcinomas uroteliales congelados, tanto músculo-invasivos como no músculo invasivos. Identificaron tres grupos: tumores luminales, tumores basales y “p53-like” (Choi et al., 2014 b). Dos de estos grupos se parecen a los grupos descritos por Perou en el año 2000 en el cáncer de mama.

Los tumores del grupo basal eran CK5, CK14, CDH3 y CD44 positivos, mientras que los del grupo luminal eran CK20, CD24, FOXA1, GATA3, HER2 y HER3 positivos (Choi et al., 2014 a; Choi et al., 2014 b; McConkey et al., 2014).

Se demostró además que el grupo p53-like era el más resistente a la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino (Choi et al., 2014).

1.6.4. Clasificación del TCGA (The Cancer Genome Atlas)

En la primera publicación del TCGA (Cancer Genome Atlas Research Network), se analizaron 131 pacientes que presentaban carcinomas uroteliales infiltrantes sin haber recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Se estudiaron los diferentes tipos de mutaciones somáticas, la expresión del ARNm y del microARN, la presencia o no de metilación del ADN o la expresión de proteínas. Se descubrió que los carcinomas uroteliales eran de los tumores con mayor número de mutaciones somáticas, similar a los tumores pulmonares (carcinomas de células escamosas o adenocarcinomas) y a los melanomas.

Se identificaron 32 genes mutados importantes, que afectan a la regulación del ciclo celular, a la remodelación de la cromatina, a factores de transcripción, a la respuesta de reparación del daño en el ADN o incluso a las vías de señalización del receptor de la tirosín-quinasa.

Además, observaron cuatro grandes grupos de genes de expresión que denominaron clusters I-IV. El Cluster I presenta una morfología papilar, con disregulación de FGFR3 (sobreexpresiones, mutaciones o amplificaciones). Los cluster I y II tienen una expresión elevada para HER2 y receptores de estrógenos. El cluster III se parece a otros tipos moleculares identificados por el TCGA en otros órganos, como el tipo basal en el cáncer de mama o el carcinoma de células escamosas del pulmón o del área de cabeza y cuello.

1.6.5. Relación entre las clasificaciones moleculares de la universidad de Lund, universidad de Carolina del Norte, MD Anderson y TCGA.

Estos cuatro grupos de investigación, a pesar de que cada uno estudió tumores con metodologías, estadios clínicos y clasificaciones diferentes, obtuvieron resultados similares.

Algunos autores estudiaron en profundidad la relación de los resultados entre estos cuatro grandes grupos (Aine et al., 2015). Observaron que hay tumores que muestran la expresión de marcadores de origen urotelial, como en el grupo luminal de la universidad de Carolina del Norte, el grupo luminal y algunos tumores del grupo p53-like del MD Anderson, los grupos

urobasales y genómicamente inestables de la universidad de Lund y por último los clusters I y la mayoría del II del TCGA. Sin embargo, otros tumores muestran la pérdida de estos genes de origen urotelial (los grupos basal-like). Algunos autores proponen que estos dos grandes grupos son insuficientes para plasmar la heterogeneidad tumoral y proponen una clasificación a mayores que muestra la transición epitelio-mesénquima y lo denominan “mesenquimal infiltrado” y otro grupo que expresa marcadores característicos de los tumores neuroendocrinos o de células pequeñas (Aine et al., 2015).

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vejiga es uno de los tumores más frecuentes en nuestro medio. Los carcinomas no músculo invasivos son un grupo muy heterogéneo que presentan un riesgo de progresión incierto. Dentro de estas neoplasias, hay un subgrupo que presentan un alto potencial de malignidad, con mayores tasas de recurrencia y progresión, son los carcinomas no músculo infiltrantes de alto grado (T1). Pero dentro de este grupo no todos se comportan igual, unos tumores son más agresivos pudiendo progresar o dar metástasis a distancia, mientras que otros, los más abundantes, van a tener mejor pronóstico aunque puedan recidivar y necesitar vigilancia estrecha. Estos tumores T1, pueden ser tratados con RTU e instilaciones endovesicales de BCG y en algunos casos pueden ser candidatos a cistectomía inmediata. Se sabe que en el grupo de tumores más agresivo, el riesgo de progresión es alto con el primer tratamiento, mientras que con el tratamiento quirúrgico radical hay riesgo de sobretratamiento. Debido a estas características biológicas diferentes que presentan los carcinomas uroteliales que infiltran la lámina propia (T1), es importante intentar detectar histológicamente algunos parámetros histológicos y moleculares que nos permita determinar de manera fiable que tumores tienen riesgo de progresión y cuales no.

Actualmente, varios grupos de investigación están desarrollando la clasificación molecular para carcinomas uroteliales músculo invasivos, siguiendo como ejemplo los subtipos intrínsecos de uso estandarizado en los carcinomas de mama, que permiten clasificar los tumores en cinco grandes grupos con factores pronósticos y predictivos en función de cuatro marcadores inmunohistoquímicos. Desde el 2010, se intentó replicar esta clasificación molecular con los carcinomas uroteliales. Varios autores (Lindgren et al., 2010; Sjö Dahl et al.; 2012; Sjö Dahl et al., 2013; Damrauer et al., 2014; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Robertson et al., 2017; Choi et al., 2014) han identificado varios subgrupos moleculares algunos de los cuales presentan peor pronóstico y están asociados con un perfil de expresión génica de un fenotipo escamoso/queratinizado. Choi et al. (2014) validaron esta clasificación molecular con técnicas de inmunohistoquímica y demostraron que los tumores Basal-like se caracterizaban por la expresión de CK5/6 y CD44 y la ausencia de CK20. Además vieron que estos tumores eran potencialmente sensibles a quimioterapia neoadyuvante. Identificaron otro grupo el tipo Luminal que presentaba expresión de CK20 y ausencia de los marcadores basales (CK5/6 y CD44). Esta clasificación, que se ha validado con técnicas de inmunohistoquímica, permite subdividirlos en tipo luminal y basal, este último con peor pronóstico.

Por otra parte, la evasión del sistema inmune juega un papel fundamental en la carcinogénesis. La vía de señalización molecular PD-1/PD-L1 está implicada en la regulación del sistema inmune, lo que tiene gran interés a la hora de desarrollar nuevas dianas terapéuticas en el cáncer. Numerosos anticuerpos monoclonales humanizados anti-PD-1 y anti-PD-L1 contra esta vía de señalización han sido testados y algunos aprobados para el tratamiento de distintos tipos de tumores (Companion test). Recientemente, se han aprobado anticuerpos anti-PD-L1 eficaces en el tratamiento del cáncer de vejiga: el atezolizumab (Tecentriq®) o el durvalumab (Imfinzi®)

Sin embargo, a pesar de todos estos avances en los carcinomas músculo infiltrantes, son pocos los estudios que se han realizado en lo tumores no músculo invasivos de alto grado, y esto

podría contribuir a identificar precozmente a los carcinomas no músculo invasivos más agresivos y a adoptar, en consecuencia, una actitud terapéutica más adecuada, mejorando posiblemente el pronóstico y supervivencia de estos pacientes. De manera que existe una necesidad urgente de desarrollar un enfoque diagnóstico más preciso desde el Servicio de Anatomía Patológica basado en la biología para la clasificación del cáncer de vejiga que aporte información sobre el pronóstico y por lo tanto el manejo clínico del paciente.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo del presente estudio son las siguientes:

1. La clasificación molecular realizada con técnicas de inmunohistoquímica en los carcinomas uroteliales de alto grado no músculo invasivos de vejiga ayuda a predecir las recurrencias y la progresión de los pacientes.
2. La expresión de PDL1 realizada con técnicas de inmunohistoquímica en los carcinomas uroteliales de alto grado no músculo invasivos de vejiga ayuda a predecir las recurrencias y la progresión de los pacientes.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Clasificar molecularmente cada tumor no músculo infiltrante de vejiga de alto grado usando las técnicas de inmunohistoquímica con los anticuerpos CK20, CK5 y CD44 para replicar la clasificación de Choi et al., 2014; usando solo los anticuerpos GATA3 y CK5 para replicar la clasificación de Guo y Czerniak 2019; y evaluar la expresión de PD-L1 usando los clones SP142, SP263 y 22C3, correlacionando los resultados obtenidos con la recurrencia y progresión de enfermedad.

4.2. ESPECÍFICOS

1. Implementar la clasificación molecular en los carcinomas de vejiga no músculo invasivos de alto grado.
2. Comparar las dos grandes clasificaciones moleculares.
3. Analizar el pronóstico según la clasificación molecular en los carcinomas de vejiga no músculo invasivos (recurrencia y progresión).
4. Estudiar nuevos marcadores terapéuticos PD-L1 en tumores no músculo invasivos de vejiga.
5. Determinar si la clasificación molecular y la expresión de PD-L1 permite detectar precozmente a los carcinomas uroteliales de alto grado no músculo infiltrantes pero potencialmente agresivos, analizando estadísticamente su correlación con el intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de 171 pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma urotelial no músculo invasivo (T1) de alto grado histológico (G3) del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), pertenecientes al archivo de tumores de los servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales: Xeral, Meixoeiro y Álvaro Cunqueiro de Vigo, entre los años 2001-2020. Contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense. Protocolo de estudio: 2023/132 (v. Anexo 1).

5.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

5.2.1. Características de inclusión:

- Pacientes diagnosticados por primera vez de carcinoma urotelial de alto grado no músculo invasivo (T1 G3) del área Sanitaria de Vigo.
- Revisión de todos los casos para confirmación de diagnóstico histológico (T1 G3) por dos patólogos expertos en uropatología.
- Presencia de capa muscular propia en todas las biopsias.

5.2.2. Características de exclusión:

- Aquellos pacientes que realmente no cumplan los criterios histológicos de alto grado no músculo invasivo (T1 G3).
- Aquellos pacientes que en la biopsia no presente capa muscular propia.
- Aquellos pacientes que no sea su primera biopsia diagnóstica de carcinoma urotelial.

5.3 VARIABLES DE ESTUDIO Y RECOGIDA DE LAS MISMAS

Las variables se han recogido de las historias clínicas y de los estudios histológicos realizados en esta investigación.

Para la revisión clínica se ha seguido un protocolo retrospectivo que recogió los siguientes parámetros: edad en el momento del diagnóstico, sexo, estadio patológico (T1), tratamiento, recurrencia, progresión y supervivencia.

Las variables se organizaron de la siguiente manera:

- Sexo: variable categórica dicotómica. 1 = hombre. 2= mujer.
- Edad: variable continua discreta expresada en años. Posteriormente la edad se categorizó en dos grupos: $\leq 70 = 1$; >70 años = 2 .

- Tabaco: variable categórica, que se categorizó en 3 grupos: no fumador = 1; fumador exfumador < 10 años = 2; exfumador > 10 años = 3. Posteriormente se categorizó en dos grupos: no fumadores = 1; fumadores = 2.
- Índice de masa corporal (IMC): variable continua, que se categorizó en 4 grupos: < 18,5 = 1; 18,5-24,9 = 2; 25-29,9 = 3; > 30 = 4. Posteriormente se categorizó en 2 grupos: delgados = 1; obesos = 2
- Índice de Charlson: variable categórica, que se categorizó en 2 grupos: 1 a 4 = 1; 5 o más = 2.
- Escala de riesgo anestésico ASA: variable categórica, que se categorizó en 2 grupos: 1 y 2 = 1; 3 y 4 = 2.
- Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR): variable continua, que se categorizó en dos grupos: <3 = 1; >3 = 2.
- Clínica: variable categórica, que se categorizó en 4 grupos: hematuria = 1; miccional = 2; Incidental = 3; control = 4. Posteriormente se categorizó en 2 grupos: hematuria = 1; no hematuria = 2.
- Hidronefrosis: variable categórica dicotómica. No = 1; Si = 2.
- Tumor primario vs tumores uroteliales en otra localización: variable categórica, que se categorizó en dos grupos: primario = 1; recidiva = 2.
- Subclasificación T1: variable categórica, que se categorizó en 3 grupos: T1a = 1; T1b = 2; T1c = 3. Posteriormente se categorizó en 2 grupos: T1a = 1; no T1a = 2.
- Grado histológico en función de la clasificación de la OMS de 1973: variable categórica, que se dividió en 2 grupos: G2 alto grado = 1; G3 alto grado = 2.
- Grado histológico en función de la clasificación de la OMS de 2004-2016: variable categórica, en la que solo se obtuvo un grupo alto grado HG.
- Patrón histológico de los carcinomas uroteliales: variable categórica, que se categorizó en 3 grupos: sólido = 1; papilar = 2; sólido-papilar = 3. Posteriormente se categorizó en 2 variables: no papilar puro = 1; papilar puro = 2.
- Presencia de carcinoma urotelial in situ (CIS): variable categórica dicotómica: No = 1; Si = 2.
- Presencia de invasión tumoral linfovascular: variable categórica dicotómica: No = 1; Si = 2.
- Variante histológica: variable categórica, que se categorizó en 3 grupos: No = 1; Bajo riesgo = 2; alto riesgo = 3. Posteriormente se categorizó en dos variables: no alto riesgo = 1; alto riesgo = 2.
- Número de tumores identificados por cistoscopia: variable continua discreta, que se categorizó en 2 grupos según el número de tumores presentes: 1 = 1; >1 = 2.
- Tamaño de las lesiones: variable continua, que se categorizó en dos grupos según el tamaño en mm: < 30 mm = 1; >= 30 mm = 2.
- Riesgo según la clasificación de la OMS 2004: variable categórica, que se categorizó en 2 grupos: alto riesgo = 1; muy alto riesgo = 2.

- Riesgo según la clasificación de la OMS 1973: variable categórica; que se categorizó en 2 grupos: alto riesgo = 1; muy alto riesgo = 2.
- R-RTU a los 3 meses: variable categórica dicotómica: Si = 1; No = 2.
- Tratamiento: variable categórica, que se categorizó en 3 grupos: BCG = 1; Mitomicina-C = 2; No tratamiento = 3. Posteriormente se categorizó en 2 variables: tratamiento = 1; no tratamiento = 2.
- Tiempo de seguimiento: variable continua discreta expresada en meses.
- Recidiva: variable categórica dicotómica. 0 = No. 1 = Si.
- Tiempo de recidiva: variable continua discreta expresada en meses.
- Progresión: variable categórica dicotómica. 0 = No. 1 = Si.
- Tiempo de progresión: variable continua discreta expresada en meses.
- Éxitus: variable categórica dicotómica. 0 = No. 1 = Si
- Causa de éxitus: variable categórica; que se categorizó a los pacientes en tres grupos: carcinoma urotelial = 1; otras causas urológicas = 2; otras causas = 3. Posteriormente se categorizó en 2 variables: carcinoma urotelial = 1; no carcinoma urotelial = 2.
- Clasificación molecular de Choi et al (2014): variable categórica, que se categorizó en 4 grupos. Luminal = 0; Basal = 1; Ambiguo = 2; No valorable = 3. Posteriormente se categorizó en 2 variables: luminal = 1; basal = 2.
- Clasificación molecular de Guo y Czerniak (2019): variable categórica; que se categorizó en tres grupos: Luminal = 0; Ambiguo = 1; No valorable = 2. Posteriormente se categorizó en 2 variables: luminal = 1; ambiguo = 2.
- Resultado PD-L1 SP 142: Variable categórica, que se clasificó en 6 grupos: Negativo 0 = 0; Negativo < 1% = 1; Negativo 1-5 % = 2; Positivo 5% = 3; Positivo 10% = 4; No valorable = 5. Posteriormente se categorizó en 2 grupos: negativo = 1; positivo = 2.
- Resultado PD-L1 SP263: Variable categórica, que se clasificó en 3 grupos. Negativo = 0; Positivo = 1; No valorable = 2. Posteriormente se categorizó en dos grupos: negativo = 1; positivo = 2.
- Resultado PD-L1 22C3: Variable categórica, que se clasificó en 11 grupos. Negativo CPS 0 = 0; Negativo CPS 1 = 1; Negativo CPS 2 = 2; Negativo CPS 3 = 3; Negativo CPS 4 = 4; Negativo CPS 5 = 5; Negativo CPS 6 = 6; Negativo CPS 7 = 7; Positivo CPS 10 = 8; Positivo CPS 15 = 9; No valorable = 10. Posteriormente se categorizó en dos grupos: negativo = 1; positivo = 2.

Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica con los anticuerpos CK20, CK5, CD44, y GATA3 para poder realizar la clasificación molecular. Para su valoración se seguirán los siguientes criterios para cada técnica:

- CK5, y CK20: se tomaron como valores positivos cuando la tinción de membrana fue positiva en todo el espesor del urotelio (no solo en la capa basal). Se tomaron como valores negativos la positividad de la membrana de las células en la capa basal o la no tinción.

- **CD44**: se tomaron como valores positivos la tinción de la membrana en todo el espesor del urotelio (no solo en la capa basal). Se tomaron como valores negativos la positividad de membrana de las células en la capa basal, o la no tinción.
- **GATA3**: se tomaron como valores positivos la tinción nuclear de las células en todo el espesor del urotelio. Se tomaron como valores negativos la positividad focal y débil nuclear de escasa células en el espesor del urotelio o la no tinción.

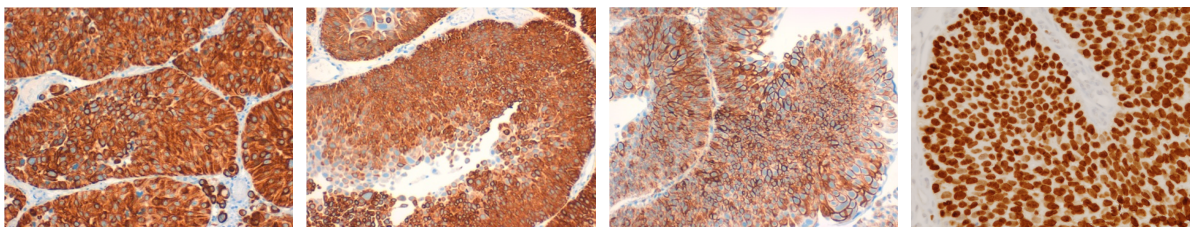


Figura 7. Interpretación de las técnicas inmunohistoquímicas. A) Positividad de CK20, B) Positividad de CK5, C) Positividad de CD44, D) Positividad de GATA3 (20x) (Autoría propia).

Estudio de PD-L1 mediante inmunohistoquímica con los siguientes clones de anticuerpos: SP 142, SP 263 y 22C3. Para su valoración se seguirán criterios para cada técnica:

SP142:

- Se tomaron como valores positivos la presencia de tinción para PD-L1 con cualquier intensidad en las células inmunitarias que infiltran el tumor que ocupan $\geq 5\%$ del área tumoral (células tumorales + estroma intratumoral o peritumoral contiguo).
- Se tomaron como valores negativos la ausencia de tinción para PD-L1 o la presencia de tinción para PD-L1 con cualquier intensidad en las células inmunitarias que infiltran el tumor que ocupan $< 5\%$ del área tumoral (células tumorales + estroma intratumoral o peritumoral contiguo).

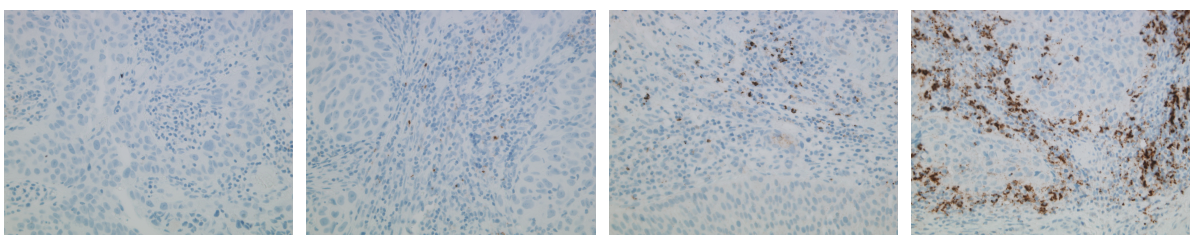


Figura 8. Interpretación de la inmunohistoquímica con el clon SP142. A) SP142 negativo 0, B) SP142 negativo <1, C) SP142 negativo 1-5, D) SP142 positivo 5 (40x) (Autoría propia).

SP263:

El estado de PD-L1 está determinado por el porcentaje de células tumorales con cualquier tinción de membrana o por el porcentaje de células inmunitarias asociadas a tumores (IC+) que presenten tinción con cualquier intensidad. El porcentaje de área tumoral ocupada por cualquier célula inmunitaria asociada al tumor (Immune Cells Present, ICP) se usa para determinar IC+ que es el porcentaje de área de ICP que presentan tinción de células inmunes positivas para PD-

L1. El estado de PD-L1 se consideró alto o positivo si cumpliera alguna de las siguientes condiciones:

- >25% de las células tumorales presentasen tinción de membrana o;
- ICP >1% e IC+ >25% o;
- ICP =1% e IC+= 100%.

El resto de casos se consideró negativo.

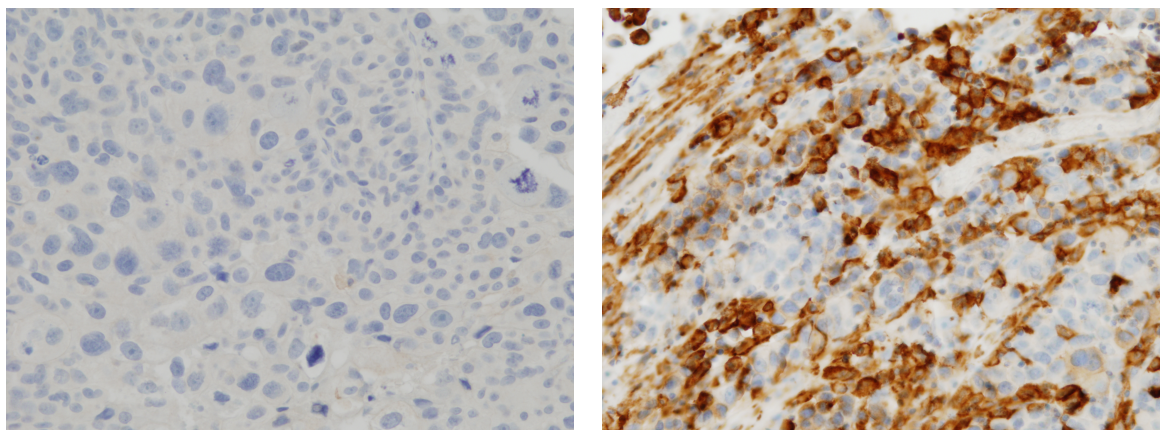


Figura 9. Interpretación de la inmunohistoquímica con el clon SP263. A) SP263 negativo. B) SP263 positivo (20x) (Autoría propia).

22C3:

- Se tomaron como valores positivos la presencia de tinción para PD-L1 con cualquier intensidad en las células tumorales + linfocitos + macrófagos, dividido entre el total de células tumorales viables x 100. Este resultado es positivo cuando es mayor o igual a 10 (CPS ≥ 10).
- Se tomaron como valores negativos la presencia de tinción para PD-L1 con cualquier intensidad en las células tumorales + linfocitos + macrófagos, dividido entre el total de células tumorales viables x 100. Este resultado es negativo cuando es menor a 10 (CPS <10).

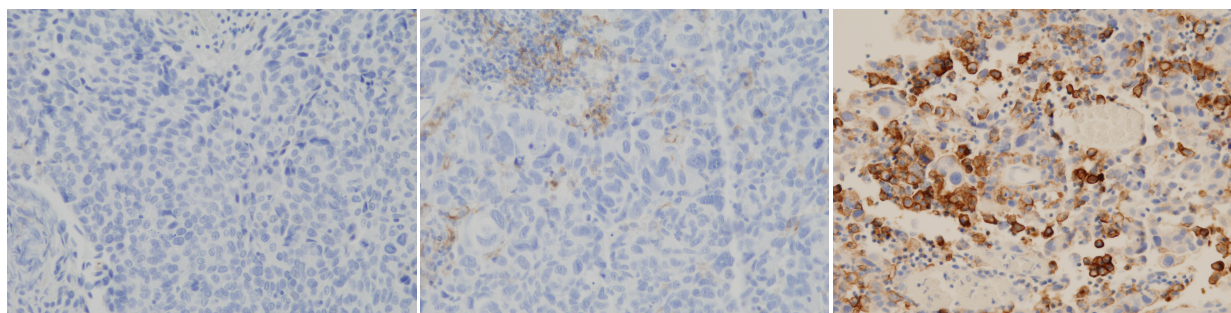


Figura 10. Interpretación de la inmunohistoquímica con el clon 22C3. A) 22C3 negativo CPS 0. B) 22C3 negativo CPS 3. C) 22C3 positivo CPS10 (20x) (Autoría propia).

Variables clínicas:

Índice de masa corporal (IMC): el IMC es una medida de obesidad que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros. ($IMC = \text{peso Kg} / (\text{estatura m}^2)$). El sobrepeso se define cuando el IMC es mayor de 25, mientras que obesidad se define si el IMC es superior a 30.

Índice de Charlson: es un índice que predice el riesgo de muerte a 10 años según la evaluación de 19 comorbilidades predefinidas a las que asigna un valor a cada una.

Escala de riesgo anestésico ASA: es una escala que evalúa el estado preoperatorio de los pacientes según la presencia de determinadas patologías.

Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR): es un marcador de uso clínico para evaluar la inflamación sistémica y pronóstico en numerosas patologías.

Hidronefrosis: es uno de los signos que se pueden ver en el momento de debut de los tumores uroteliales de vejiga.

Subclasificación T1: según la zona de invasión tumoral en la lámina propia los tumores se clasifican en: T1a cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa, T1b cuando el tumor invade la muscular de la mucosa, T1c cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Grado histológico según la clasificación de la OMS del año 1973: esta clasificación que estuvo en uso hasta el 2004, clasificaba a los tumores uroteliales según su grado histológico en bajo grado (G1, G2) y alto grado (G2, G3). Esta clasificación era muy subjetiva con la categoría G2, ya que dependiendo del patólogo lo podría considerar como bajo o alto grado y generar una variabilidad inter e intraobservador.

Grado histológico según la clasificación de la OMS 2004: esta clasificación está vigente en la actualidad, clasifica a los tumores uroteliales no invasivos como bajo grado y alto grado.

5.4 REALIZACIÓN DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO

5.4.1. Selección de áreas representativas a estudiar

A partir de las preparaciones histológicas originales de Hematoxilina-Eosina, se seleccionaron áreas representativas de estudio. En caso de que el tumor fuera heterogéneo, se muestrearon múltiples áreas. Estas mismas áreas que se encontraban en los bloques de parafina “donantes”, se marcaron para poder diseccionarlas y crear las matrices tisulares. A continuación, se realizaron biopsias tipo punch con calibre de 4 mm de diámetro en esas zonas seleccionadas.

5.4.2. Realización de las matrices tisulares

La parafina líquida se dispensa en un molde metálico para realizar los bloques histológicos. La biopsia-punch se introduce en la zona marcada en el bloque donante y se extrae el tejido a estudio. El contenido de la aguja se vacía empujando el cilindro de tejido con un fiador metálico. Se recogen los cilindros con unas pinzas y se colocan dentro del molde metálico. Cuando la matriz tisular está completa, se pasa el molde a la placa fría del dispensador, presionando con una pesa para que todos los cilindros se sitúen en el mismo plano, se coloca un casete sobre el molde y se rellena de parafina líquida (Gómez-de María et al., 2018).

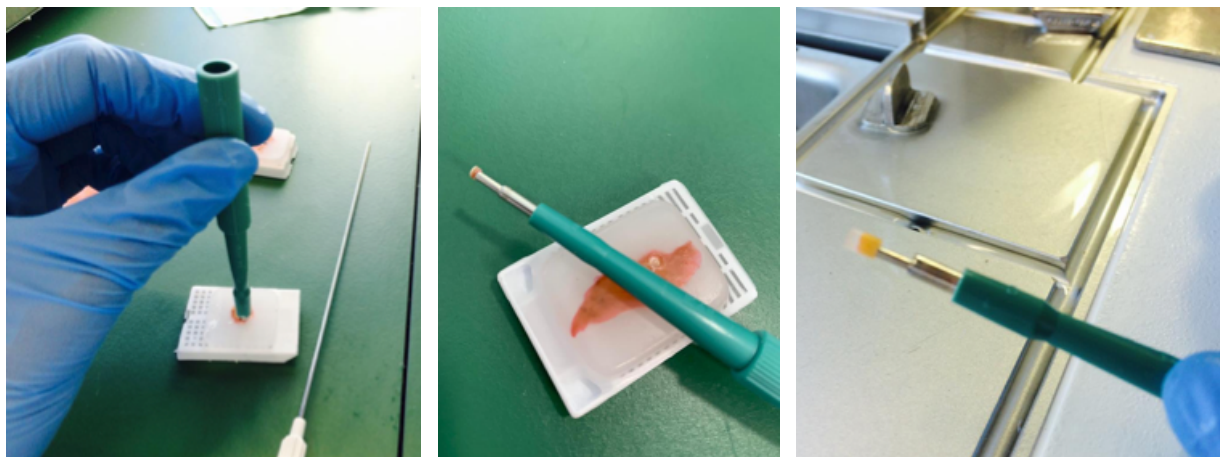


Figura 11. Realización de biopsia-punch del bloque donante (*Autoría propia*).



Figura 12. Realización de matriz tisular y cortes seriados para realización de técnicas (*Autoría propia*).

5.4.3. Hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica

Para la realización de la técnica de **hematoxilina-eosina** se utilizó el sistema automático de Ventana Symphony System (Roche Diagnostics), realizando los siguientes pasos:

- 1) Desparafinado durante 10 minutos.
- 2) Hematoxilina (N1 y N2) durante 6 minutos.
- 3) Lavado ácido
- 4) Eosina 3 minutos.
- 5) Deshidratar y montar.

Para la realización de la técnica de inmunohistoquímica para **CK20**, se utilizó el BenchMark ULTRA IHC/ISH Staining Module de Ventana Medical Systems (Tucson, Arizona, EEUU). Se siguieron en todo momento las recomendaciones del fabricante que se resumen a continuación:

- 1) Desparafinado y deshidratación de los cortes histológicos.
- 2) Desenmascaramiento de antígenos: tampón Ventana Ultra CC1 durante 32 minutos a 95 °C.
- 3) Anticuerpo prediluido anti-CK20 (SP33) Ventana, durante 32 minutos.

- 4) OptiView Ventana Viewing System DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 5) Cromógeno OptiView Ventana DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 6) Contratinción con hematoxilina durante 12 minutos.
- 7) Reactivo Bluing durante 4 minutos.

En la técnica de inmunohistoquímica para **CK5**, se utilizó el BenchMark ULTRA IHC/ISH Staining Module de Ventana Medical Systems (Tucson, Arizona, EEUU). Se siguieron las recomendaciones del fabricante:

- 1) Desparafinado y deshidratación de los cortes histológicos.
- 2) Desenmascaramiento de antígenos: tampón Ventana Ultra CC1 durante 32 minutos a 95 °C.
- 3) Anticuerpo primario Clon XM26, diluido 1:20 de Leica/Novocastra (Leica Biosystems, Nussloch, Alemania) durante 32 minutos a 36 °C.
- 4) OptiView Ventana Viewing System DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 5) Cromógeno OptiView Ventana DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 6) Contratinción con hematoxilina durante 8 minutos.
- 7) Reactivo Bluing durante 4 minutos.

Durante la realización de la técnica de inmunohistoquímica para **CD44**, se utilizó el BenchMark ULTRA IHC/ISH Staining Module de Ventana Medical Systems (Tucson, Arizona, EEUU). Se siguieron las recomendaciones del fabricante:

- 1) Desparafinado y deshidratación de los cortes histológicos.
- 2) Desenmascaramiento de antígenos: tampón Ventana Ultra CC1 durante 32 minutos a 95 °C.
- 3) Anticuerpo prediluido CD44 (SP37) de Ventana, durante 20 minutos.
- 4) OptiView Ventana Viewing System DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 5) Cromógeno OptiView Ventana DAB IHC/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 6) Contratinción con hematoxilina durante 12 minutos.
- 7) Reactivo Bluing durante 4 minutos.

Para la realización de la técnica de inmunohistoquímica para **GATA3**, se utilizó el BenchMark ULTRA IHC/ISH Staining Module de Ventana Medical Systems (Tucson, Arizona, EEUU). Se siguieron las recomendaciones del fabricante:

- 1) Desparafinado y deshidratación de los cortes histológicos.
- 2) Desenmascaramiento de antígenos: tampón Ventana Ultra CC1 durante 40 minutos a 95 °C.
- 3) Anticuerpo prediluido GATA3 Clon L50-823 de Ventana, durante 40 minutos.
- 4) OptiView Ventana Viewing System DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 5) Cromógeno OptiView Ventana DAB IHC/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.

- 6) Contraintinción con hematoxilina durante 12 minutos.
- 7) Reactivo Bluing durante 4 minutos.

Para la realización de la técnica de inmunohistoquímica para **PD-L1 (22C3)**, se utilizó el inmunoteñidor Autostainer Link 48 (Dako-Agilent, Santa Cruz, CA), siguiendo las recomendaciones del fabricante:

- 1) Desparafinado y deshidratación de los cortes histológicos.
- 2) Solución de desmascaramiento de epitopos EnVision FLEX, pH bajo, 20 minutos a 97°C (en PT Link).
- 3) Bloqueante de peroxidasa, 5 minutos.
- 4) Anticuerpo monoclonal de ratón contra PD-L1, clon 22C3, 30 minutos.
- 5) Linker de ratón, 30 minutos.
- 6) Reactivo de visualización-HRP, 30 minutos.
- 7) Cromógeno DAB, 2 x 5 minutos.
- 8) Potenciador del cromógeno, 5 minutos.
- 9) Contraintinción con hematoxilina FLEX, 5 minutos.

En la realización de la técnica de inmunohistoquímica para **PD-L1 (SP142 y SP263)**, se utilizó el BenchMark ULTRA IHC/ISH Staining Module de Ventana Medical Systems (Tucson, Arizona, EEUU). Se siguieron en todo momento las recomendaciones del fabricante que se resumen a continuación:

- 1) Desparafinado y deshidratación de los cortes histológicos.
- 2) Desmascaramiento de antígenos: tampón Ventana Ultra CC1 durante 36 minutos para el SP142 y 52 minutos para SP263 a 100 °C.
- 3) Anticuerpo prediluido anti-PD-L1 (SP142 y SP263) Ventana, durante 16 minutos.
- 4) OptiView Ventana Viewing System DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 5) Cromógeno OptiView Ventana DAB IHC Detection Kit/ 760-500 durante 8 minutos a 36 °C.
- 6) Contraintinción con hematoxilina durante 12 minutos.
- 7) Reactivo Bluing durante 4 minutos.

Tabla 2. Resumen de las técnicas de inmunohistoquímica.

Anticuerpo	Casa comercial	Clon	Dilución	Incubación (min)	Recuperación antigénica (buffer/min)
CK20	Ventana	SP33	Prediluido	32	Ultra CC1/32
CK5	Leica/Novocastra	XM26	1:20	32	Ultra CC1/32
CK14	Ventana	SP53	Prediluido	32	Ultra CC1/32
CD44	Ventana	SP37	Prediluido	20	Ultra CC1/32
GATA3	Ventana	L50-823	Prediluido	40	Ultra CC1/40
PD-L1	Dako-Agilent	22C3	Prediluido	30	En Vision FLEX/20
PD-L1	Ventana	SP142	Prediluido	16	Ultra CC1/36
PD-L1	Ventana	SP263	Prediluido	16	Ultra CC1/52

5.4.4. Evaluación de las técnicas de inmunohistoquímica

La evaluación de todas las técnicas de inmunohistoquímica se realizó en un microscopio Olympus BX46 (Olympus Europe, Hamburgo, Alemania), siguiendo criterios específicos para cada técnica, como se ha detallado en el apartado 4.3. Variables de estudio y recogida de las mismas.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA

Se ha analizado 171 pacientes, de los que 148 fueron hombres (86,6%) y 23 mujeres (13,4%). La edad media fue de 72,3 años, con una desviación estándar (SD) de 10,17. La edad mínima fue de 47 años. La edad máxima fue de 96 años. Por sexos, en varones, la edad media fue de 71,47 +/- 9,69; mientras que para las mujeres fue de 77,48 +/- 11,80.

La muestra de pacientes se dividió en dos grupos en función de la edad:

Grupo 1º (G1): Pacientes hasta los 70 años. Constituido por 74 pacientes (43,3%).

Grupo 2º (G2): Pacientes mayores de 70 años: Constituido por 97 pacientes (56,7%).

En la Tabla 3 se observa la distribución de los pacientes en función del grupo de edad y del sexo. Se puede apreciar la mayor afectación en varones y con el aumento de la edad un ligero incremento en las mujeres.

Tabla 3. Distribución de los pacientes en función de grupo de edad y sexo.

GRUPO DE EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
G1	69 (93,2%)	5 (6,8%)	74
G2	79 (81,4%)	18 (18,6%)	97

6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON EL GRUPO DE EDAD Y EL SEXO

6.2.1. Fumadores

Para el estudio de los fumadores se clasificaron a los pacientes en grupos, los no fumadores, los fumadores o exfumadores de <10 años y los exfumadores de más de 10 años. Hay datos de 149 pacientes (87,1%) de la muestra, de 22 pacientes (12,9%) este dato no está reflejado en su historia clínica.

Tabla 4. Relación entre fumadores y sexo.

FUMADOR	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO FUMADOR	16 (12,3%)	14 (73,7 %)	30 (20,1%)
FUMADOR/EX<10AÑOS	73 (56,2%)	3 (15,8%)	76 (51%)
EXFUMADOR ≥ 10 AÑOS	41 (31,5%)	2 (10,6%)	43 (28,9%)
TOTAL	130	19	149

Tabla 5. Relación entre fumadores y grupos de edad.

FUMADOR	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO FUMADOR	7 (10%)	23 (29,1%)	30 (20,1%)
FUMADOR/EX<10 AÑOS	49 (70%)	27 (34,2%)	76 (51%)
EXFUMADOR≥10 AÑOS	14 (20%)	29 (36,7%)	43 (28,9%)
TOTAL	70	79	149

6.2.2. Índice de masa corporal (IMC)

Para el estudio del IMC se han clasificados los pacientes en cuatro grupos: IMC <18,5; IMC entre 18,5 y 24,9; IMC entre 25 y 29,9 e IMC >30. Hay datos de 134 pacientes (78,4%), en 37 casos (21,6%) este dato no se encuentra reflejado en la historia clínica.

Tabla 6. Relación entre IMC y sexo.

IMC	HOMBRE	MUJER	TOTAL
<18,5	1 (0,9%)	1 (5,3%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	27 (23,5%)	8 (42,1%)	35 (26,1%)
25-29,9	50 (43,5%)	6 (31,6%)	56 (41,8%)
>30	37 (32,2%)	4 (21,1%)	41 (30,6%)
TOTAL	115	19	134

Tabla 7. Relación entre IMC y grupos de edad.

IMC	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
<18,5	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	12 (19,7%)	23 (31,5%)	35 (26,1%)
25-29,9	25 (41%)	31 (42,5%)	56 (41,8%)
>30	22 (36,1%)	19 (26%)	41 (30,6%)
TOTAL	61	73	134

6.2.3. Escala de Charlson

Para el estudio de la Escala de Charlson se han clasificado los pacientes en 2 grupos: Charlson de 1 a 4 y Charlson de 5 o más.

Tabla 8. Relación entre la escala de Charlson y el sexo.

CHARLSON	HOMBRE	MUJER	TOTAL
1 a 4	33 (22,3%)	4 (17,4%)	37 (21,6%)
5 o más	115 (77,7%)	19 (82,6%)	134 (78,4%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 9. Relación entre la escala de Charlson y grupos de edad.

CHARLSON	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
1 a 4	37 (50%)	0 (0%)	37 (21,6%)
5 o más	37 (50%)	97 (100%)	134 (78,4%)
TOTAL	74	97	171

6.2.4. Escala de riesgo anestésico ASA

Para el estudio de la Escala de riesgo anestésico ASA se han clasificado a los pacientes en 2 grupos: ASA 1 y 2; ASA 3 y 4. Hay datos de 163 pacientes (95,3%), en ocho casos (4,7%) no están reflejados estos datos en su historia clínica.

Tabla 10. Relación entre escala ASA y sexo.

ASA	HOMBRE	MUJER	TOTAL
1 y 2	58 (40,8%)	11 (52,4%)	69 (42,3%)
3 y 4	84 (59,2%)	10 (47,6%)	94 (57,7%)
TOTAL	142	21	163

Tabla 11. Relación entre escala ASA y grupos de edad.

ASA	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
1 y 2	33 (47,1%)	36 (38,7%)	69 (42,3%)
3 y 4	37 (52,9%)	57 (61,3%)	94 (57,7%)
TOTAL	70	93	163

6.2.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)

Para el estudio de la relación Neutrófilo-Linfocito (NLR) se dividieron a los pacientes en 2 grupos cuando la ratio es menor a 3 y los pacientes con ratio mayor o igual a 3.

Tabla 12. Relación entre NLR y sexo.

NLR	HOMBRE	MUJER	TOTAL
<3	123 (83,1%)	19 (82,6%)	142 (83%)
≥3	25 (16,9%)	4 (17,4%)	29 (17%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 13. Relación entre NLR y grupos de edad.

NLR	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
<3	63 (85,1%)	79 (81,4%)	142 (83%)
≥3	11 (14,9%)	18 (18,6%)	29 (17%)
TOTAL	74	97	171

6.2.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico

Se han dividido los pacientes en cuatro grandes grupos: los que debutaron con hematuria, los que presentaron síntomas miccionales, los que fue un hallazgo incidental y los que fue un hallazgo por control de otras patologías urológicas.

Tabla 14. Relación entre clínica y sexo.

CLINICA	HOMBRE	MUJER	TOTAL
HEMATURIA	126 (85,1%)	18 (78,3%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	10 (6,8%)	0 (0%)	10 (5,9%)
INCIDENTAL	10 (6,8%)	3 (13%)	13 (7,6%)
CONTROL	2 (1,4%)	2 (8,7%)	4 (2,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 15. Relación entre clínica y grupos de edad.

CLÍNICA	GRUPO 1 (G1)	GRUPO (G2)	TOTAL
HEMATURIA	63 (85,1%)	81 (83,5%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	4 (5,4%)	6 (6,2%)	10 (5,9%)
INCIDENTAL	5 (6,8%)	8 (8,3%)	13 (7,6%)
CONTROL	2 (2,7%)	2 (2,1%)	4 (2,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.7. Hidronefrosis

Se han dividido los pacientes en dos grupos, los que presentan hidronefrosis y los que no.

Tabla 16. Relación entre hidronefrosis y sexo.

HIDRONEFROSIS	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	137 (92,6%)	20 (87%)	157 (91,8%)
SI	11 (7,4%)	3 (13%)	14 (8,2%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 17. Relación entre hidronefrosis y grupos de edad.

HIDRONEFROSIS	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	70 (94,6%)	87 (89,7%)	157 (91,8%)
SI	4 (5,4%)	10 (10,3%)	14 (8,2%)
TOTAL	74	97	171

6.2.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización

Se han dividido a los pacientes en dos grandes grupos: primario, aquellos en los que el diagnóstico ha sido por primera vez, y recidiva aquellos que presentaban un tumor urotelial en otra localización de las vías urinarias excepto la vejiga.

Tabla 18. Relación entre la localización al diagnóstico y el sexo.

LOCALIZACIÓN	HOMBRE	MUJER	TOTAL
PRIMARIO	141 (95,3%)	21 (91,3%)	162 (94,7%)
RECIDIVA	7 (4,7%)	2 (8,7%)	9 (5,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 19. Relación entre la localización al diagnóstico y grupos de edad.

LOCALIZACIÓN	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
PRIMARIO	70 (94,6%)	92 (94,9%)	162 (94,7%)
RECIDIVA	4 (5,4%)	5 (5,1%)	9 (5,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)

Se dividen los pacientes en tres grupos en función de la zona de invasión en la lámina propia de la vejiga: T1a, cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa; T1b, cuando el tumor invade la muscular de la mucosa; y T1c, cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Tabla 20. Relación entre la subclasificación T1 y sexo.

SUBCLASIFICACIÓN T1	HOMBRE	MUJER	TOTAL
T1a	89 (60,1%)	14 (60,9%)	103 (60,2%)
T1b	26 (17,6%)	4 (17,4%)	30 (17,6%)
T1c	33 (22,3%)	5 (21,7%)	38 (22,2%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 21. Relación entre la subclasificación T1 y grupos de edad.

SUBCLASIFICACIÓN T1	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
T1a	47 (63,5%)	56 (57,7%)	103 (60,2%)
T1b	12 (16,2%)	18 (18,6%)	30 (17,6%)
T1c	15 (20,3%)	23 (23,7%)	38 (22,2%)
TOTAL	74	97	171

6.2.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS

Se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos G2 alto grado y G3 alto grado.

Tabla 22. Relación entre el grado histológico y el sexo.

GRADO HISTOLÓGICO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
G2 ALTO GRADO	9 (6,1%)	4 (17,4%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	139 (93,9%)	19 (82,6%)	158 (92,4%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 23. Relación entre el grado histológico y los grupos de edad.

GRADO HISTOLÓGICO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
G2 ALTO GRADO	6 (8,1%)	7 (7,2%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	68 (91,9%)	90 (92,8%)	158 (92,4%)
TOTAL	74	97	171

6.2.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS

Todos los pacientes fueron diagnosticados como alto grado (171), de los cuales 148 (86,5%) fueron hombres y 23 (13,5%) mujeres.

6.2.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales

Se clasificaron a los pacientes en tres grupos: sólido, cuando el tumor presentaba morfología compacta o sólida; papilar, cuando el tumor presentaba características papilares o predominio invertido papilar; y sólido-papilar con mezcla de ambas características.

Tabla 24. Relación entre el patrón histológico y el sexo.

PATRÓN HISTOLÓGICO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
SÓLIDO	22 (14,9%)	2 (8,7%)	24 (14%)
PAPILAR	109 (73,6%)	20 (87%)	129 (75,4%)
SÓLIDO-PAPILAR	17 (11,5%)	1 (4,3%)	18 (10,5%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 25. Relación entre el patrón histológico y los grupos de edad.

PATRÓN HISTOLÓGICO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
SÓLIDO	10 (13,5%)	14 (14,4%)	24 (14%)
PAPILAR	57 (77%)	72 (74,2%)	129 (75,4%)
SÓLIDO-PAPILAR	7 (9,5%)	11 (11,3%)	18 (10,5%)
TOTAL	74	97	171

6.2.13. Presencia de Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS)

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que no presentaban CIS y los que si presentaban CIS en la biopsia diagnóstica.

Tabla 26. Relación entre el patrón histológico y sexo.

CIS	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	122 (82,4%)	20 (87%)	142 (83%)
SI	26 (17,6%)	3 (13%)	29 (17%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 27. Relación entre CIS y los grupos de edad.

CIS	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	62 (83,8%)	80 (82,5%)	142 (83%)
SI	12 (16,2%)	17 (17,5%)	29 (17%)
TOTAL	74	97	171

6.2.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica

Se dividieron los pacientes en dos grupos, los que presentaban invasión tumoral linfovascular y aquellos que no la tenían en la biopsia diagnóstica.

Tabla 28. Relación entre invasión linfovascular y sexo.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	139 (93,9%)	23 (100%)	162 (94,7%)
SI	9 (6,1%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 29. Relación entre invasión linfovascular y grupos de edad.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	71 (95,9%)	91 (93,8%)	162 (94,7%)
SI	3 (4,1%)	6 (6,2%)	9 (5,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales

Se dividieron a los pacientes en tres grandes grupos según el riesgo de progresión de las variables que presentaban. Sin variante, aquellos tumores constituidos por componente urotelial puro sin otra diferenciación histológica; de bajo riesgo, aquellas variantes histológicas de bajo

riesgo de progresión; y de alto riesgo, variantes histológicas con mayor riesgo de progresión (micropapilar, sarcomatoide, en nidos y de células pequeñas).

Tabla 30. Relación entre variante histológica y sexo.

VARIANTE	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	118 (79,7%)	18 (78,3%)	136 (79,5%)
BAJO RIESGO	13 (8,8%)	2 (8,7%)	15 (8,8%)
ALTO RIESGO	17 (11,5%)	3 (13%)	20 (11,7%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 31. Relación entre variante histológica y grupos de edad.

VARIANTE	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	65 (87,8%)	71 (73,2%)	136 (79,5%)
BAJO RIESGO	2 (2,7%)	13 (13,4%)	15 (8,8%)
ALTO RIESGO	7 (9,5%)	13 (13,4%)	20 (11,7%)
TOTAL	74	97	171

6.2.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según el número de tumores que se visualizaron en la cistoscopia diagnóstica, siendo 1 cuando se identificó una sola lesión y más de 1 cuando había varias lesiones.

Tabla 32. Relación entre número de tumores y sexo.

NÚMERO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
1	98 (66,2%)	16 (69,6%)	114 (66,7%)
>1	50 (33,8%)	7 (30,4%)	57 (33,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 33. Relación entre número de tumores y grupos de edad.

NÚMERO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
1	51 (68,9%)	63 (64,9%)	114 (66,7%)
>1	23 (31,1%)	34 (35,1%)	57 (33,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.17. Tamaño de las lesiones

Se clasificaron a los pacientes en dos grupos según las dimensiones que presentaban los tumores durante la evaluación cistoscópica. Los tumores que medían <30 mm constituían un grupo y los que medían 30 mm o más, otro grupo (estos últimos presentan un pronóstico peor).

Tabla 34. Relación entre el tamaño del tumor y sexo.

TAMAÑO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
<30 mm	66 (44,6%)	11 (47,8%)	77 (45%)
≥30 mm	82 (55,4%)	12 (52,2%)	94 (55%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 35. Relación entre el tamaño del tumor y grupos de edad.

TAMAÑO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
<30 mm	42 (56,8%)	35 (36,1%)	77 (45%)
≥30 mm	32 (43,2%)	62 (63,9%)	94 (55%)
TOTAL	74	97	171

6.2.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004

Se dividen a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 36. Relación entre el riesgo de progresión y sexo.

RIESGO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
ALTO	113 (76,3%)	19 (82,6%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	35 (23,7%)	4 (17,4%)	39 (22,8%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 37. Relación entre el riesgo de progresión y grupos de edad.

RIESGO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
ALTO	65 (87,8%)	67 (69,1%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	9 (12,2%)	30 (30,9%)	39 (22,8%)
TOTAL	74	97	171

6.2.19. Riesgo de progresión según los criterios de 1973

Se divide a los pacientes en dos grupos, los de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 38. Relación entre el riesgo de progresión y sexo.

RIESGO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
ALTO	113 (76,3%)	19 (82,6%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	35 (23,7%)	4 (17,4%)	39 (22,8%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 39. Relación entre el riesgo de progresión y grupos de edad.

RIESGO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
ALTO	65 (87,8%)	67 (69,1%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	9 (12,2%)	30 (30,9%)	39 (22,8%)
TOTAL	74	97	171

6.2.20. R-RTU a los 3 meses

Se dividieron los pacientes en dos grupos según realización o no de R-RTU a los 3 meses del diagnóstico inicial, constituyendo un grupo los que sí se les realizó la RTU y otro grupo los que no se les realizó la RTU.

Tabla 40. Relación entre la R-RTU a los 3 meses y sexo.

R-RTU	HOMBRE	MUJER	TOTAL
SI	30 (20,3%)	4 (17,4%)	34 (19,9%)
NO	118 (79,7%)	19 (82,6%)	137 (80,1%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 41. Relación entre la R-RTU a los 3 meses y grupos de edad.

R-RTU	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
SI	18 (24,3%)	16 (16,5%)	34 (19,9%)
NO	56 (75,7%)	81 (83,5%)	137 (80,1%)
TOTAL	74	97	171

6.2.21. Tratamiento recibido por los pacientes

Se dividieron los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido. Los tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), los tratados con Mitomicina-C (MMC), y los que no han recibido ningún tratamiento por pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Tabla 42. Relación entre el tratamiento recibido y sexo.

TRATAMIENTO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
BCG	100 (67,6%)	13 (56,5%)	113 (66,1%)
MMC	11 (7,4%)	5 (21,7%)	16 (9,4%)
NO	37 (25%)	5 (21,7%)	42 (24,6%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 43. Relación entre el tratamiento recibido y grupos de edad.

TRATAMIENTO	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
BCG	58 (78,4%)	55 (56,7%)	113 (66,1%)
MMC	7 (9,4%)	9 (9,3%)	16 (9,3%)
NO	9 (12,2%)	33 (34%)	42 (24,6%)
TOTAL	74	97	171

6.2.22. Recidiva de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si presentaron o no recidiva. La recidiva se consideró como un nuevo episodio de tumor sin importar su grado o su estadio.

Tabla 44. Relación entre recidiva y sexo.

RECIDIVA	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	90 (60,8%)	13 (56,5%)	103 (60,2%)
SI	58 (39,2%)	10 (43,5%)	68 (39,8%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 45. Relación entre recidiva y grupos de edad.

RECIDIVA	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	46 (62,2%)	57 (58,8%)	103 (60,2%)
SI	28 (37,8%)	40 (41,2%)	68 (39,8%)
TOTAL	74	97	171

6.2.23. Tiempo de recidiva

De los 68 pacientes que recidivaron, su tiempo medio de recidiva fue de 20,62 meses, con una desviación estándar de 20,38. El tiempo mínimo de recidiva fue a los 4 meses (hombre menor de 70 años), mientras que el tiempo máximo de recidiva fue a los 105 meses (hombre mayor de 70 años).

6.2.24. Progresión de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que progresaron y los que no progresaron. Se define progresión como la evolución de los tumores a T2 o superior o ganglios positivos (N+) o metástasis (M+), tanto clínico como patológico.

Tabla 46. Relación entre progresión y sexo.

PROGRESIÓN	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	123 (83,1%)	21 (91,3%)	144 (84,2%)
SI	25 (16,9%)	2 (8,7%)	27 (15,8%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 47. Relación entre progresión y grupos de edad.

PROGRESIÓN	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	62 (83,8%)	82 (84,5%)	144 (84,2%)
SI	12 (16,2%)	15 (15,5%)	27 (15,8%)
TOTAL	74	97	171

6.2.25. Tiempo de progresión

De los 27 pacientes que han progresado, su tiempo medio de progresión medido en meses fue de 28,96 meses, con una desviación estándar de 20,00. El tiempo mínimo de progresión fue de 5 meses (hombre menor de 70 años), mientras que el tiempo máximo de recidiva fue de 95 meses (hombre mayor de 70 años).

6.2.26. Éxitus

Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, los que fallecen y los que no durante el tiempo de nuestro estudio.

Tabla 48. Relación entre éxitus y sexo.

ÉXITUS	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NO	70 (47,3%)	10 (43,5%)	80 (46,8%)
SI	78 (52,7%)	13 (56,5%)	91 (53,2%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 49. Relación entre éxitus y grupos de edad.

ÉXITUS	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NO	48 (64,9%)	32 (33%)	80 (46,8%)
SI	26 (35,1%)	65 (67%)	91 (53,2%)
TOTAL	74	97	171

6.2.27. Causas del éxito.

Se clasificaron los pacientes en tres grupos, los pacientes muertos por carcinoma urotelial de vejiga, los pacientes fallecidos por otras causas urológicas (tumores renales, tumores prostáticos etc.), y los fallecidos por otras causas (otro tumor en otra localización anatómica, IAM, ACV, infecciones... etc.).

Tabla 50. Relación entre causas del éxito y sexo.

CAUSA DEL ÉXITUS	HOMBRE	MUJER	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	16 (20,5%)	2 (15,4%)	18 (19,8%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	60 (76,9%)	11 (84,6%)	71 (78%)
TOTAL	78	13	91

Tabla 51. Relación entre causas del éxito y grupos de edad.

CAUSA DEL ÉXITUS	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	7 (26,9%)	11 (16,9%)	18 (19,8%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	0 (0%)	2 (3,1%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	19 (73,1%)	52 (80%)	71 (78%)
TOTAL	26	65	91

6.2.28. Tiempo de seguimiento

Se define seguimiento como el tiempo en meses hasta la progresión clínica o patológica, cistectomía o muerte. El tiempo medio de seguimiento fue de 61,77 meses, con una desviación estándar de 44,42. El tiempo mínimo fue menor a 1 mes (dos hombres mayores de 70 años) y el tiempo máximo de seguimiento fue de 217 meses (un varón menor de 70 años).

6.2.29. Clasificación molecular propuesta por Choi et al (2014)

Se clasificaron los pacientes en cuatro grupos según la expresión de CK20, CK5 y CD44 estudiadas por inmunohistoquímica. Grupo luminal: CK20 positiva, CK5 y CD44 negativas. Grupo basal: CK20 negativa y CK5 y CD44 positivas. Grupo ambiguo: CK20, CK5 y CD44 positivas o negativas sin poderlas clasificar en ninguno de los grupos previos. Grupo no valorable: aquellos en los que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 52. Relación entre la clasificación molecular de Choi et al, 2014 y sexo.

CLASIFICACIÓN	HOMBRE	MUJER	TOTAL
LUMINAL	89 (60,1%)	12 (52,2%)	101 (59,1%)
BASAL	7 (4,7%)	1 (4,3%)	8 (4,7%)
AMBIGUO	43 (29,1%)	10 (43,5%)	53 (31%)
NO VALORABLE	9 (6,1%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 53. Relación entre la clasificación molecular de Choi et al, 2014 y grupos de edad.

CLASIFICACIÓN	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
LUMINAL	47 (63,5%)	54 (55,7%)	101 (59,1%)
BASAL	4 (5,4%)	4 (4,1%)	8 (4,7%)
AMBIGUO	20 (27%)	33 (34%)	53 (31%)
NO VALORABLE	3 (4,1%)	6 (6,2%)	9 (5,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.30. Clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019)

Se clasificaron los pacientes en cuatro grupos según la expresión de CK5 y GATA3 estudiadas por inmunohistoquímica. Grupo luminal: GATA3 positiva y CK5 negativa. Grupo basal: GATA3 negativa y CK5 positivas. Grupo ambiguo: GATA3 y CK5 positivas o negativas sin poderlas clasificar en uno de los grupos previos. Grupo no valorable: aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 54. Relación entre la clasificación molecular de Guo y Czerniak y sexo.

CLASIFICACIÓN	HOMBRE	MUJER	TOTAL
LUMINAL	122 (82,4%)	17 (73,9%)	139 (81,3%)
BASAL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AMBIGUO	19 (12,8%)	4 (17,4%)	23 (13,4%)
NO VALORABLE	7 (4,7%)	2 (8,7%)	9 (5,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 55. Relación entre la clasificación molecular de Guo y Czerniak y grupos de edad.

CLASIFICACIÓN	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
LUMINAL	59 (79,7%)	80 (82,5%)	139 (81,3%)
BASAL	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AMBIGUO	11 (14,9%)	12 (12,4%)	23 (13,4%)
NO VALORABLE	4 (5,4%)	5 (5,1%)	9 (5,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.31. Expresión PD-L1 determinado con SP142

Se clasificaron en tres grupos, los negativos para PD-L1, que eran los que o no tenían expresión o era menor al 5%, los positivos que eran los que expresaban PD-L1 $\geq 5\%$, y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

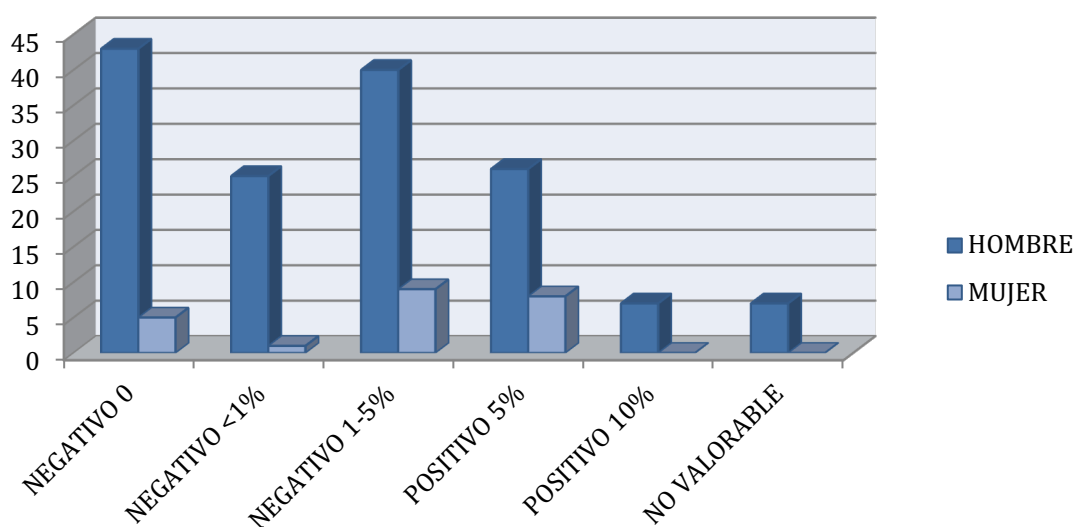
Tabla 56. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con SP142 y sexo.

PD-L1-SP142	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NEGATIVO	108 (73%)	15 (65,2%)	123 (71,9%)
POSITIVO	33 (22,3%)	8 (34,8%)	41 (24%)
NO VALORABLE	7 (4,7%)	0 (0%)	7 (4,1%)
TOTAL	148	23	171

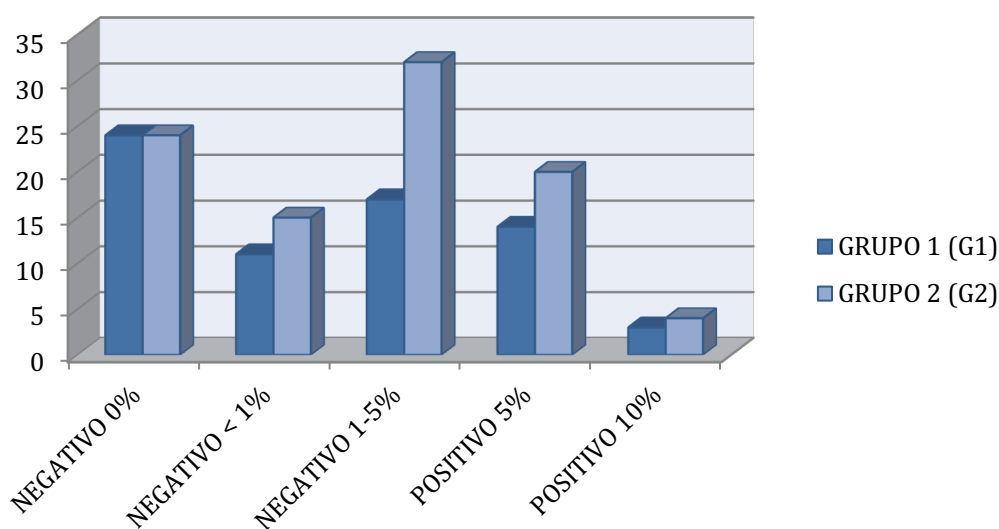
Tabla 57. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con SP142 y grupos de edad.

PD-L1-SP142	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NEGATIVO	52 (70,3%)	71 (73,2%)	123 (71,9%)
POSITIVOS	17 (23%)	24 (24,7%)	41 (24%)
NO VALORABLE	5 (6,7%)	2 (2,1%)	7 (4,1%)
TOTAL	74	97	171

A su vez los negativos se dividieron en negativos 0: que no expresan nada de PD-L1, negativos <1 con expresión de PD-L1 menor al 1% y negativos 1-5, con expresión entre un 1% y menos del 5%. Los positivos se dividieron en dos grupos, los positivos 5 (mayor o igual), que expresan más del 5% pero menos del 10%, y los que expresan más del 10% de PD-L1.



Gráfica 1. Relación entre el resultado de PD-L1 determinado con SP142 y sexo.



Gráfica 2. Relación entre el resultado de PD-L1 determinado con SP142 y grupos de edad.

6.2.32. Expresión de PD-L1 determinado con SP263

Se clasificaron en tres grupos, los negativos para PD-L1, los positivos, y los no valorables (aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica).

Tabla 58. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con SP263 y sexo.

PD-L1 SP263	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NEGATIVOS	69 (46,6%)	10 (43,5%)	79 (46,2%)
POSITIVO	75 (50,7%)	13 (56,5%)	88 (51,5%)
NO VALORABLE	4 (2,7%)	0 (0%)	4 (2,3%)
TOTAL	148	23	171

Tabla 59. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con SP263 y grupos de edad.

PD-L1 SP263	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NEGATIVO	37 (50%)	42 (43,3%)	79 (46,2%)
POSITIVO	35 (47,3%)	53 (54,6%)	88 (51,5%)
NO VALORABLE	2 (2,7%)	2 (2,1%)	4 (2,3%)
TOTAL	74	97	171

6.2.33. Expresión de PD-L1 determinado con 22C3

Se clasificaron los pacientes en tres grupos, los negativos para PD-L1, los positivos y los no valorables (aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica).

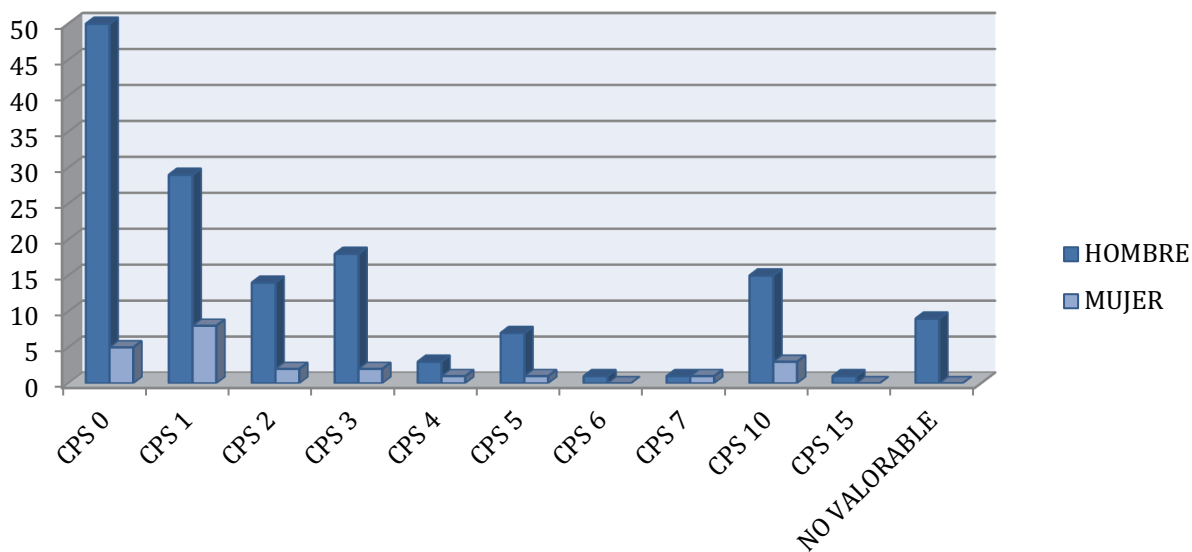
Tabla 60. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con 22C3 y sexo.

PD-L1 22C3	HOMBRE	MUJER	TOTAL
NEGATIVOS	123 (83,1%)	20 (87%)	143 (83,6%)
POSITIVOS	16 (10,8%)	3 (13%)	19 (11,1%)
NO VALORABLE	9 (6,1%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	148	23	171

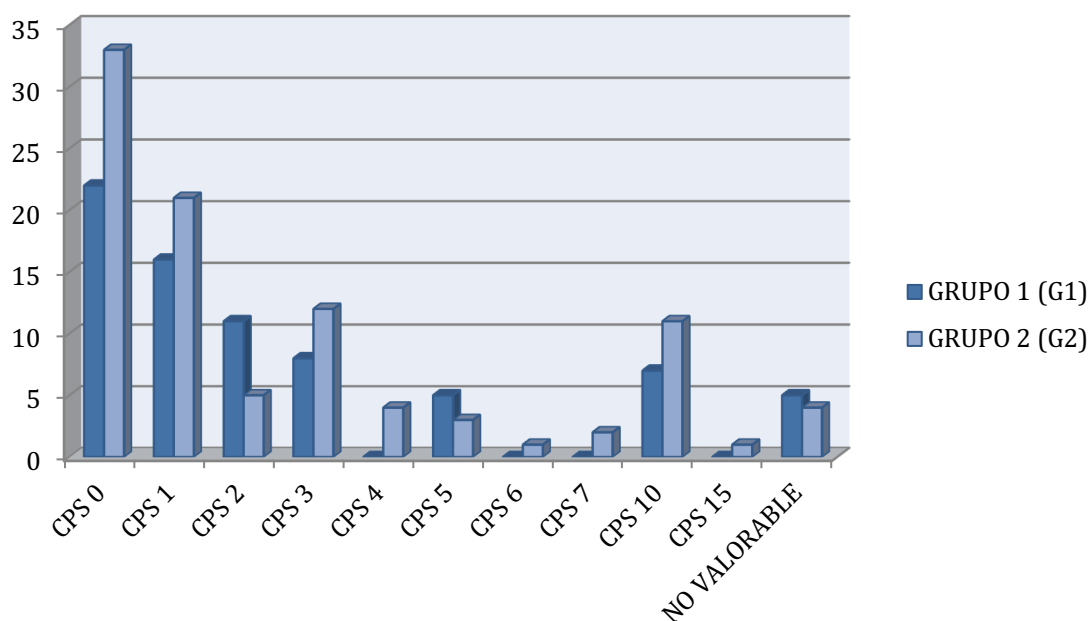
Tabla 61. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con 22C3 y grupos de edad.

PD-L1 22C3	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	TOTAL
NEGATIVO	62 (83,8%)	81 (83,5%)	143 (83,6%)
POSITIVO	7 (9,5%)	12 (12,4%)	19 (11,1%)
NO VALORABLE	5 (6,7%)	4 (4,1%)	9 (5,3%)
TOTAL	74	97	171

A su vez se dividieron los negativos en CPS 0, CPS 1, CPS 2, CPS 3, CPS 4, CPS 5, CPS 6 y CPS 7. Mientras que los positivos se dividieron en CPS 10 y CPS 15.



Gráfica 3. Resultado de PD-L1 determinado con 22C3 y sexo.

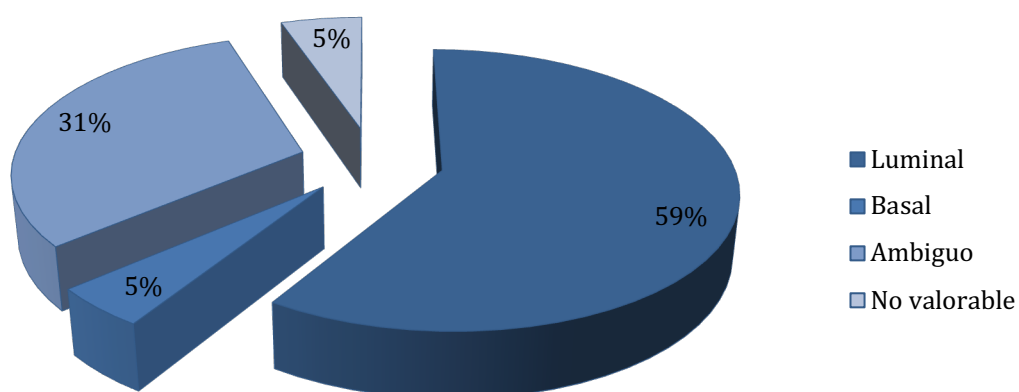


Gráfica 4. Resultado de PD-L1 determinado con 22C3 y grupos de edad.

6.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR PROPUESTA POR CHOI ET AL (2014)

Nuestros resultados después de estudiar 171 casos se detallan en la siguiente gráfica:

CLASIFICACIÓN MOLECULAR



Gráfica 5. Representación de nuestros casos según la clasificación de Choi et al.

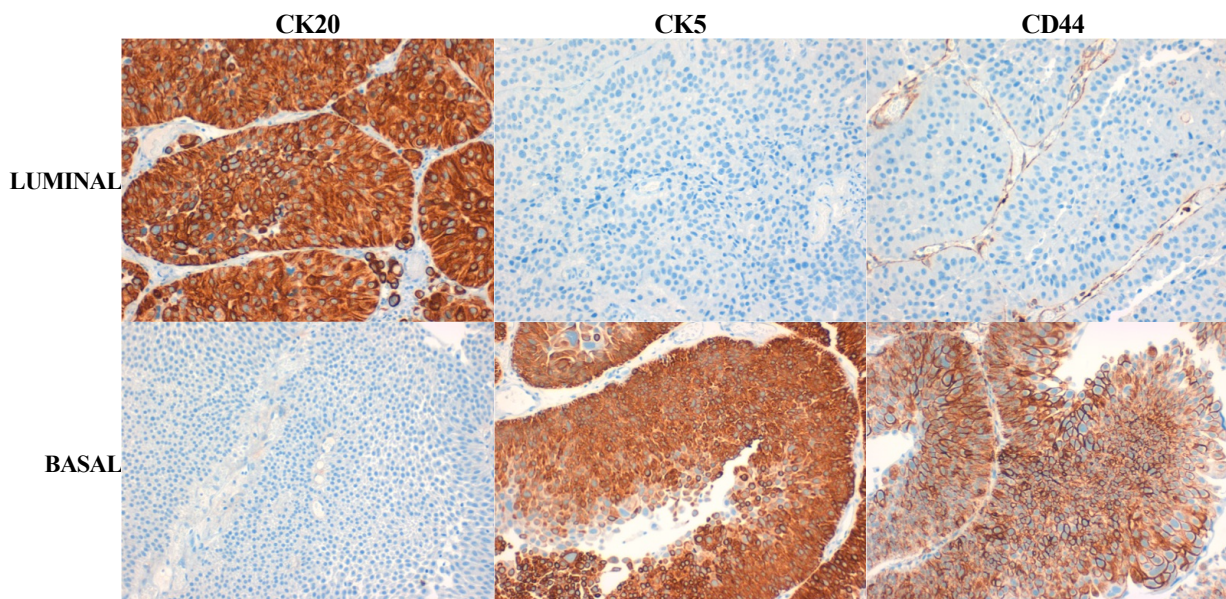


Figura 13. Representación de las técnicas de inmunohistoquímica en nuestros casos (20x) (Autoría propia).

6.3.1. Fumadores

Para el estudio de los fumadores se clasificaron a los pacientes en grupos, los no fumadores, los fumadores o exfumadores de <10 años y los exfumadores de más de 10 años. Hay datos de 149 pacientes (87,1%) de la muestra, de 22 pacientes (12,9%) este dato no está reflejado en su historia clínica.

Tabla 62. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y fumar.

FUMADOR	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO FUMADOR	15 (17,2%)	3 (42,9%)	12 (25%)	0 (0%)	30 (20,1%)
FUMADOR EXFUMADOR <10 AÑOS	48 (55,2%)	4 (57,1%)	21 (43,7%)	3 (42,9%)	76 (51%)
EXFUMADOR ≥10 AÑOS	24 (27,6%)	0 (0%)	15 (31,3%)	4 (57,1%)	43 (28,9%)
TOTAL	87	7	48	7	149

Se han agrupado los pacientes entre fumadores (activos o exfumadores) y no fumadores (pacientes que nunca han fumado) y se han comparado con los grupos luminal y basal. Se ha utilizado la odds ratio que es una medida de asociación entre variables. La odds ratio ha sido de 0,28, por lo que muestra una asociación negativa. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.2. Índice de masa corporal (IMC)

Para el estudio del IMC se han clasificados los pacientes en cuatro grupos: IMC <18,5; IMC entre 18,5 y 24,9; IMC entre 25 y 29,9 e IMC >30. Hay datos de 134 pacientes (78,4%), en 37 pacientes (21,6%) este dato no se encuentra reflejado en su historia clínica.

Tabla 63. Relación entre clasificación molecular propuesta por Choi e IMC.

IMC	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
<18,5	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (2,4%)	0 (0%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	21 (26,3%)	1 (16,7%)	12 (29,3%)	1 (14,3%)	35 (26,1%)
25-29,9	33 (41,2%)	3 (50%)	17 (41,5%)	3 (42,9%)	56 (41,8%)
>30	26 (32,5%)	1 (16,7%)	11 (26,8%)	3 (42,9%)	41 (30,6%)
TOTAL	80	6	41	7	134

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables IMC y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los normopeso (IMC<25) y los obesos (IMC≥25). La odds ratio ha sido de 0,71 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.3. Escala de Charlson

Para el estudio de la Escala de Charlson se han clasificado los pacientes en 2 grupos: Charlson de 1 a 4 y Charlson de 5 o más.

Tabla 64. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la escala de Charlson.

CHARLSON	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
1 a 4	23 (22,8%)	3 (37,5%)	10 (18,9%)	1 (11,1%)	37 (21,6%)
5 o más	78 (77,2%)	5 (62,5%)	43 (81,1%)	8 (88,9%)	134 (78,4%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La asociación entre la variable escala de Charlson y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,49, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.4. Escala de riesgo anestésico (ASA)

Para el estudio de la Escala de riesgo anestésico ASA se han clasificado a los pacientes en 2 grupos: ASA 1 y 2; ASA 3 y 4. Hay datos de 163 pacientes (95,3%), ocho pacientes (4,7%) no están reflejados estos datos en su historia clínica.

Tabla 65. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la escala de riesgo anestésico.

ASA	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
1 y 2	42 (43,8%)	3 (37,5%)	23 (45,1%)	1 (12,5%)	69 (42,3%)
3 y 4	54 (56,2%)	5 (62,5%)	28 (54,9%)	7 (87,5%)	94 (57,7%)
TOTAL	96	8	51	8	163

La relación entre la escala de riesgo anestésico ASA y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,3, lo que muestra una asociación positiva entre las variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.5. Relación Neutrófilo- Linfocito (NLR)

Para el estudio de la relación Neutrófilo-Linfocito (NLR) se dividieron a los pacientes en 2 grupos cuando el ratio es menor a 3 y los pacientes con ratio mayor o igual a 3.

Tabla 66. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el NLR.

NLR	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
<3	85 (84,2%)	5 (62,5%)	45 (84,9%)	7 (77,8%)	142 (83%)
≥3	16 (15,8%)	3 (37,5%)	8 (15,1%)	2 (22,2%)	29 (17%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable NLR y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 3,19, lo que muestra una fuerte asociación entre las variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico

Se han dividido los pacientes en cuatro grandes grupos: los que debutaron con hematuria, los que presentaron síntomas miccionales, los que fue un hallazgo incidental y los que fue un hallazgo por control de otras patologías urológicas.

Tabla 67. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la clínica.

CLÍNICA	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
HEMATURIA	88 (87,1%)	8 (100%)	43 (81,1%)	5 (55,6%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	5 (5%)	0 (0%)	4 (7,6%)	1 (11,1%)	10 (5,9)
INCIDENTAL	6 (5,9%)	0 (0%)	5 (9,4%)	2 (22,2%)	13 (7,6)
CONTROL	2 (2%)	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (11,1%)	4 (2,3%)
TOTAL	101	8	53	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clínica y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los que han presentado hematuria y los que no han presentado hematuria. La odds ratio ha sido de 0,00 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.7. Hidronefrosis

Se han dividido los pacientes en dos grupos, los que presentan hidronefrosis y los que no.

Tabla 68. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi e hidronefrosis.

HIDRONEFROSIS	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	92 (91,1%)	7 (87,5%)	50 (94,3%)	8 (88,9%)	157 (91,8%)
SI	9 (8,9%)	1 (12,5%)	3 (5,7%)	1 (11,1%)	14 (8,2%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable hidronefrosis y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,46, lo que muestra una asociación positiva entre las dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización de las vías urinarias

Se han dividido a los pacientes en dos grandes grupos: Primario, aquellos en los que el diagnóstico ha sido su primera vez recidiva aquellos que presentaban un tumor urotelial en otra localización de las vías urinarias excepto la vejiga.

Tabla 69. Relación entre la clasificación propuesta por Choi y la localización al diagnóstico.

LOCALIZACIÓN	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
PRIMARIO	96	8	51	7	162
RECIDIVA	5	0	2	2	9
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable primer diagnóstico y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,00, lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)

Se han dividido los pacientes en tres grupos en función de la zona de invasión en la lámina propia de la vejiga: T1a cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa; T1b cuando el tumor invade la muscular de la mucosa; T1c cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Tabla 70. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la subclasificación T1.

SUBCLASIFICACIÓN	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
T1a	60 (59,4%)	4 (50%)	30 (56,6%)	9 (100%)	103 (60,2%)
T1b	19 (18,8%)	1 (12,5%)	10 (18,9%)	0 (0%)	30 (17,5%)
T1c	22 (21,8%)	3 (37,5%)	13 (24,5%)	0 (0%)	38 (22,2%)
TOTAL	101	8	53	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los T1a (cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa) y no T1a (cuando el tumor sobrepasa la muscular de la mucosa). La odds ratio ha sido de 1,46 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS

Se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos G2 alto grado y G3 alto grado.

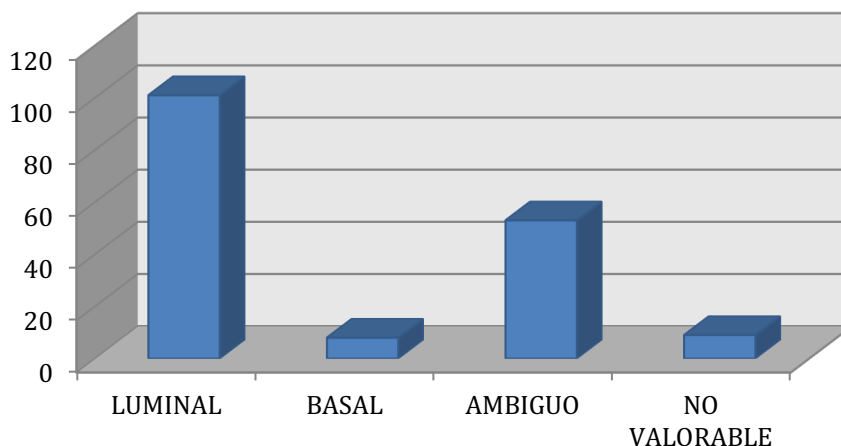
Tabla 71. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el grado histológico.

GRADO HISTOLÓGICO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
G2 ALTO GRADO	4 (4%)	1 (12,5%)	8 (15,1%)	0 (0%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	97 (96%)	7 (87,5%)	45 (84,9%)	9 (100%)	158 (92,4%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable grado histológico en función de la clasificación de 1973 con la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,29 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS

ALTO GRADO



Gráfica 6. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS y la clasificación molecular de Choi.

6.3.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales

Se clasificaron los pacientes en tres grupos: sólido, cuando el tumor presentaba morfología compacta o sólida; papilar, cuando el tumor presentaba características papilares o predominio invertido papilar; y sólido-papilar con mezcla de ambas características.

Tabla 72. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el patrón histológico.

PATRÓN HISTOLÓGICO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
SÓLIDO	13 (12,9%)	3 (37,5%)	6 (11,3%)	2 (22,2%)	24 (14%)
PAPILAR	75 (74,3%)	4 (50%)	43 (81,1%)	7 (77,8%)	129 (75,3%)
SÓLIDO-PAPILAR	13 (12,9%)	1 (12,5%)	4 (7,5%)	0 (0%)	18 (10,5%)
TOTAL	101	8	53	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables patrón histológico y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los no papilar puro y los papilar puro. La odds ratio ha sido de 0,35 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.13. Presencia de Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS)

Se dividieron a los pacientes en los que no presentaban CIS y los que si presentaban CIS en la biopsia diagnóstica.

Tabla 73. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y CIS.

CIS	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	83 (82,2%)	6 (75%)	49 (92,4%)	4 (44,4%)	142 (83%)
SI	18 (17,8%)	2 (25%)	4 (7,6%)	5 (55,6%)	29 (17%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable CIS y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,54, por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica

Se dividieron los pacientes en dos grupos, los que presentaban invasión tumoral linfovascular y aquellos que no la tenían en la biopsia diagnóstica.

Tabla 74. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la invasión linfovascular.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	96 (95%)	8 (100%)	50 (94,3%)	8 (88,9%)	162 (94,7%)
SI	5 (5%)	0 (0%)	3 (5,7%)	1 (11,1%)	9 (5,3%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable invasión linfovascular y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,00, lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales

Se dividieron los pacientes en tres grandes grupos según el riesgo de progresión de las variables que presentaban. No variante, tumores constituidos por componente urotelial puro sin otra diferenciación histológica; bajo riesgo variantes histológicas de bajo riesgo de progresión; alto riesgo, variables histológicas con mayor riesgo de progresión (micropapilar, sarcomatoide, en nidos y de células pequeñas).

Tabla 75. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la variante histológica.

VARIANTE	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	79 (78,2%)	4 (50%)	46 (86,8%)	7 (77,8%)	136 (79,5%)
BAJO RIESGO	10 (9,9%)	1 (12,5%)	2 (3,8%)	2 (22,2%)	15 (8,8%)
ALTO RIESGO	12 (11,9%)	3 (37,5%)	5 (9,4%)	0 (0%)	20 (11,7%)
TOTAL	101	8	53	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables variante histológica y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, variantes histológicas de bajo riesgo o carcinomas uroteliales puros y las variables histológicas de alto riesgo. La odds ratio ha sido de 4,45 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia

Se dividieron los pacientes en dos grupos según el número de tumores que se visualizaron en la cistoscopia diagnóstica, siendo 1 cuando se identificó una sola lesión y más de 1 cuando había varias lesiones.

Tabla 76. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el número de tumores.

NÚMERO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
1	71 (70,3%)	4 (50%)	34 (64,1%)	5 (55,6%)	114 (66,7%)
>1	30 (29,7%)	4 (50%)	19 (35,9%)	4 (44,4%)	57 (33,3%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable número de tumores y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 2,37, por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.17. Tamaño de las lesiones

Se clasificaron los pacientes en dos grupos según las dimensiones que presentaban los tumores durante la evaluación cistoscópica. Los tumores que median <30 mm y los que median 30 mm o más, estos últimos presentan un pronóstico peor.

Tabla 77. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el tamaño de los tumores.

TAMAÑO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
< 30 mm	45 (44,6%)	4 (50%)	22 (41,5%)	6 (66,7%)	77 (45%)
≥ 30mm	56 (55,4%)	4 (50%)	31 (58,5%)	3 (33,3%)	94 (55%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable tamaño de las lesiones y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,80, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004

Se dividió a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 78. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el riesgo de progresión.

RIESGO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	78 (77,2%)	6 (75%)	43 (81,1%)	5 (55,6%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	23 (22,8%)	2 (25%)	10 (18,9%)	4 (44,4%)	39 (22,8%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable riesgo de progresión y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,13, por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.19. Riesgo de progresión según los criterios 1973

Se dividió a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 79. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el riesgo de progresión.

RIESGO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	78 (77,2%)	6 (75%)	43 (81,1%)	5 (55,6%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	23 (22,8%)	2 (25%)	10 (18,9%)	4 (44,4%)	39 (22,8%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable riesgo de progresión y la clasificación molecular usando la media estadística odds ratio ha sido de 1,13 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.20. R-RTU a los 3 meses

Se dividieron pacientes en dos grupos según realización o no de R-RTU a los 3 meses del diagnóstico inicial, siendo un grupo los que si se les realizó la RTU y otro grupo los que no se les realizó la RTU.

Tabla 80. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la R-RTU a los 3 meses.

R-RTU	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
SI	22 (21,8%)	3 (37,5%)	8 (15,1%)	1 (11,1%)	34 (19,9%)
NO	79 (78,2%)	5 (62,5%)	45 (84,9%)	8 (88,9%)	137 (80,1%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable R-RTU a los 3 meses y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,46, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.21. Tratamiento recibido por los pacientes

Se dividieron los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido. Los tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), los tratados con Mitomicina-C (MMC), y los que no han recibido ningún tratamiento por pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Tabla 81. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el tratamiento recibido.

TRATAMIENTO	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
BCG	67 (66,3%)	6 (75%)	33 (62,3%)	7 (77,8%)	113 (66,1%)
MMC	12 (11,9%)	1 (12,5%)	3 (5,7%)	0 (0%)	16 (9,3%)
NO	22 (21,8%)	1 (12,5%)	17 (32%)	2 (22,2%)	42 (24,6%)
TOTAL	101	8	53	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables tratamiento recibido y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tratamiento y los pacientes no tratados. La odds ratio ha sido de 0,51 por lo

que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.22. Recidiva de los pacientes

Se dividieron los pacientes en dos grupos según si presentaron o no recidiva. La recidiva se consideró como un nuevo episodio de tumor sin importar su grado o su estadio.

Tabla 82. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la recidiva de los pacientes.

RECIDIVA	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	63 (62,4%)	5 (62,5%)	30 (56,6%)	5 (55,6%)	103 (60,2%)
SI	38 (37,6%)	3 (37,5%)	23 (43,4%)	4 (44,4%)	68 (39,8%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable recidiva y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,99, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.23. Tiempo de recidiva

La primera recidiva se ha producido a los 4 meses y era un tumor clasificado como luminal, mientras que la recidiva más tardía fue a los 105 meses y era un tumor clasificado como ambiguo. Los tres tumores del subtipo basal que han recidivado lo han hecho a los 8, 25 y 37 meses.

6.3.24. Progresión de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que progresaron y los que no progresaron. Se define progresión como la evolución de los tumores a T2 o superior o ganglios positivos (N+) o metástasis (M+), tanto clínico como patológico.

Tabla 83. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la progresión de los pacientes.

PROGRESIÓN	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	88 (87,1%)	6 (75%)	41 (77,4%)	9 (100%)	144 (84,2%)
SI	13 (12,9%)	2 (25%)	12 (22,6%)	0 (0%)	27 (15,8%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable progresión de los pacientes y clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 2,26, por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.25. Tiempo de progresión

El primer paciente que progresó fue a los 5 meses y era un tumor clasificado como ambiguo. El paciente que tardó más en progresar lo hizo a los 95 meses y también era un tumor clasificado como ambiguo. Los tumores clasificados como basales progresaron a los 8 y a los 25 meses.

6.3.26. Éxitus

Se clasificaron los pacientes en dos grupos, los que fallecen y los que no.

Tabla 84. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el éxito.

ÉXITUS	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	49 (48,5%)	4 (50%)	21 (39,6%)	6 (66,7%)	80 (46,8%)
SI	52 (51,5%)	4 (50%)	32 (60,4%)	3 (33,3%)	91 (53,2%)
TOTAL	101	8	53	9	171

La relación entre la variable éxito y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,94, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

6.3.27. Causas del éxito

Se clasificaron a los pacientes en tres grupos, los pacientes muertos por carcinoma urotelial de vejiga, los pacientes fallecidos por otras causas urológicas (tumores renales, tumores prostáticos etc.), los fallecidos por otras causas (otro tumor en otra localización anatómica, IAM, ACV, infecciones... etc.)

Tabla 85. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y las causas del éxito.

CAUSA DEL ÉXITUS	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	9 (17,3%)	2 (50%)	7 (21,2%)	0 (0%)	18 (19,6%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	2 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	41 (78,8%)	2 (50%)	25 (75,8%)	3 (100%)	71 (77,2%)
TOTAL	52	4	33	3	92

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables causas del éxito y clasificación molecular (luminal y basal), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los fallecidos por carcinoma urotelial y los fallecidos por otras causas. La odds ratio ha sido de 0,21 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

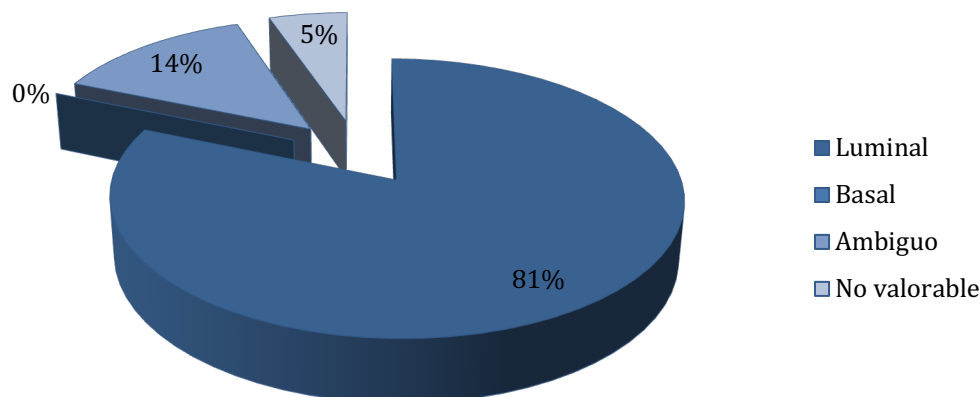
6.3.28. Tiempo de seguimiento

Hay dos pacientes que han sido clasificados como luminales que no han llegado al mes de seguimiento. El seguimiento más largo fue de 217 de un tumor clasificado como luminal.

6.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR PROPUESTA POR GUO Y CZERNIAK (2019)

Nuestros resultados después del análisis de 171 casos se detallan en la siguiente gráfica:

CLASIFICACIÓN MOLECULAR



Gráfica 7. Representación de nuestros casos según la clasificación de Guo y Czerniak.

6.4.1. Fumadores

Para el estudio de los fumadores se clasificaron a los pacientes en grupos, los no fumadores, los fumadores o exfumadores de <10 años y los exfumadores de más de 10 años. Hay datos de 149 pacientes (87,1%) de la muestra, de 22 pacientes (12,9%) este dato no está reflejado en su historia clínica.

Tabla 86. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y fumar.

FUMADOR	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO FUMADOR	21 (17,5%)	6 (28,6%)	3 (37,5%)	30 (20,1%)
FUMADOR EXFUMADOR <10 AÑOS	60 (50%)	13 (61,9%)	3 (37,5%)	76 (51%)
EXFUMADOR ≥10 AÑOS	39 (32,5%)	2 (9,5%)	2 (25%)	43 (28,9%)
TOTAL	120	21	8	149

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables fumar y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los no fumadores (que nunca han fumado) y los fumadores. La odds ratio ha sido de 0,53 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.2. Índice de masa corporal (IMC)

Para el estudio del IMC se han clasificados los pacientes en cuatro grupos: IMC <18,5; IMC entre 18,5 y 24,9; IMC entre 25 y 29,9 e IMC >30. Hay datos de 134 pacientes (78,4%), en 37 pacientes (21,6%) este dato no se encuentra reflejado en su historia clínica.

Tabla 87. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak e IMC.

IMC	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
< 18,5	1 (0,9%)	1 (5,6%)	0 (0%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	28 (25,9%)	3 (16,7%)	4 (50%)	35 (26,1%)
25-29,9	45 (41,7%)	8 (44,4%)	3 (37,5%)	56 (41,8%)
> 30	34 (31,5%)	6 (33,3%)	1 (12,5%)	41 (30,6%)
TOTAL	108	18	8	134

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables IMC y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los normopeso ($IMC < 25$) y los obesos ($IMC \geq 25$). La odds ratio ha sido de 1,28 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.3. Escala de Charlson

Para el estudio de la Escala de Charlson se han clasificado los pacientes en 2 grupos: Charlson de 1 a 4 y Charlson de 5 o más.

Tabla 88. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y escala de Charlson.

CHARLSON	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
1 a 4	29 (20,9%)	7 (30,4%)	1 (11,1%)	37 (21,6%)
5 o más	110 (79,1%)	16 (69,6%)	8 (88,9%)	134 (78,4%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable escala de Charlson y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,60, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.4. Escala de riesgo anestésico ASA

Para el estudio de la Escala de riesgo anestésico ASA se han clasificado a los pacientes en 2 grupos: ASA 1 y 2; ASA 3 y 4. Hay datos de 163 pacientes (95,3%), ocho pacientes (4,7%) no están reflejados estos datos en su historia clínica.

Tabla 89. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y escala de riesgo anestésico.

ASA	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
1 y 2	58 (43,9%)	8 (36,4%)	3 (33,3%)	69 (42,3%)
3 y 4	74 (56,1%)	14 (63,6%)	6 (66,7%)	94 (57,7%)
TOTAL	132	22	9	163

La relación entre la variable escala de riesgo anestésico ASA y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,37, por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)

Para el estudio de la relación Neutrófilo-Linfocito (NLR) se dividieron a los pacientes en 2 grupos cuando el ratio es menor a 3 y los pacientes con ratio mayor a 3.

Tabla 90. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y NLR.

NLR	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
< 3	117 (84,2%)	19 (82,6%)	6 (66,7%)	142 (83%)
≥ 3	22 (15,8%)	4 (17,4%)	3 (33,3%)	29 (17%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable NLR y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,12, por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico

Se han dividido los pacientes en cuatro grandes grupos: los que debutaron con hematuria, los que presentaron síntomas miccionales, los que fue un hallazgo incidental y los que fue un hallazgo por control de otras patologías urológicas.

Tabla 91. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y clínica.

CLÍNICA	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
HEMATURIA	119 (85,6%)	19 (82,6%)	6 (66,7%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	8 (5,7%)	0 (0%)	2 (22,2%)	10 (5,8%)
INCIDENTAL	9 (6,5%)	3 (13%)	1 (11,1%)	13 (7,6%)
CONTROL	3 (2,2%)	1 (4,4%)	0 (0%)	4 (2,3%)
TOTAL	139	23	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clínica de presentación y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que presentaron hematuria y los pacientes que no han presentado hematuria. La odds ratio ha sido de 1,25 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.7. Hidronefrosis

Se han dividido los pacientes en dos grupos, los que presentan hidronefrosis y los que no.

Tabla 92. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak e hidronefrosis.

HIDRONEFROSIS	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	128 (92,1%)	20 (87%)	9 (100%)	157 (91,8%)
SI	11 (7,9%)	3 (13%)	0 (0%)	14 (8,2%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable hidronefrosis y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,75 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización

Se han dividido a los pacientes en dos grandes grupos: primario, aquellos en los que el diagnóstico ha sido por primera vez, y recidiva, aquellos que presentaban un tumor urotelial en otra localización de las vías urinarias excepto la vejiga.

Tabla 93. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y localización al diagnóstico.

LOCALIZACIÓN	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
PRIMARIO	132 (95%)	22 (95,7%)	8 (88,9%)	162 (94,7%)
RECIDIVA	7 (5%)	1 (4,3%)	1 (11,1%)	9 (5,3%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable de primer diagnóstico y la clasificación molecular usando la medida estadística ha sido de 0,86 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes

Se han dividido los pacientes en tres grupos en función de la zona de invasión en la lámina propia de la vejiga: T1a cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa; T1b cuando el tumor invade la muscular de la mucosa; T1c cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Tabla 94. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y subclasificación T1.

SUBCLASIFICACIÓN	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
T1a	82 (59%)	14 (60,9%)	7 (77,8%)	103 (60,2%)
T1b	23 (16,5%)	6 (26,1%)	1 (11,1%)	30 (17,6%)
T1c	34 (24,5%)	3 (13%)	1 (11,1%)	38 (22,2%)
TOTAL	139	23	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los T1a (aquellos que el tumor llega hasta la muscular de la mucosa) y los no T1a (aquellos que el tumor sobrepasa la muscular de la mucosa). La odds ratio ha sido de 0,92 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS

Se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos G2 alto grado y G3 alto grado.

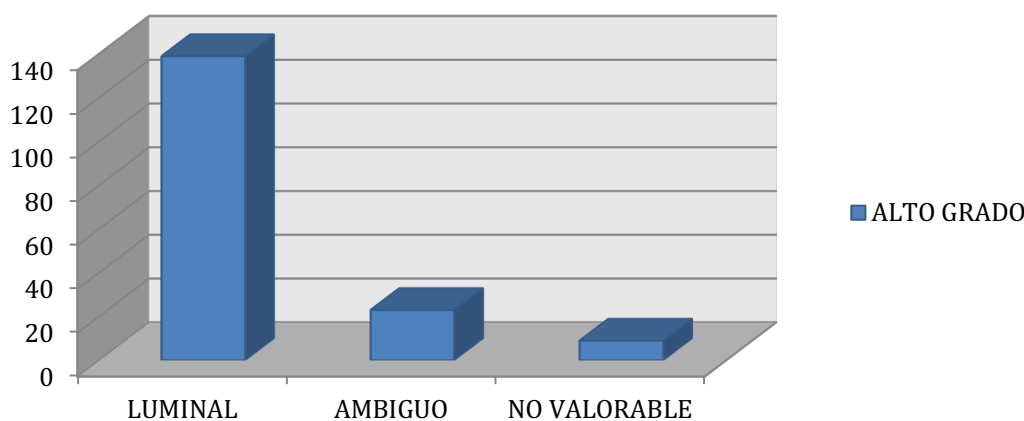
Tabla 95. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y grado histológico.

GRADO HISTOLÓGICO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
G2 ALTO GRADO	12 (8,6%)	1 (4,3%)	0 (0%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	127 (91,7%)	22 (95,7%)	9 (100%)	158 (92,4%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre el grado histológico y la clasificación molecular usando la media estadística odds ratio ha sido de 2,08, por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS

ALTO GRADO



Gráfica 8. Grado histológico en función de la clasificación 2004-2016 de la OMS y la clasificación molecular de Guo y Czerniak.

6.4.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales

Se clasificaron los pacientes en tres grupos: sólido, cuando el tumor presentaba morfología compacta o sólida; papilar, cuando el tumor presentaba características papilares o predominio invertido papilar; y sólido-papilar con mezcla de ambas características.

Tabla 96. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y el patrón histológico.

PATRÓN HISTOLÓGICO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
SÓLIDO	18 (12,9%)	4 (17,4%)	2 (22,2%)	24 (14%)
PAPILAR	106 (76,3%)	16 (69,6%)	7 (77,8%)	129 (75,4%)
SÓLIDO-PAPILAR	15 (10,8%)	3 (13%)	0 (0%)	18 (10,6%)
TOTAL	139	23	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables patrón histológico y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los que no presentan patrón papilar puro y los que presentan patrón papilar puro. La odds ratio ha sido de 0,71 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.13. Presencia de Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS)

Se dividieron los pacientes en los que no presentaban CIS y los que si presentaban CIS en la biopsia diagnóstica.

Tabla 97. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y CIS.

CIS	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	117 (84,2%)	20 (87%)	5 (55,6%)	142 (83%)
SI	22 (15,8%)	3 (13%)	4 (44,4%)	29 (17%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable CIS y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,80, por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica

Se dividieron los pacientes en dos grupos, los que presentaban invasión tumoral linfovascular y aquellos que no la tenían en la biopsia diagnóstica.

Tabla 98. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak e invasión linfovascular.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	132 (95%)	21 (91,3%)	9 (100%)	162 (94,7%)
SI	7 (5%)	2 (8,7%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable invasión linfovascular y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,80 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales

Se dividieron los pacientes en tres grandes grupos según el riesgo de progresión de las variables que presentaban. No variante, tumores constituidos por componente urotelial puro sin otra diferenciación histológica; bajo riesgo, variantes histológicas de bajo riesgo de progresión; y alto riesgo, variables histológicas con mayor riesgo de progresión (micropapilar, sarcomatoide, en nidos y de células pequeñas).

Tabla 99. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y variante histológica.

VARIANTE	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	111 (79,8%)	16 (69,6%)	9 (100%)	136 (79,5%)
BAJO RIESGO	12 (8,7%)	3 (13%)	0 (0%)	15 (8,8%)
ALTO RIESGO	16 (11,5%)	4 (17,4%)	0 (0%)	20 (11,7%)
TOTAL	139	23	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables variante histológica y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con variante histológica de bajo riesgo o sin variante y los pacientes con variante histológica de alto riesgo. La odds ratio ha sido de 1,62 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según el número de tumores que se visualizaron en la cistoscopia diagnóstica, siendo 1 cuando se identificó una sola lesión y más de 1 cuando había varias lesiones.

Tabla 100. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y número de tumores.

NÚMERO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
1	96 (69,1%)	14 (60,9%)	4 (44,4%)	114 (66,7%)
>1	43 (30,9%)	9 (39,1%)	5 (55,6%)	57 (33,3%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable número de tumores y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,44 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.17. Tamaño de las lesiones

Se clasificaron los pacientes en dos grupos según las dimensiones que presentaban los tumores durante la evaluación cistoscópica. Los tumores que medían <30 mm y los que medían 30 mm o más otro grupo, estos últimos presentan un pronóstico peor.

Tabla 101. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y tamaño de las lesiones.

TAMAÑO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
< 30 mm	62 (44,6%)	10 (43,5%)	5 (55,6%)	77 (45%)
≥30 mm	77 (55,4%)	13 (56,5%)	4 (44,4%)	94 (55%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable tamaño de las lesiones y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,05 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004

Se dividió a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 102. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y riesgo de progresión.

RIESGO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	109 (78,4%)	18 (78,3%)	5 (55,6%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	30 (21,6%)	5 (21,7%)	4 (44,4%)	39 (22,8%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable el riesgo de progresión y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,01 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.19. Riesgo de progresión según criterios de 1973

Se dividió a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 103. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y riesgo de progresión.

RIESGO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	109 (78,4%)	18 (78,3%)	5 (55,6%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	30 (21,6%)	5 (21,7%)	4 (44,4%)	39 (22,8%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable riesgo de progresión y la clasificación molecular usando la media estadística odds ratio ha sido de 1,01 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.20. R-RTU a los 3 meses

Se dividió los pacientes en dos grupos según realización o no de R-RTU a los 3 meses del diagnóstico inicial, siendo un grupo los que si se les realizó la RTU y otro grupo los que no se les realizó la RTU.

Tabla 104. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y R-RTU a los 3 meses.

R-RTU	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
SI	28 (20,1%)	4 (17,4%)	2 (22,2%)	34 (19,9%)
NO	111 (79,9%)	19 (82,6%)	7 (77,8%)	137 (80,1%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable R-RTU y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,20 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.21. Tratamiento recibido por los pacientes

Se dividieron los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido. Los tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), los tratados con Mitomicina-C (MMC), y los que no han recibido ningún tratamiento por pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Tabla 105. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y el tratamiento recibido.

TRATAMIENTO	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
BCG	91 (65,5%)	19 (82,6%)	3 (33,3%)	113 (66,1%)
MMC	12 (8,6%)	1 (4,4%)	3 (33,3%)	16 (9,3%)
NO	36 (25,9%)	3 (13%)	3 (33,3%)	42 (24,6%)
TOTAL	139	23	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables tratamiento y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tratamiento y los pacientes no tratados. La odds ratio ha sido de 0,43 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.22. Recidiva de los pacientes

Se dividieron los pacientes en dos grupos según si presentaron o no recidiva. La recidiva se consideró como un nuevo episodio de tumor sin importar su grado o su estadio.

Tabla 106. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y recidiva de los pacientes.

RECIDIVA	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	85 (61,2%)	12 (52,2%)	6 (66,7%)	103 (60,2%)
SI	54 (38,8%)	11 (47,8%)	3 (33,3%)	68 (39,8%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable recidiva con la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,44 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.23 Tiempo de recidiva

De los 68 pacientes que recidivaron, el que lo hizo más rápidamente fue a los 4 meses y tenía un tumor clasificado como luminal. Por el contrario, el paciente que tardó más tiempo en recidivar fue a los 105 meses y fue un tumor clasificado como ambiguo.

6.4.24. Progresión de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que progresaron y los que no progresaron. Se define progresión como la evolución de los tumores a T2 o superior o ganglios positivos (N+) o metástasis (M+), tanto clínico como patológico.

Tabla 107. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y progresión de los pacientes.

PROGRESIÓN	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	118 (84,9%)	17 (73,9%)	9 (100%)	144 (84,2%)
SI	21 (15,1%)	6 (26,1%)	0 (0%)	27 (15,8%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable progresión de los pacientes y clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,98 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.25. Tiempo de progresión

De los 27 pacientes que han progresado, el que lo hizo más rápidamente fue a los 5 meses y era un tumor clasificado como ambiguo. Por el contrario, el paciente que tardó más tiempo en progresar fue a los 95 meses un tumor clasificado como ambiguo.

6.4.26. Éxitus

Se clasificaron los pacientes en dos grupos, los que fallecieron y los que no.

Tabla 108. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y éxitus.

ÉXITUS	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	66 (47,5%)	10 (43,5%)	4 (44,4%)	80 (46,8%)
SI	73 (52,5%)	13 (56,5%)	5 (55,6%)	91 (53,2%)
TOTAL	139	23	9	171

La relación entre la variable éxitus y la clasificación molecular usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,18 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.27. Causas del éxitus

Se clasificaron a los pacientes en tres grupos, los pacientes muertos por carcinoma urotelial de vejiga, los pacientes fallecidos por otras causas urológicas (tumores renales, tumores prostáticos etc.), y los fallecidos por otras causas (otro tumor en otra localización anatómica, IAM, ACV, infecciones, etc.)

Tabla 109. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y causas del éxitus.

EXITUS	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	14 (19,2%)	4 (30,8%)	0 (0%)	18 (19,8%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	2 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	57 (78,1%)	9 (69,2%)	5 (100%)	71 (78%)
TOTAL	73	13	5	91

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables causas del éxitus y clasificación molecular (luminal y ambiguo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes fallecidos por carcinoma urotelial y los fallecidos por otra causa. La odds ratio ha sido de 1,18 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.4.28 Tiempo de seguimiento

Se define seguimiento como el tiempo en meses hasta la progresión clínica o patológica, cistectomía o muerte. El tiempo mínimo de seguimiento fue menor de 1 mes (dos pacientes con tumores clasificados como luminales) y el tiempo máximo de seguimiento fue de 217 meses, un paciente con un tumor clasificado como luminal.

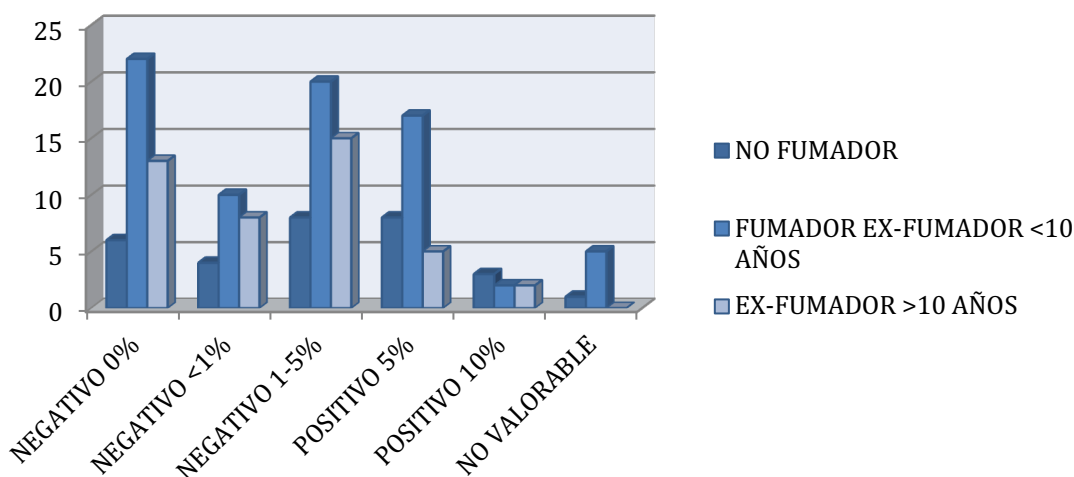
6.5. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON EL GRUPO DE EXPRESIÓN DE PD-L1 SP142

6.5.1. Fumadores

Para el estudio de los fumadores se clasificaron a los pacientes en grupos, los no fumadores, los fumadores o exfumadores de <10 años y los exfumadores de más de 10 años. Hay datos de 149 pacientes (87,1%) de la muestra, de 22 pacientes (12,9%) este dato no está reflejado en su historia clínica.

Tabla 110. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y fumar.

FUMADOR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO FUMADOR	18 (17%)	11 (29,7%)	1 (16,7%)	30 (20,1%)
FUMADOR	52 (49%)	19 (51,4%)	5 (83,3%)	76 (51%)
EXFUMADOR <10 AÑOS				
EXFUMADOR ≥10 AÑOS	36 (34%)	7 (18,9%)	0 (0%)	43 (28,9%)
TOTAL	106	37	6	149



Gráfica 9. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y fumar.

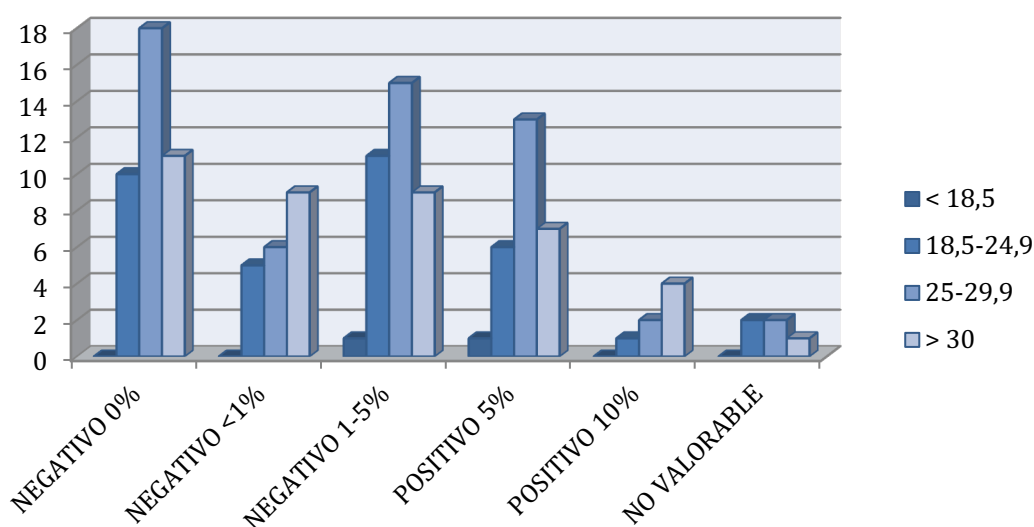
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables fumar y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han fumado y los pacientes que no han fumado nunca. La odds ratio ha sido de 0,48 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.2. Índice de masa corporal (IMC)

Para el estudio del IMC se han clasificados los pacientes en cuatro grupos: IMC <18,5; IMC entre 18,5 y 24,9; IMC entre 25 y 29,9 e IMC >30. Hay datos de 134 pacientes (78,4%), en 37 pacientes (21,6%) este dato no se encuentra reflejado en su historia clínica.

Tabla 111. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e IMC.

IMC	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 18,5	1 (1,1%)	1 (2,9%)	0 (0%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	26 (27,4%)	7 (20,6%)	2 (40%)	35 (26,1%)
25-29,9	39 (41%)	15 (44,1%)	2 (40%)	56 (41,8%)
>30	29 (30,5%)	11 (32,3%)	1 (20%)	41 (30,6%)
TOTAL	95	34	5	134



Gráfica 10. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e IMC.

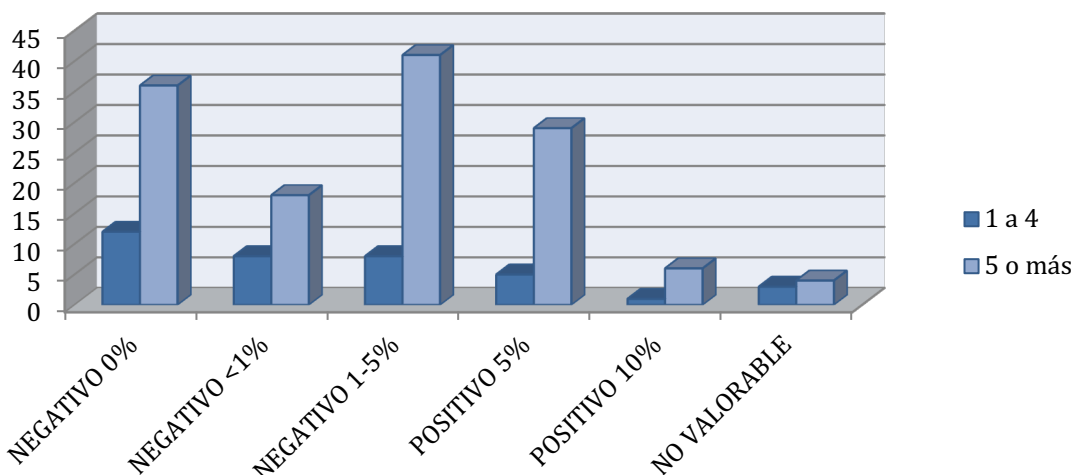
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables IMC y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes normopeso (IMC<25) y los pacientes obesos (IMC≥25). La odds ratio ha sido de 1,29 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.3. Escala de Charlson

Para el estudio de la Escala de Charlson se han clasificado los pacientes en 2 grupos: Charlson de 1 a 4 y Charlson de 5 o más.

Tabla 112. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y escala de Charlson.

CHARLSON	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1 a 4	28 (22,8%)	6 (14,6%)	3 (42,9%)	37 (21,6%)
5 o más	95 (77,2%)	35 (85,4%)	4 (57,1%)	134 (78,4%)
Total	123	41	7	171



Gráfica 11. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y escala de Charlson.

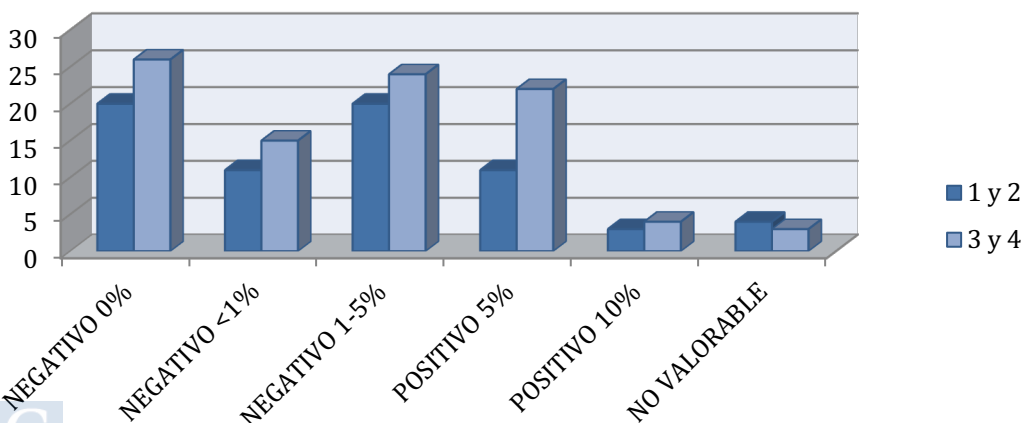
La relación entre la variable escala de Charlson y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,72, por lo muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.4. Escala de riesgo anestésico ASA

Para el estudio de la Escala de riesgo anestésico ASA se han clasificado a los pacientes en 2 grupos: ASA 1 y 2; ASA 3 y 4. Hay datos de 163 pacientes (95,3%), ocho pacientes (4,7%) no están reflejados estos datos en su historia clínica.

Tabla 113. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y ASA.

ASA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1 y 2	51 (44%)	14 (35%)	4 (57,1%)	69 (42,3%)
3 y 4	65 (56%)	26 (65%)	3 (42,9%)	94 (57,7%)
TOTAL	116	40	7	163



Gráfica 12. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y ASA.

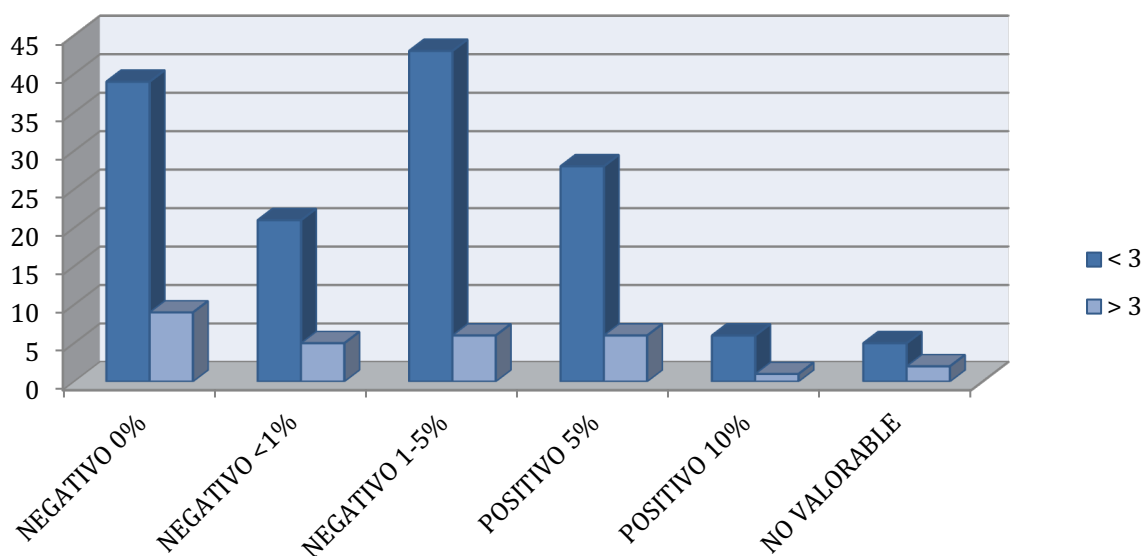
La relación entre la variable escala de riesgo anestésico ASA y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positiva y negativa) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,46, por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)

Para el estudio de la relación Neutrófilo-Linfocito (NLR) se dividieron a los pacientes en 2 grupos cuando el ratio es menor a 3 y los pacientes con ratio mayor a 3.

Tabla 114. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y NLR.

NLR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 3	103 (83,7%)	34 (82,9%)	5 (71,4%)	142 (83%)
≥ 3	20 (16,3%)	7 (17,1%)	2 (28,6%)	29 (17%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 13. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y NLR.

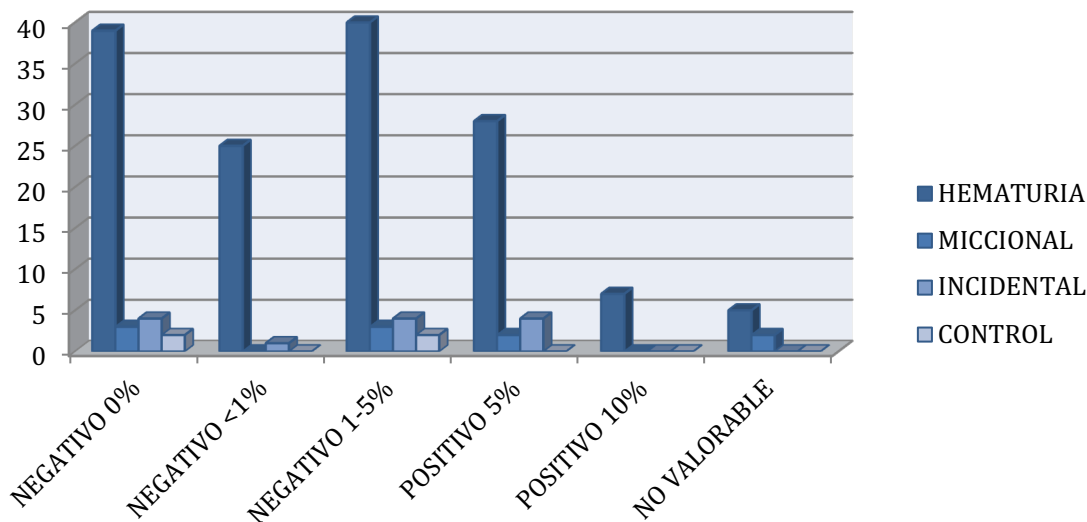
La relación entre la variable NLR y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,06 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico

Se han dividido los pacientes en cuatro grandes grupos: los que debutaron con hematuria, los que presentaron síntomas miccionales, los que fue un hallazgo incidental y los que fue un hallazgo por control de otras patologías urológicas.

Tabla 115. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y clínica.

CLÍNICA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
HEMATURIA	104 (84,6%)	35 (85,4%)	5 (71,4%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	6 (4,9%)	2 (4,9%)	2 (28,6%)	10 (5,9%)
INCIDENTAL	9 (7,3%)	4 (9,7%)	0 (0%)	13 (7,6%)
CONTROL	4 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,3%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 14. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y clínica.

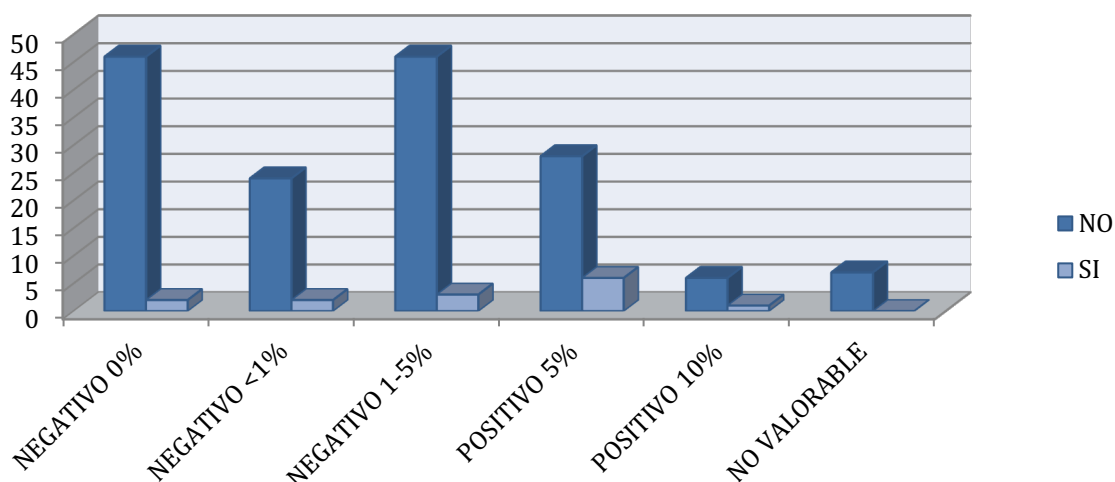
La relación entre la variable clínica y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,94 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.7. Hidronefrosis

Se han dividido los pacientes en dos grupos, los que presentan hidronefrosis y los que no.

Tabla 116. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e hidronefrosis.

HIDRONEFROSIS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	116 (94,3%)	34 (83%)	7 (100%)	157 (91,8%)
SI	7 (5,7%)	7 (17%)	0 (0%)	14 (8,2%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 15. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e hidronefrosis.

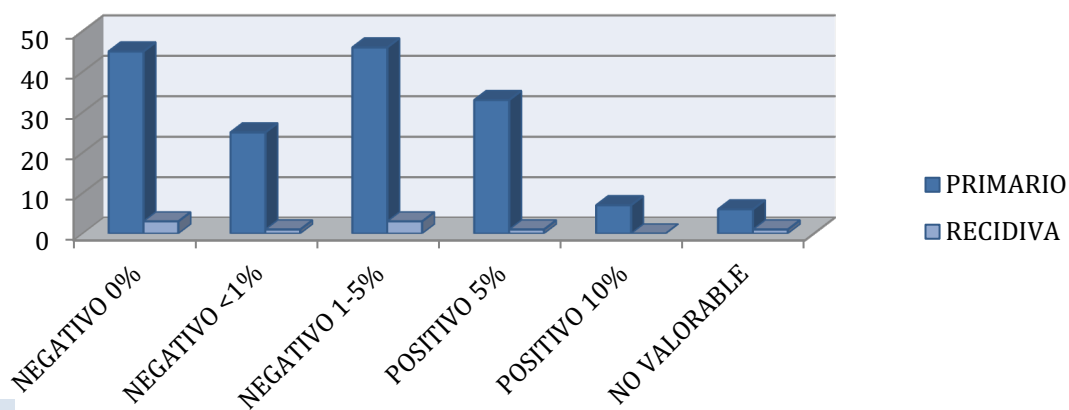
La relación entre la variable hidronefrosis y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 3,41 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización

Se han dividido a los pacientes en dos grandes grupos: Primario, aquellos en los que el diagnóstico ha sido su primera vez, y recidiva, aquellos que presentaban un tumor urotelial en otra localización de las vías urinarias excepto la vejiga.

Tabla 117. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y la localización al diagnóstico.

LOCALIZACIÓN	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
PRIMARIO	116 (94,3%)	40 (97,6%)	6 (85,7%)	162 (94,7%)
RECIDIVA	7 (5,7%)	1 (2,4%)	1 (14,3%)	9 (5,3%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 16. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y la localización al diagnóstico.

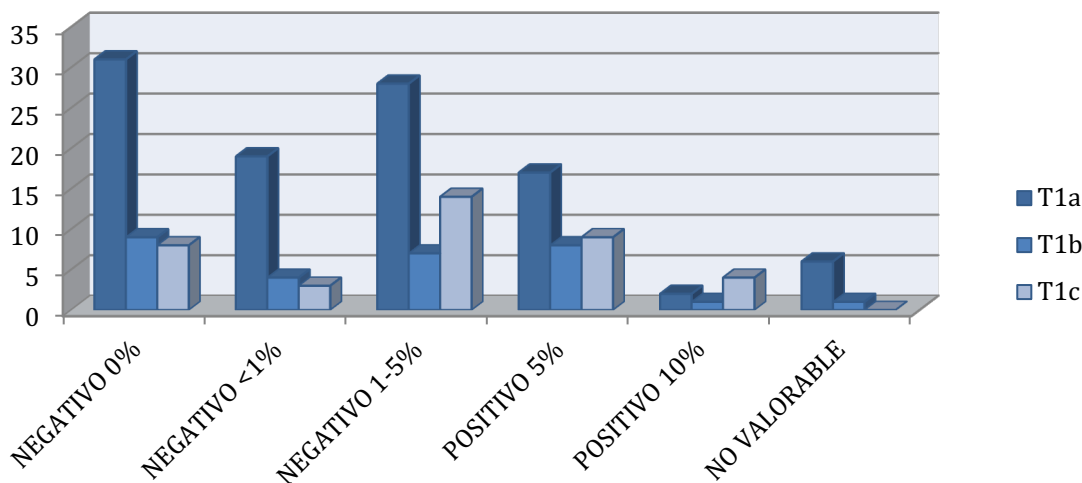
La relación entre la variable primer diagnóstico y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positiva y negativa) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,41 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes

Se han dividido los pacientes en tres grupos en función de la zona de invasión en la lámina propia de la vejiga: T1a cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa; T1b cuando el tumor invade la muscular de la mucosa; T1c cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Tabla 118. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y subclasificación T1.

SUBCLASIFICACIÓN T1	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
T1a	78 (63,4%)	19 (46,3%)	6 (85,7%)	103 (60,2%)
T1b	20 (16,3%)	9 (22%)	1 (14,3%)	30 (17,6%)
T1c	25 (20,3%)	13 (31,7%)	0 (0%)	38 (22,2%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 17. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y subclasificación T1.

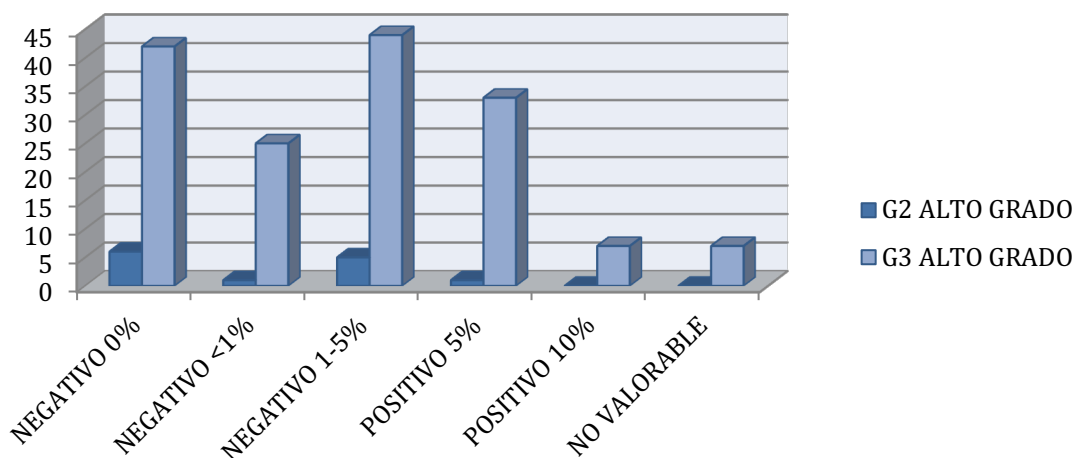
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables subclasificación T1 y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes T1a (cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa) y los pacientes no T1a (cuando el tumor sobrepasa la muscular de la mucosa). La odds ratio ha sido de 2,01 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS

Se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos G2 alto grado y G3 alto grado.

Tabla 119. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y grado histológico.

GRADO HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
G2 ALTO GRADO	12 (9,8%)	1 (2,4%)	0 (0%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	111 (90,2%)	40 (97,6%)	7 (100%)	158 (92,4%)
TOTAL	123	41	7	171



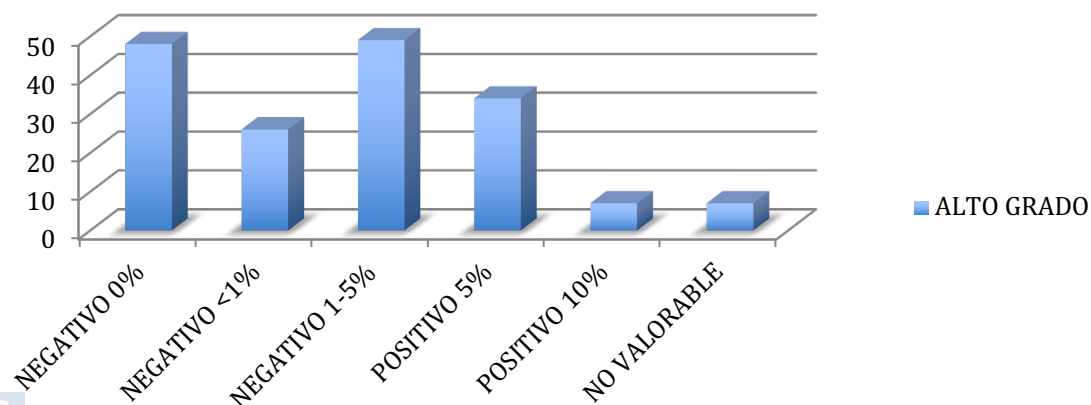
Gráfica 18. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y grado histológico.

La relación entre la variable grado histológico y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positiva y negativa) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 4,32 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS

Todos los pacientes fueron clasificados como alto grado (HG) 171 casos. De los cuales 123 fueron negativos, 41 positivos y 7 no valorables.

ALTO GRADO



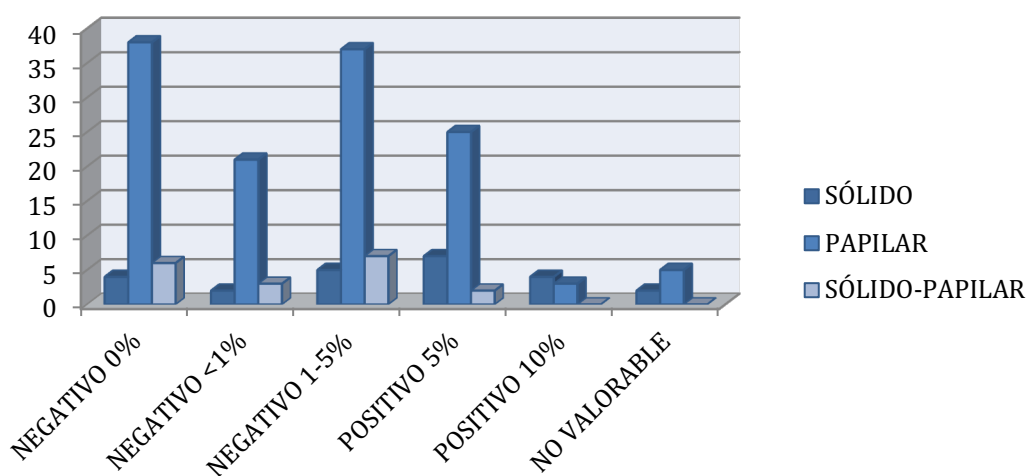
Gráfica 19. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y el grado histológico según la clasificación de 2004-2016 de la OMS.

6.5.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales

Se clasificaron los pacientes en tres grupos: sólido, cuando el tumor presentaba morfología compacta o sólida; papilar, cuando el tumor presentaba características papilares o predominio invertido papilar; y sólido-papilar con mezcla de ambas características.

Tabla 120. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y el patrón histológico.

PATRÓN HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
SÓLIDO	11 (8,9%)	11 (26,8%)	2 (28,6%)	24 (14%)
PAPILAR	96 (78,1%)	28 (68,3%)	5 (71,4%)	129 (75,4%)
SÓLIDO-PAPILAR	16 (13%)	2 (4,9%)	0 (0%)	18 (10,5%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 20. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y el patrón histológico.

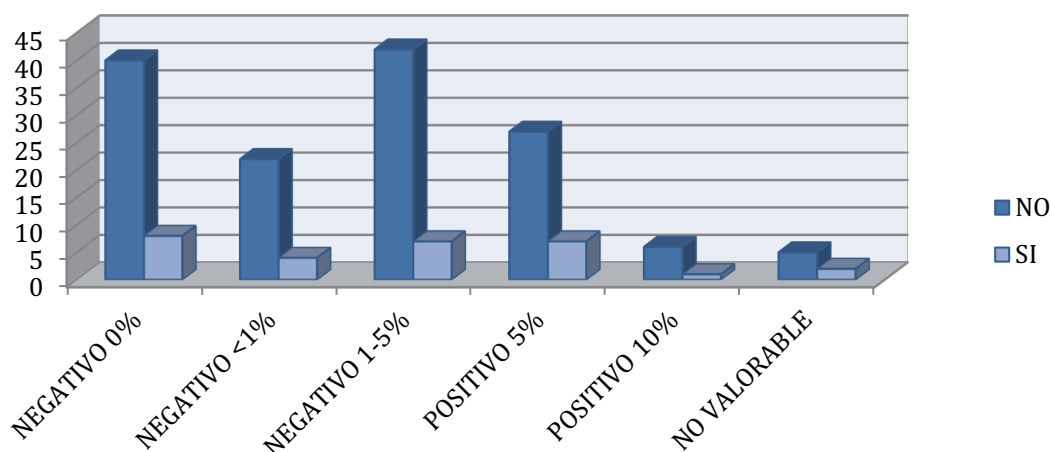
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables patrón histológico y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con carcinoma no papilar puro y los pacientes con carcinoma papilar puro. La odds ratio ha sido de 0,61 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.13. Presencia de Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS)

Se dividieron a los pacientes en los que no presentaban CIS y los que si presentaban CIS en la biopsia diagnóstica.

Tabla 121. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y CIS.

CIS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	104 (84,6%)	33 (80,5%)	5 (71,4%)	142 (83%)
SI	19 (15,4%)	8 (19,5%)	2 (28,6%)	29 (17%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 21. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y CIS.

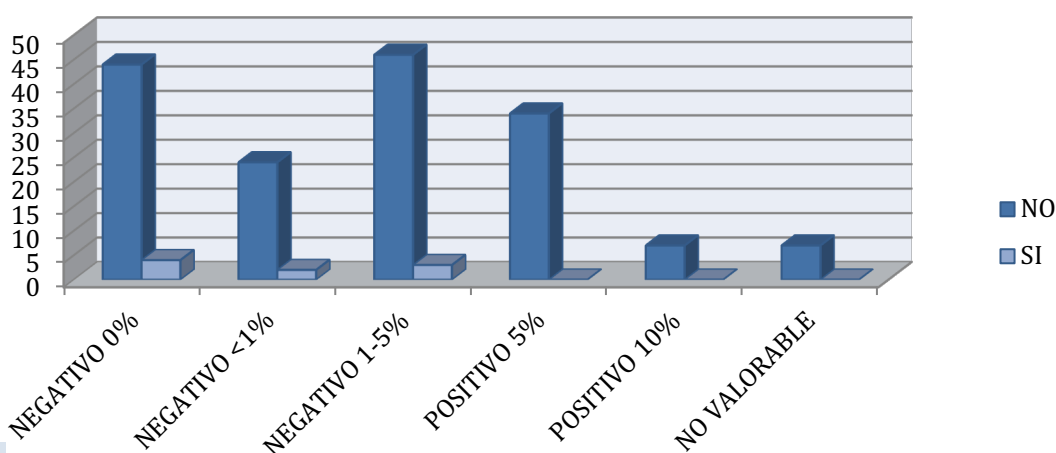
La relación entre la variable CIS y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,33 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que presentaban invasión tumoral linfovascular y aquellos que no la tenían en la biopsia diagnóstica.

Tabla 122. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e invasión linfovascular.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	114 (92,7%)	41 (100%)	7 (100%)	162 (94,7%)
SI	9 (7,3%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 22. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e invasión linfovascular.

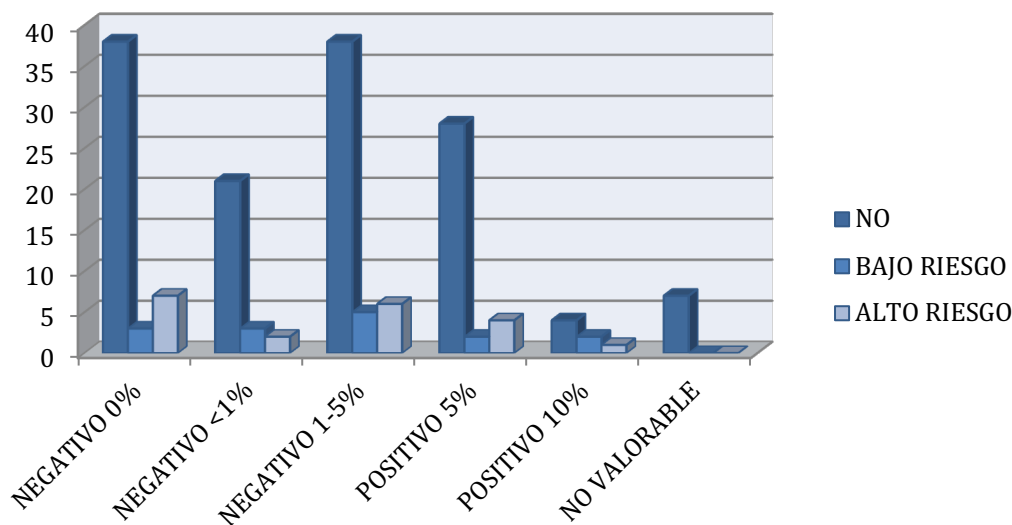
La relación entre la variable invasión linfovascular y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,00 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.15 Variante histológica de los carcinomas uroteliales

Se dividieron a los pacientes en tres grandes grupos según el riesgo de progresión de las variables que presentaban. No variante, tumores constituidos por componente urotelial puro sin otra diferenciación histológica; bajo riesgo, variantes histológicas de bajo riesgo de progresión; y alto riesgo, variantes histológicas con mayor riesgo de progresión (micropapilar, sarcomatoide, en nidos y de células pequeñas).

Tabla 123. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y variante histológica.

VARIANTE	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	97 (78,9%)	32 (78%)	7 (100%)	136 (79,5%)
BAJO GRADO	11 (8,9%)	4 (9,8%)	0 (0%)	15 (8,8%)
ALTO GRADO	15 (12,2%)	5 (12,2%)	0 (0%)	20 (11,7%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 23. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y variante histológica.

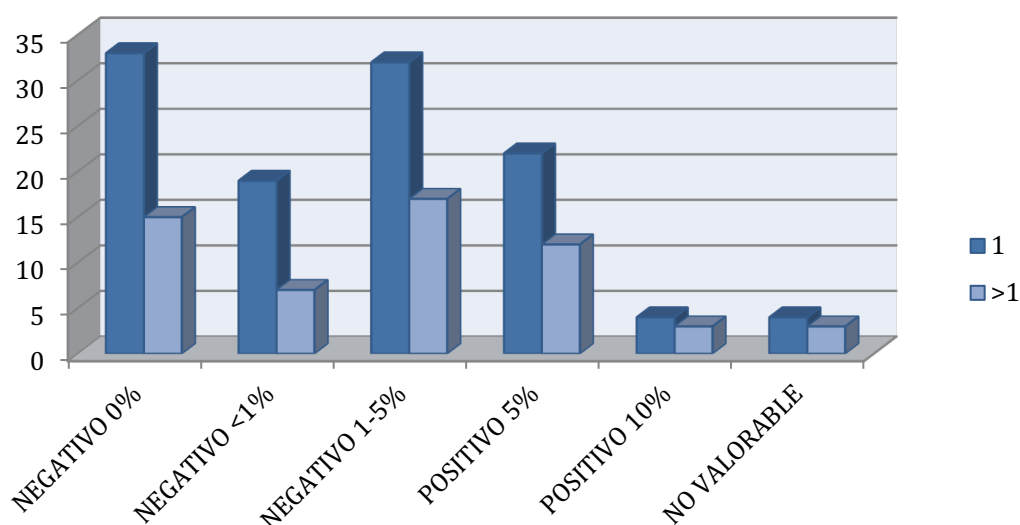
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables variante histológica y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que presentan una variante de bajo riesgo o sin ella y los pacientes con variante de alto riesgo. La odds ratio ha sido de 1,00 por lo que no hay una asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según el número de tumores que se visualizaron en la cistoscopia diagnóstica, siendo 1 cuando se identificó una sola lesión y más de 1 cuando había varias lesiones.

Tabla 124. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y número de tumores.

NÚMERO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1	84 (68,3%)	26 (63,4%)	4 (57,1%)	114 (66,7%)
> 1	39 (31,7%)	15 (36,6%)	3 (42,9%)	57 (33,3%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 24. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y número de tumores.

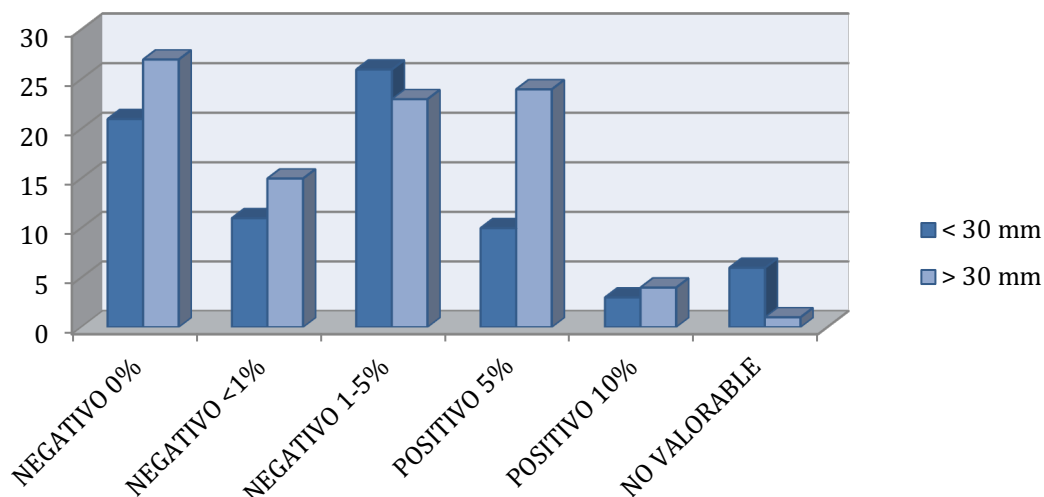
La relación entre la variable número de tumores y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,24 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.17. Tamaño de las lesiones

Se clasificaron los pacientes en dos grupos según las dimensiones que presentaban los tumores durante la evaluación cistoscópica. Los tumores que medían <30 mm y los que medían 30 mm o más otro grupo, estos últimos presentan un pronóstico peor.

Tabla 125. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tamaño de las lesiones.

TAMAÑO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 30 mm	58 (47,2%)	13 (31,7%)	6 (85,7%)	77 (45%)
≥ 30 mm	65 (52,8%)	28 (68,3%)	1 (14,3%)	94 (55%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 25. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tamaño de las lesiones.

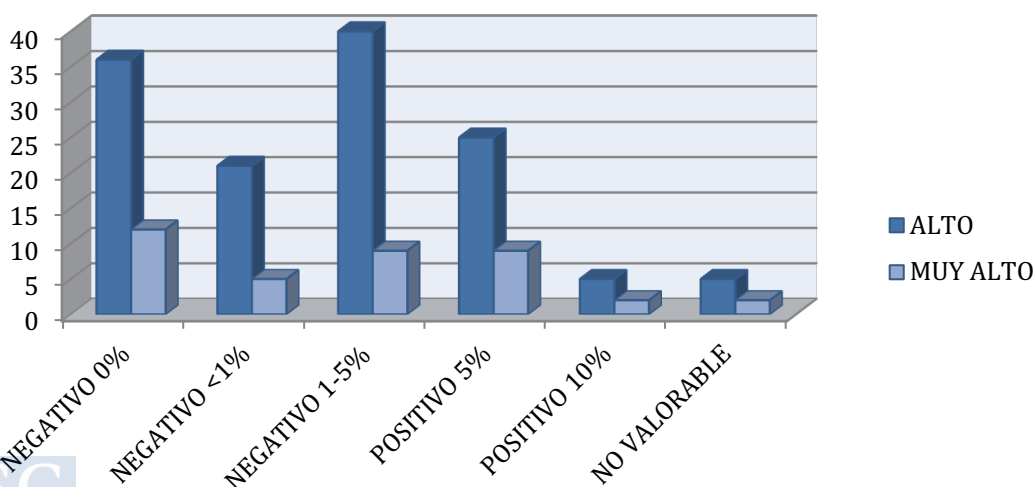
La relación entre la variable tamaño de tumores y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,92 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004

Se dividen a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 126. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.

RIESGO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	97 (78,9%)	30 (73,2%)	5 (71,4%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	26 (21,1%)	11 (26,8%)	2 (28,6%)	39 (22,8%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 26. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.

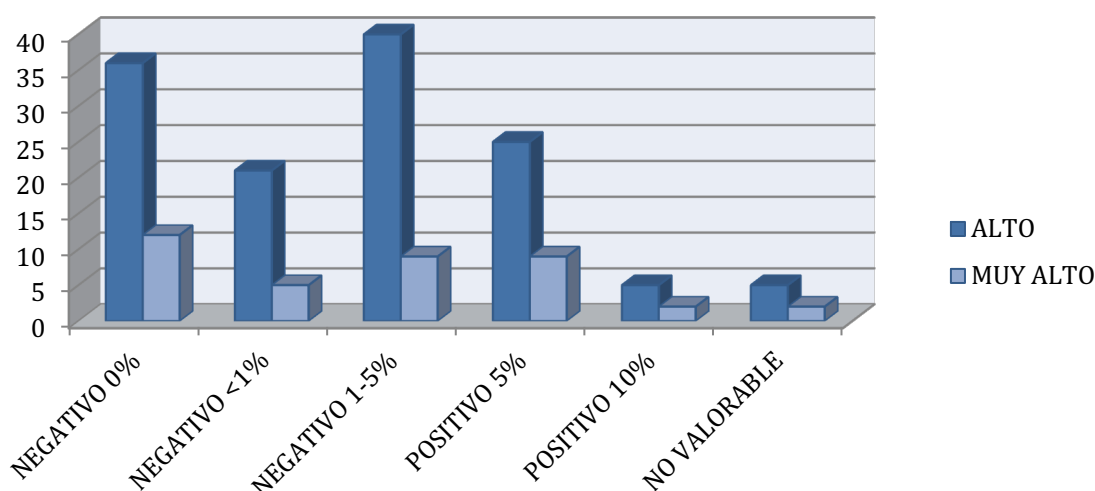
La relación entre la variable riesgo de progresión y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,37 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.19. Riesgo de progresión según los criterios de 1973

Se dividen a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 127. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.

RIESGO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	97 (78,9%)	30 (73,2%)	5 (71,4%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	26 (21,1%)	11 (26,8%)	2 (28,6%)	39 (22,8%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 27. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.

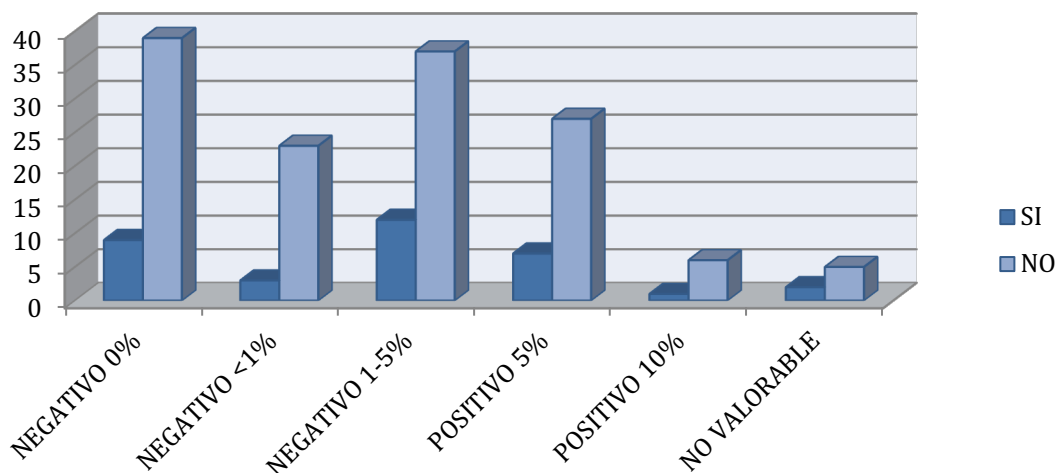
La relación entre la variable riesgo de progresión y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,37 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.20 R-RTU a los 3 meses

Se dividieron los pacientes en dos grupos según realización o no de R-RTU a los 3 meses del diagnóstico inicial, siendo un grupo los que si se les realizó la RTU y otro grupo los que no se les realizó la RTU.

Tabla 128. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y R-RTU a los 3 meses.

R-RTU	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
SI	24 (19,5%)	8 (19,5%)	2 (28,6%)	34 (19,9%)
NO	99 (80,5%)	33 (80,5%)	5 (71,4%)	137 (80,1%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 28. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y R-RTU a los 3 meses.

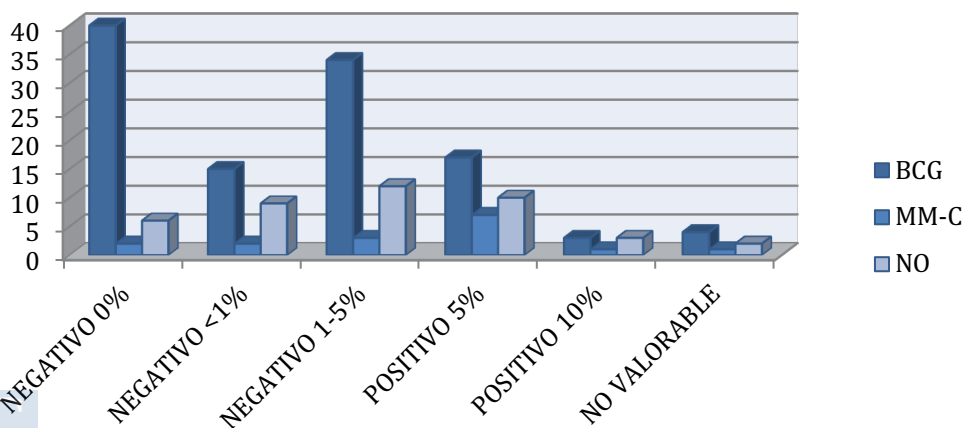
La relación entre la variable R-RTU y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,00 por lo que no hay una asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.21. Tratamiento recibido por los pacientes

Se dividieron los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido. Los tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), los tratados con Mitomicina-C (MMC), y los que no han recibido ningún tratamiento por pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Tabla 129. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tratamiento recibido.

TRATAMIENTO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
BCG	89 (72,4%)	20 (48,8%)	4 (57,1%)	113 (66,1%)
MMC	7 (5,7%)	8 (19,5%)	1 (14,3%)	16 (9,3%)
NO	27 (21,9%)	13 (31,7%)	2 (28,6%)	42 (24,6%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 29. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tratamiento recibido.

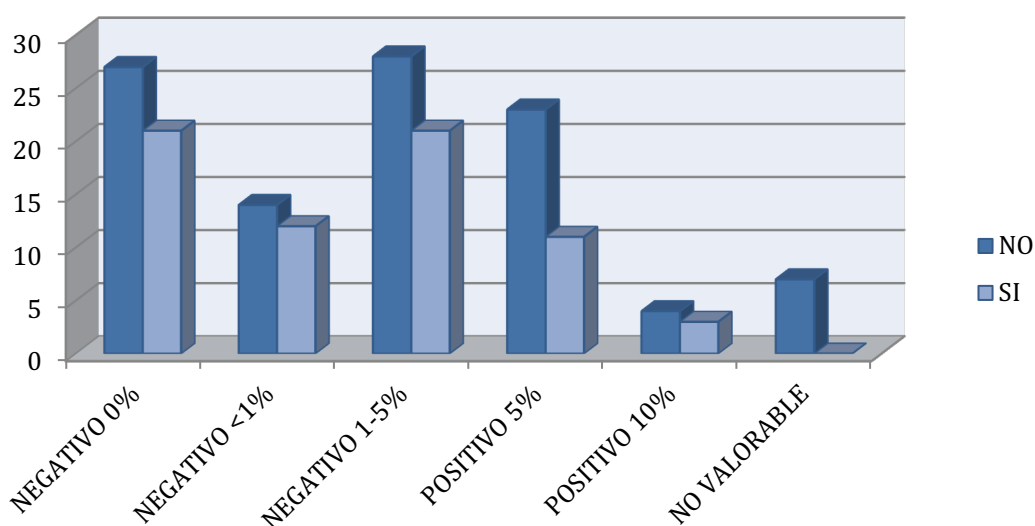
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables tratamiento recibido y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han recibido tratamiento y los que no. La odds ratio ha sido de 1,65 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.22. Recidiva de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si presentaron o no recidiva. La recidiva se consideró como un nuevo episodio de tumor sin importar su grado o su estadio.

Tabla 130. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y recidiva de los pacientes.

RECIDIVA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	69 (56,1%)	27 (65,9%)	7 (100%)	103 (60,2%)
SI	54 (43,9%)	14 (34,1%)	0 (0%)	68 (39,8%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 30. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y recidiva de los pacientes.

La relación entre la variable recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,66 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.23. Tiempo de recidiva

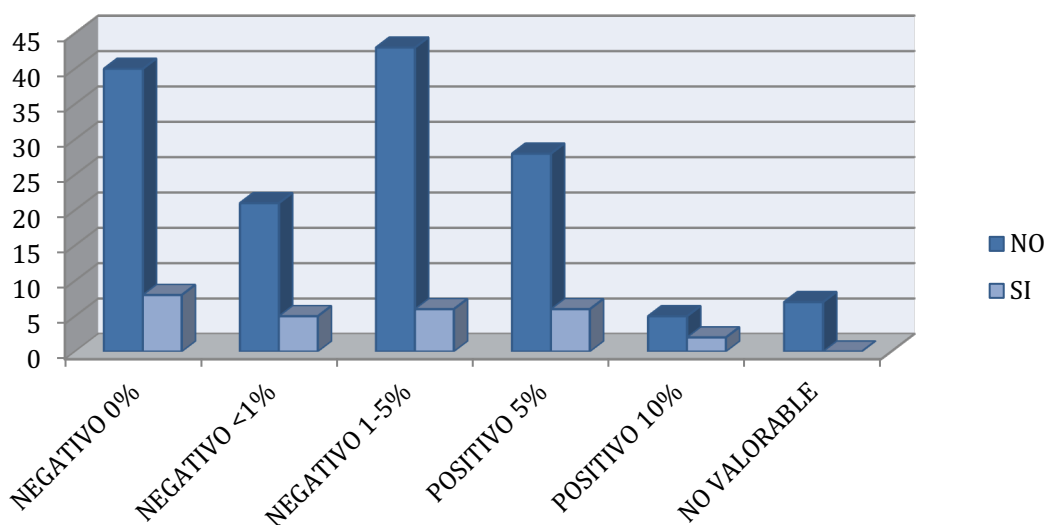
De los 68 pacientes que recidivaron, el que obtuvo un tiempo menor, fue a los 4 meses y estaba clasificado como expresión de PD-L1 positiva 5%. El que tardó más en recidivar, a los 105 meses estaba clasificado como expresión de PD-L1 negativo 1-5%.

6.5.24. Progresión de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que progresaron y los que no progresaron. Se define progresión como la evolución de los tumores a T2 o superior o ganglios positivos (N+) o metástasis (M+), tanto clínico como patológico.

Tabla 131. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y progresión de los pacientes.

PROGRESIÓN	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	104 (84,6%)	33 (80,5%)	7 (100%)	144 (84,2%)
SI	19 (15,4%)	8 (19,5%)	0 (0%)	27 (15,8%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 31. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y progresión de los pacientes.

La relación entre la variable progresión y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,33 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.25. Tiempo de progresión

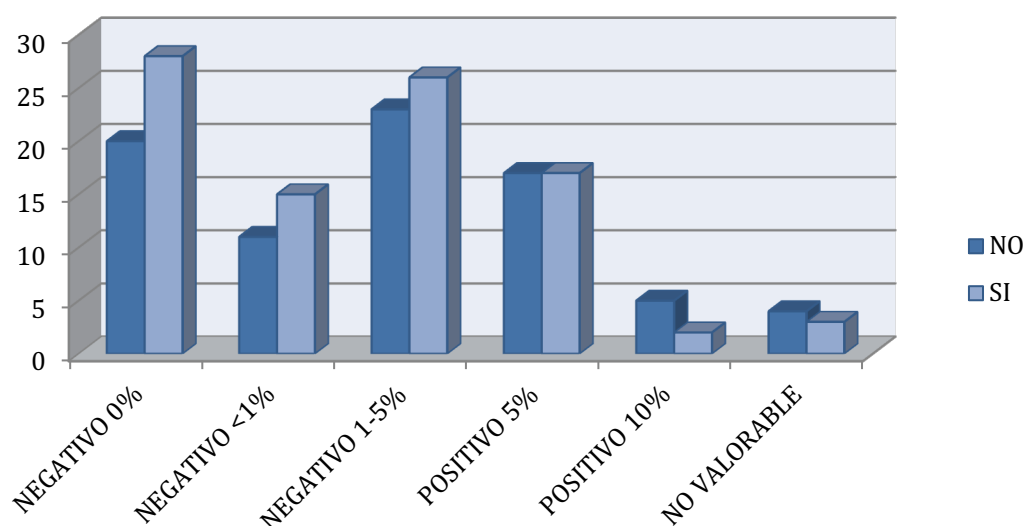
De los 27 pacientes que progresaron el que lo hizo más rápido, a los 5 meses, presentaba una expresión de PD-L1 positivo (5%). El que tardó más en progresar, a los 95 meses, presentó una expresión de PD-L1 negativo (0%).

6.5.26. Éxitus

Se clasificaron los pacientes en dos grupos, los que fallecen y los que no.

Tabla 132. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y éxito.

ÉXITUS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	54 (43,9%)	22 (53,7%)	4 (57,1%)	80 (46,8%)
SI	69 (56,1%)	19 (46,3%)	3 (42,9%)	91 (53,2%)
TOTAL	123	41	7	171



Gráfica 32. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y éxito.

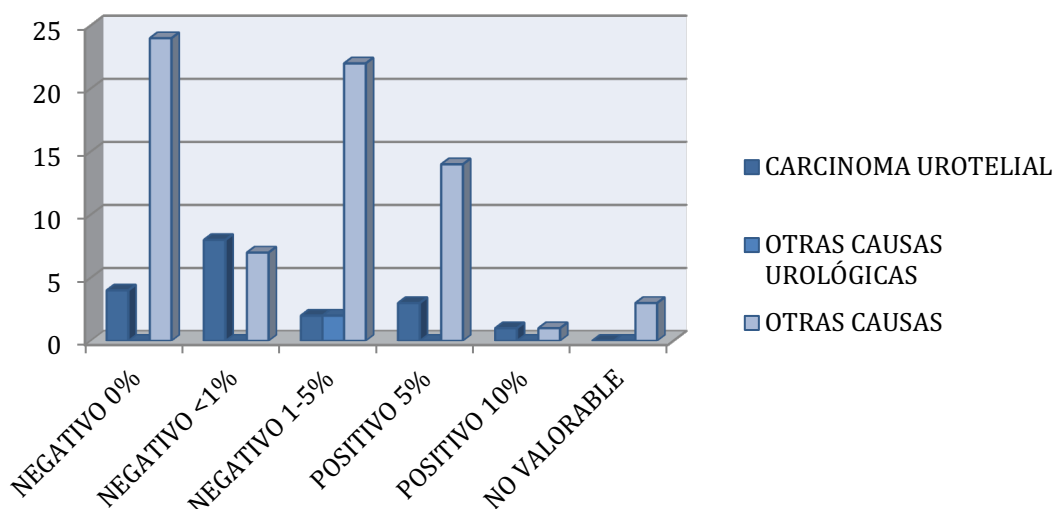
La relación entre la variable éxito y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,68 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.27. Causas del éxito

Se clasificaron los pacientes en tres grupos, los pacientes muertos por carcinoma urotelial de vejiga, los pacientes fallecidos por otras causas urológicas (tumores renales, tumores prostáticos, etc.), los fallecidos por otras causas (otro tumor en otra localización anatómica, IAM, ACV, infecciones, etc.)

Tabla 133. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y causas del éxito.

CAUSAS DEL ÉXITUS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	14 (20,3%)	4 (21%)	0 (0%)	18 (19,8%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	2 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	53 (76,8%)	15 (79%)	3 (100%)	71 (78%)
TOTAL	69	19	3	91



Gráfica 33. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y causas del éxito.

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables causa del éxito y la expresión de PD-L1 determinado con SP142 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han fallecido por carcinoma urotelial y los pacientes que han fallecido por otras causas. La odds ratio ha sido de 0,95 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.5.28. Tiempo de seguimiento

Se define seguimiento como el tiempo en meses hasta la progresión clínica o patológica, cistectomía o muerte. El tiempo mínimo de seguimiento fue de menos de un mes, en un paciente cuya expresión de PD-L1 fue negativa de < 1% y el otro paciente fue positiva del 5%. El tiempo máximo de seguimiento fue de 217 meses y la expresión de PD-L1 fue negativa del 1-5%.

6.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON EL GRUPO DE EXPRESIÓN DE PD-L1 SP263

6.6.1. Fumadores

Para el estudio de los fumadores se clasificaron los pacientes en grupos, los no fumadores, los fumadores o exfumadores de <10 años y los exfumadores de más de 10 años. Hay datos de 149 pacientes (87,1%) de la muestra, de 22 pacientes (12,9%) este dato no está reflejado en su historia clínica.

Tabla 134. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y fumar.

FUMADOR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO FUMADOR	12 (17,9%)	18 (22,8%)	0 (0%)	30 (20,1%)
FUMADOR EXFUMADOR < 10 AÑOS	32 (47,8%)	41 (51,9%)	3 (100%)	76 (51%)
EXFUMADOR ≥ 10 AÑOS	23 (34,3%)	20 (25,3%)	0 (0%)	43 (28,9%)
TOTAL	67	79	3	149

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables fumar y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han fumado y los pacientes que no han fumado nunca. La odds ratio ha sido de 0,74 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.2. Índice de masa corporal (IMC)

Para el estudio del IMC se han clasificados los pacientes en cuatro grupos: IMC <18,5; IMC entre 18,5 y 24,9; IMC entre 25 y 29,9 e IMC >30. Hay datos de 134 pacientes (78,4%), en 37 pacientes (21,6%) este dato no se encuentra reflejado en su historia clínica.

Tabla 135. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 e IMC.

IMC	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 18,5	1 (1,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	18 (30%)	16 (22,5%)	1 (33,3%)	35 (26,1%)
25-29,9	24 (40%)	30 (42,3%)	2 (66,7%)	56 (41,8%)
>30	17 (28,3%)	24 (33,8%)	0 (0%)	41 (30,6%)
TOTAL	60	71	3	134

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables IMC y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes normopeso (IMC<25) y los pacientes obesos (IMC≥25). La odds ratio ha sido de 1,47 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.3. Escala de Charlson

Para el estudio de la Escala de Charlson se han clasificado los pacientes en 2 grupos: Charlson de 1 a 4 y Charlson de 5 o más.

Tabla 136. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y escala de Charlson.

CHARLSON	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1 a 4	21 (26,6%)	16 (18,2%)	0 (0%)	37 (21,6%)
5 o más	58 (73,4%)	72 (81,8%)	4 (100%)	134 (78,4%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable escala de Charlson y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,63 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.4. Escala de riesgo anestésico ASA

Para el estudio de la Escala de riesgo anestésico ASA se han clasificado a los pacientes en 2 grupos: ASA 1 y 2; ASA 3 y 4. Hay datos de 163 pacientes (95,3%), ocho pacientes (4,7%) no están reflejados estos datos en su historia clínica.

Tabla 137. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y escala de riesgo anestésico.

ASA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1 y 2	37 (48,7%)	31 (37,3%)	1 (25%)	69 (42,3%)
3 y 4	39 (51,3%)	52 (62,7%)	3 (75%)	94 (57,7%)
TOTAL	76	83	4	163

La relación entre la variable escala de riesgo anestésico ASA y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la media estadística odds ratio ha sido de 1,59 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)

Para el estudio de la relación Neutrófilo-Linfocito (NLR) se dividieron a los pacientes en 2 grupos cuando la ratio es menor a 3 y los pacientes con ratio mayor a 3.

Tabla 138. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y NLR.

NLR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 3	65 (82,3%)	75 (85,2%)	2 (50%)	142 (83%)
≥ 3	14 (17,7%)	13 (14,8%)	2 (50%)	29 (17%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable NLR y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,80 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico

Se han dividido los pacientes en cuatro grandes grupos: los que debutaron con hematuria, los que presentaron síntomas miccionales, los que fue un hallazgo incidental y los que fue un hallazgo por control de otras patologías urológicas.

Tabla 139. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y clínica.

CLÍNICA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
HEMATURIA	67 (84,8%)	75 (85,2%)	2 (50%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	4 (5,1%)	4 (4,5%)	2 (50%)	10 (5,9%)
INCIDENTAL	6 (7,6%)	7 (8%)	0 (0%)	13 (7,6%)
CONTROL	2 (2,5%)	2 (2,3%)	0 (0%)	4 (2,3%)
TOTAL	79	88	4	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clínica y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han presentado hematuria y los que no. La odds ratio ha sido de 0,97 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.7. Hidronefrosis

Se han dividido los pacientes en dos grupos, los que presentan hidronefrosis y los que no.

Tabla 140. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 e hidronefrosis.

HIDRONEFROSIS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	75 (94,9%)	78 (88,6%)	4 (100%)	157 (91,8%)
SI	4 (5,1%)	10 (11,4%)	0 (0%)	14 (8,2%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable hidronefrosis y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 2,40 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización

Se han dividido a los pacientes en dos grandes grupos: Primario, aquellos en los que el diagnóstico ha sido su primera vez recidiva aquellos que presentaban un tumor urotelial en otra localización de las vías urinarias excepto la vejiga.

Tabla 141. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y la localización al diagnóstico.

LOCALIZACIÓN	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
PRIMARIO	75 (94,9%)	84 (95,5%)	3 (75%)	162 (94,7%)
RECIDIVA	4 (5,1%)	4 (4,5%)	1 (25%)	9 (5,3%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable primer diagnóstico y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,89 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)

Se han dividido los pacientes en tres grupos en función de la zona de invasión en la lámina propia de la vejiga: T1a cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa; T1b cuando el tumor invade la muscular de la mucosa; T1c cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Tabla 142. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y subclasificación T1.

SUBCLASIFICACIÓN T1	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
T1a	52 (65,8%)	48 (54,5%)	3 (75%)	103 (60,2%)
T1b	11 (13,9%)	18 (20,5%)	1 (25%)	30 (17,6%)
T1c	16 (20,3%)	22 (25%)	0 (0%)	38 (22,2%)
TOTAL	79	88	4	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables subclasificación T1 y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los

pacientes en dos grandes grupos, los pacientes T1a (tumor que llega hasta la muscular de la mucosa) y los no T1a (tumor que sobrepasa la muscular de la mucosa). La odds ratio ha sido de 1,60 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS

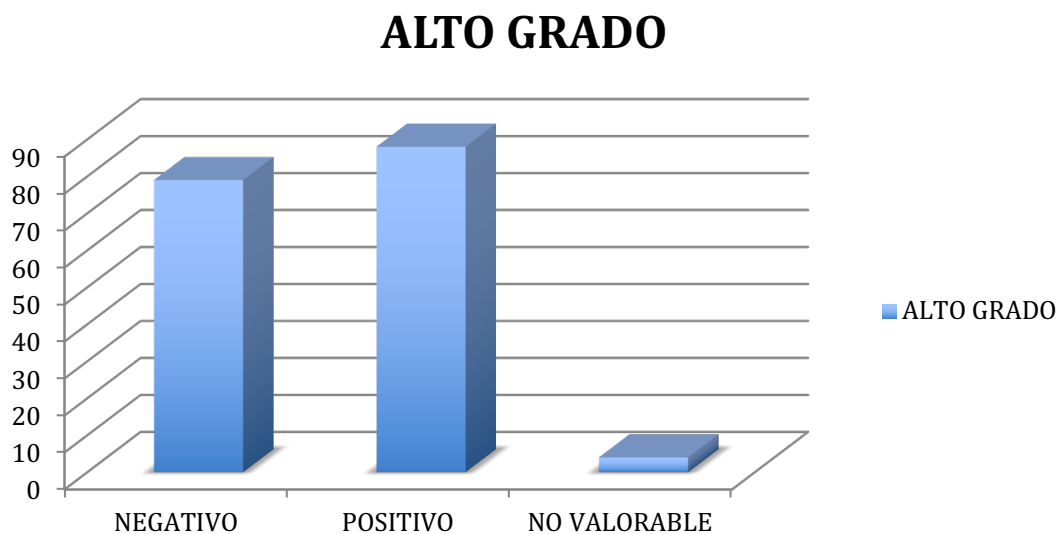
Se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos G2 alto grado y G3 alto grado.

Tabla 143. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y grado histológico.

GRADO HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
G2 ALTO GRADO	6 (7,6%)	7 (8%)	0 (0%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	73 (92,4%)	81 (92%)	4 (100%)	158 (92,4%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable grado histológico y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,95 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.11. Grado histológico de la clasificación de 2004-2016 de la OMS



Gráfica 34. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y el grado histológico en función de la clasificación 2004-2016 de la OMS.

6.6.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales

Se clasificaron los pacientes en tres grupos: sólido, cuando el tumor presentaba morfología compacta o sólida; papilar, cuando el tumor presentaba características papilares o predominio invertido papilar; y sólido-papilar con mezcla de ambas características.

Tabla 144. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y patrón histológico.

PATRÓN HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
SÓLIDO	6 (7,6%)	16 (18,2%)	2 (50%)	24 (14%)
PAPILAR	64 (81%)	63 (71,6%)	2 (50%)	129 (75,5%)
SÓLIDO-PAPILAR	9 (11,4%)	9 (10,2%)	0 (0%)	18 (10,5%)
TOTAL	79	88	4	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables patrón histológico y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que no muestran patrón papilar puro y los que sí. La odds ratio ha sido de 0,59 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.13. Presencia de Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS)

Se dividieron a los pacientes en los que no presentaban CIS y los que si presentaban CIS en la biopsia diagnóstica.

Tabla 145. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y CIS.

CIS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	67 (84,8%)	73 (83%)	2 (50%)	142 (83%)
SI	12 (15,2%)	15 (17%)	2 (50%)	29 (17%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable CIS y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,15 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que presentaban invasión tumoral linfovascular y aquellos que no la tenían en la biopsia diagnóstica.

Tabla 146. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 e invasión linfovascular.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	75 (94,9%)	83 (94,3%)	4 (100%)	162 (94,7%)
SI	4 (5,1%)	5 (5,7%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable invasión linfovascular y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,13 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales

Se dividieron a los pacientes en tres grandes grupos según el riesgo de progresión de las variables que presentaban. No variante, tumores constituidos por componente urotelial puro sin otra diferenciación histológica; bajo riesgo, variantes histológicas de bajo riesgo de progresión; alto riesgo, variables histológicas con mayor riesgo de progresión (micropapilar, sarcomatoide, en nidos y de células pequeñas).

Tabla 147. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y variante histológica.

VARIANTE	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	64 (81%)	68 (77,3%)	4 (100%)	136 (79,5%)
BAJO RIESGO	7 (8,9%)	8 (9,1%)	0 (0%)	15 (8,8%)
ALTO RIESGO	8 (10,1%)	12 (13,6%)	0 (0%)	20 (11,7%)
TOTAL	79	88	4	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables variante histológica y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con variantes de bajo riesgo o sin ella y los pacientes con variantes de alto riesgo. La odds ratio ha sido de 1,40 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según el número de tumores que se visualizaron en la cistoscopia diagnóstica, siendo 1 cuando se identificó una sola lesión y más de 1 cuando había varias lesiones.

Tabla 148. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y número de tumores.

NÚMERO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1	56 (70,9%)	55 (62,5%)	3 (75%)	114 (66,7%)
> 1	23 (29,1%)	33 (37,5%)	1 (25%)	57 (33,3%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable número de tumores y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,46 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.17. Tamaño de las lesiones

Se clasificaron los pacientes en dos grupos según las dimensiones que presentaban los tumores durante la evaluación cistoscópica. Los tumores que medían <30 mm y los que medían 30 mm o más otro grupo, estos últimos presentan un pronóstico peor.

Tabla 149. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y tamaño de las lesiones.

TAMAÑO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 30 mm	32 (40,5%)	42 (47,7%)	3 (75%)	77 (45%)
≥ 30 mm	47 (59,5%)	46 (52,3%)	1 (25%)	94 (55%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable tamaño de las lesiones y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,75 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004

Se dividen a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 150. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y riesgo de progresión.

RIESGO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	62 (78,5%)	68 (77,3%)	2 (50%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	17 (21,5%)	20 (22,7%)	2 (50%)	39 (22,8%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable riesgo de progresión y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,07 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.19. Riesgo de progresión según los criterios del 1973

Se dividen a los pacientes en dos grupos, los de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 151. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y riesgo de progresión.

RIESGO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	62 (78,5%)	68 (77,3%)	2 (50%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	17 (21,5%)	20 (22,7%)	2 (50%)	39 (22,8%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable riesgo de progresión y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,07 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.20. R-RTU a los 3 meses

Se dividieron los pacientes en dos grupos según realización o no de R-RTU a los 3 meses del diagnóstico inicial, siendo un grupo los que si se les realizó la RTU y otro grupo los que no se les realizó la RTU.

Tabla 152. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y R-RTU a los 3 meses.

R-RTU	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
SI	13 (16,5%)	20 (22,7%)	1 (25%)	34 (19,9%)
NO	66 (83,5%)	68 (77,3%)	3 (75%)	137 (80,1%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable R-RTU a los 3 meses y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,67 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.21. Tratamiento recibido por los pacientes

Se dividieron los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido. Los tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), los tratados con Mitomicina-C (MM-C), y los que no han recibido ningún tratamiento por pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Tabla 153. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y tratamiento recibido.

TRATAMIENTO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
BCG	54 (68,4%)	58 (65,9%)	1 (25%)	113 (66,1%)
MMC	8 (10,1%)	7 (8%)	1 (25%)	16 (9,4%)
NO	17 (21,5%)	23 (26,1%)	2 (50%)	42 (24,5%)
TOTAL	79	88	4	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables tratamiento recibido y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han recibido tratamiento y los pacientes que no. La odds ratio ha sido de 1,29 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.22. Recidiva de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si presentaron o no recidiva. La recidiva se consideró como un nuevo episodio de tumor sin importar su grado o su estadio.

Tabla 154. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y recidiva de los pacientes.

RECIDIVA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	42 (53,2%)	57 (64,8%)	4 (100%)	103 (60,2%)
SI	37 (46,8%)	31 (35,2%)	0 (0%)	68 (39,8%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,62 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.23. Tiempo de recidiva

De los 68 pacientes que recidivaron el primero lo hizo a los 4 meses y su expresión de PD-L1 fue positiva, mientras que el que tardó más en recidivar fue a los 105 meses y también su expresión de PD-L1 fue positiva.

6.6.24. Progresión de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que progresaron y los que no progresaron. Se define progresión como la evolución de los tumores a T2 o superior o ganglios positivos (N+) o metástasis (M+), tanto clínico como patológico.

Tabla 155. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y progresión de los pacientes.

PROGRESIÓN	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	66 (83,5%)	74 (84,1%)	4 (100%)	144 (84,2%)
SI	13 (16,5%)	14 (15,9%)	0 (0%)	27 (15,8%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable progresión y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,96 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.25. Tiempo de progresión

De los 27 pacientes que han progresado, el tiempo mínimo de progresión fue a los 5 meses y presentaba expresión de PD-L1, mientras que el tiempo máximo de progresión fue a los 95 meses y la expresión de PD-L1 fue negativa.

6.6.26. Éxito

Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, los que fallecen y los que no.

Tabla 156. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y éxito.

ÉXITUS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	37 (46,8%)	42 (47,7%)	1 (25%)	80 (46,8%)
SI	42 (53,2%)	46 (52,3%)	3 (75%)	91 (53,2%)
TOTAL	79	88	4	171

La relación entre la variable éxito y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,96 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.27. Causas del éxito

Se clasificaron a los pacientes en tres grupos, los pacientes muertos por carcinoma urotelial de vejiga, los pacientes fallecidos por otras causas urológicas (tumores renales, tumores prostáticos etc.), los fallecidos por otras causas (otro tumor en otra localización anatómica, IAM, ACV, infecciones... etc.)

Tabla 157. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y causas del éxito.

CAUSAS DEL ÉXITOS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	12 (28,6%)	6 (13%)	0 (0%)	18 (19,8%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	1 (2,4%)	1 (2,2%)	0 (0%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	29 (69%)	39 (84,8%)	3 (100%)	71 (78%)
TOTAL	42	46	3	91

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables causas del éxito y la expresión de PD-L1 determinado con SP263 (positivo y negativo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes que han fallecido por causa del carcinoma urotelial y los pacientes que han fallecido por otras causas. La odds ratio ha sido de 2,67 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.6.28. Tiempo de seguimiento

Se define seguimiento como el tiempo en meses hasta la progresión clínica o patológica, cistectomía o muerte. El tiempo mínimo de seguimiento fue menor a 1 mes en dos pacientes: uno presentaba expresión de PD-L1 positivo y el otro, negativo. Mientras que el tiempo máximo de seguimiento fue de 217 meses en un paciente que presentaba expresión de PD-L1 positivo.

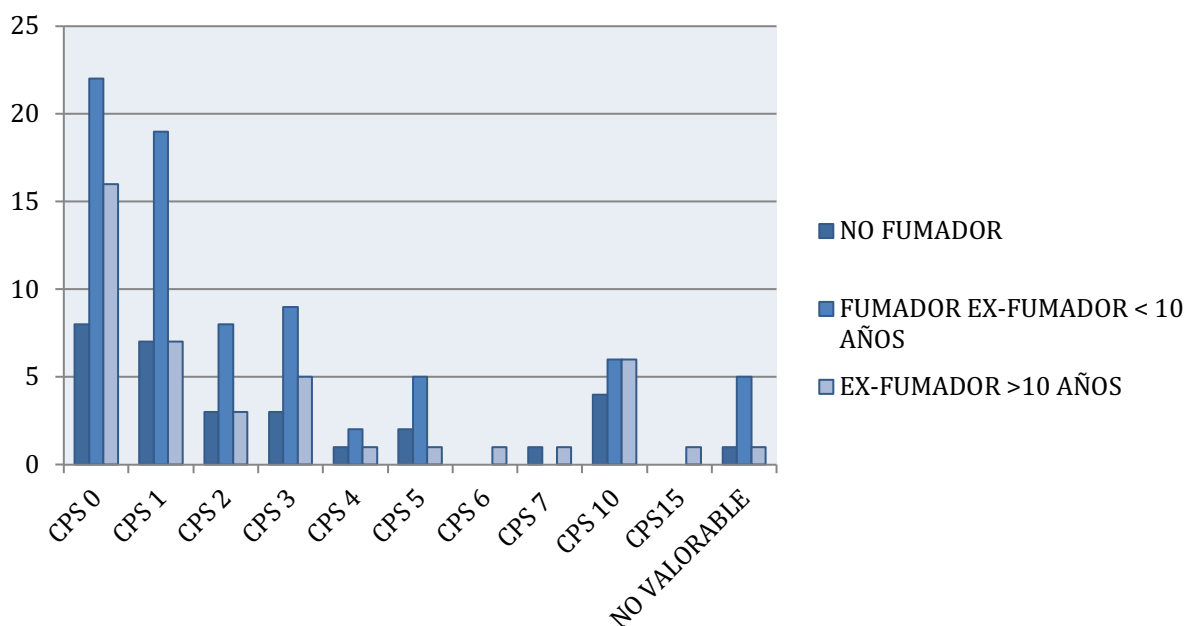
6.7. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES Y SU RELACIÓN CON EL GRUPO DE EXPRESIÓN DE PD-L1 22C3

6.7.1. Fumadores

Para el estudio de los fumadores se clasificaron los pacientes en grupos, los no fumadores, los fumadores o exfumadores de <10 años y los exfumadores de más de 10 años. Hay datos de 149 pacientes (87,1%) de la muestra, de 22 pacientes (12,9%) este dato no está reflejado en su historia clínica.

Tabla 158. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y fumar.

FUMADOR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO FUMADOR	25 (20%)	4 (23,5%)	1 (14,3%)	30 (20,1%)
FUMADOR EXFUMADOR < 10 AÑOS	65 (52%)	6 (35,3%)	5 (71,4%)	76 (51%)
EXFUMADOR ≥ 10 AÑOS	35 (28%)	7 (41,2%)	1 (14,3%)	43 (28,9%)
TOTAL	125	17	7	149



Gráfica 35. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y fumar.

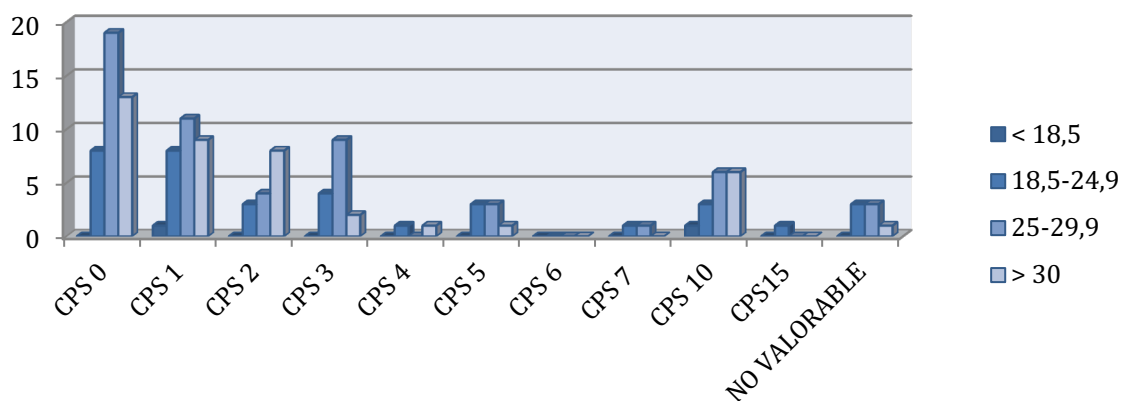
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables fumar y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los no fumadores y los que han fumado alguna vez. La odds ratio ha sido de 0,81 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.2. Índice de masa corporal (IMC)

Para el estudio del IMC se han clasificados los pacientes en cuatro grupos: IMC <18,5; IMC entre 18,5 y 24,9; IMC entre 25 y 29,9 e IMC >30. Hay datos de 134 pacientes (78,4%), en 37 pacientes (21,6%) este dato no se encuentra reflejado en su historia clínica.

Tabla 159. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e IMC.

IMC	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 18,5	1 (0,9%)	1 (5,9%)	0 (0%)	2 (1,5%)
18,5-24,9	28 (25,4%)	4 (23,5%)	3 (42,9%)	35 (26,1%)
25-29,9	47 (42,7%)	6 (35,3%)	3 (42,9%)	56 (41,8%)
> 30	34 (30,9%)	6 (35,3%)	1 (14,3%)	41 (30,6%)
TOTAL	110	17	7	134



Gráfica 36. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e IMC.

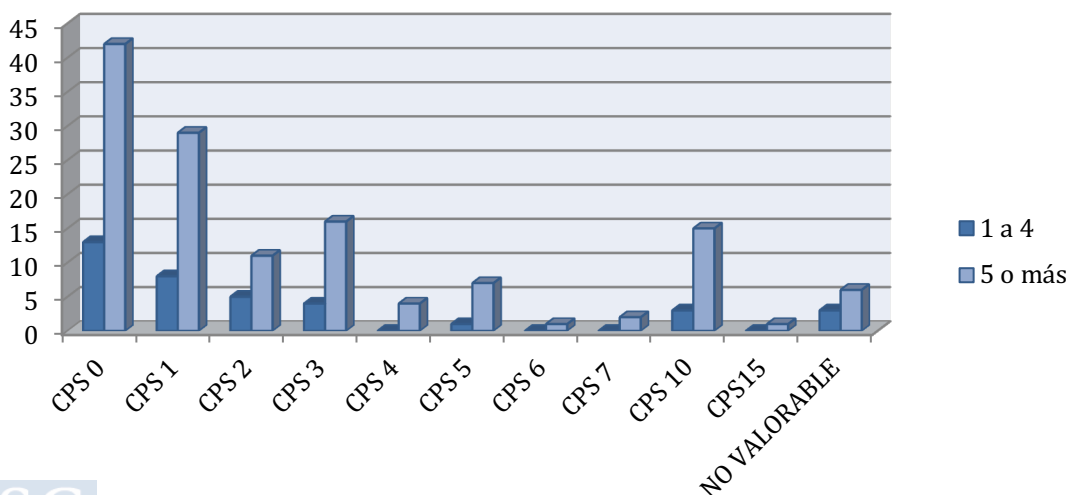
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables IMC y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los normopeso (IMC<25) y los obesos (IMC≥25). La odds ratio ha sido de 0,86 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.3. Escala de Charlson

Para el estudio de la Escala de Charlson se han clasificado los pacientes en 2 grupos: Charlson de 1 a 4 y Charlson de 5 o más.

Tabla 160. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de Charlson.

CHARLSON	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1 a 4	31 (21,7%)	3 (15,8%)	3 (33,3%)	37 (21,6%)
5 o más	112 (78,3%)	16 (84,2%)	6 (66,7%)	134 (78,4%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 37. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de Charlson.

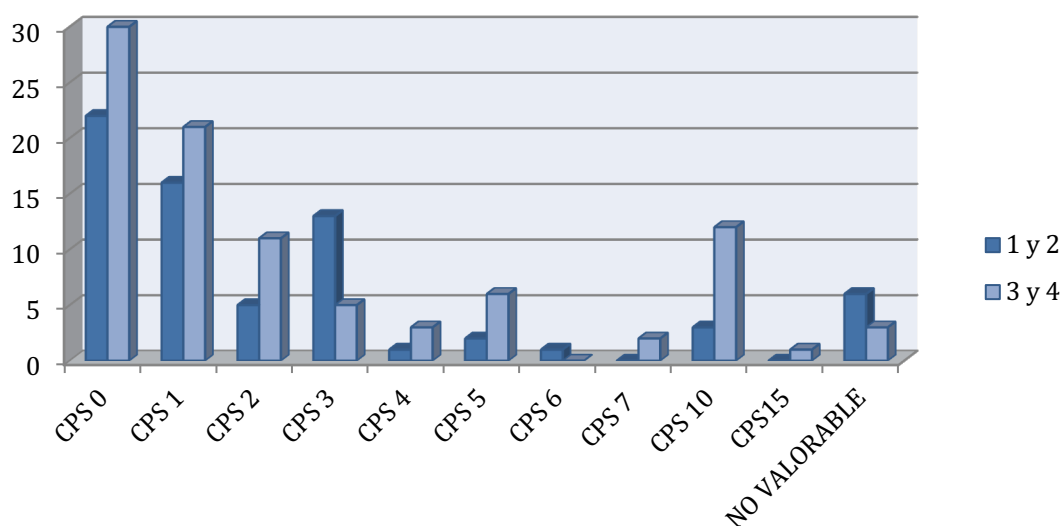
La relación entre la variable escala de Charlson y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (negativo y positivo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,48 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.4. Escala de riesgo anestésico ASA

Para el estudio de la Escala de riesgo anestésico ASA se han clasificado a los pacientes en 2 grupos: ASA 1 y 2; ASA 3 y 4. Hay datos de 163 pacientes (95,3%), ocho pacientes (4,7%) no están reflejados estos datos en su historia clínica.

Tabla 161. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de riesgo anestésico.

ASA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1 y 2	60 (43,5%)	3 (18,7%)	6 (66,7%)	69 (42,3%)
3 y 4	78 (56,5%)	13 (81,3%)	3 (33,3%)	94 (57,7%)
TOTAL	138	16	9	163



Gráfica 38. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de riesgo anestésico.

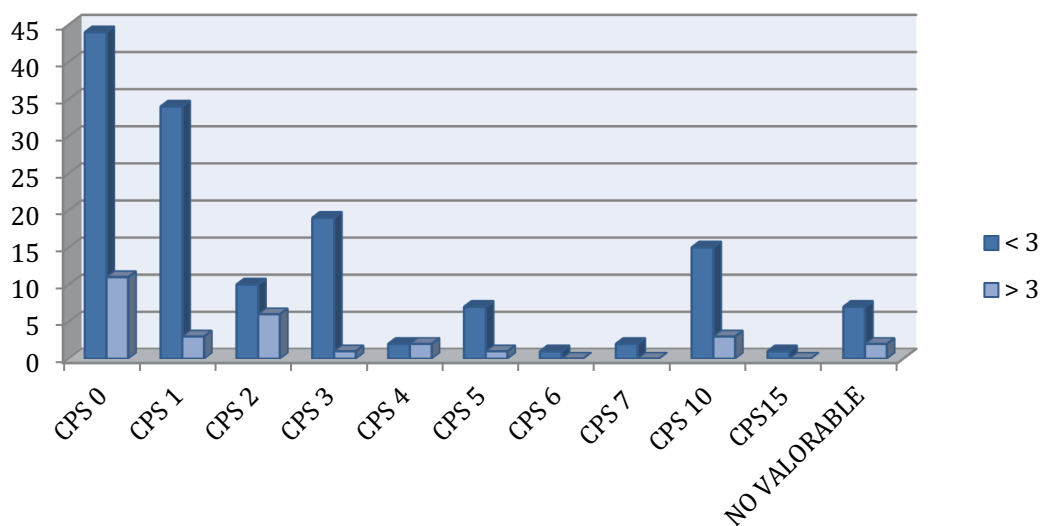
La relación entre la variable escala anestésica ASA y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (negativa y positiva) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 3,33 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.5. Relación Neutrófilo-Linfocito (NLR)

Para el estudio de la relación Neutrófilo-Linfocito (NLR) se dividieron a los pacientes en 2 grupos cuando la ratio es menor a 3 y los pacientes con ratio mayor a 3.

Tabla 162. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y NLR.

NLR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 3	119 (83,2%)	16 (84,2%)	7 (77,8%)	142 (83%)
≥ 3	24 (16,8%)	3 (15,8%)	2 (22,2%)	29 (17%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 39. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y NLR.

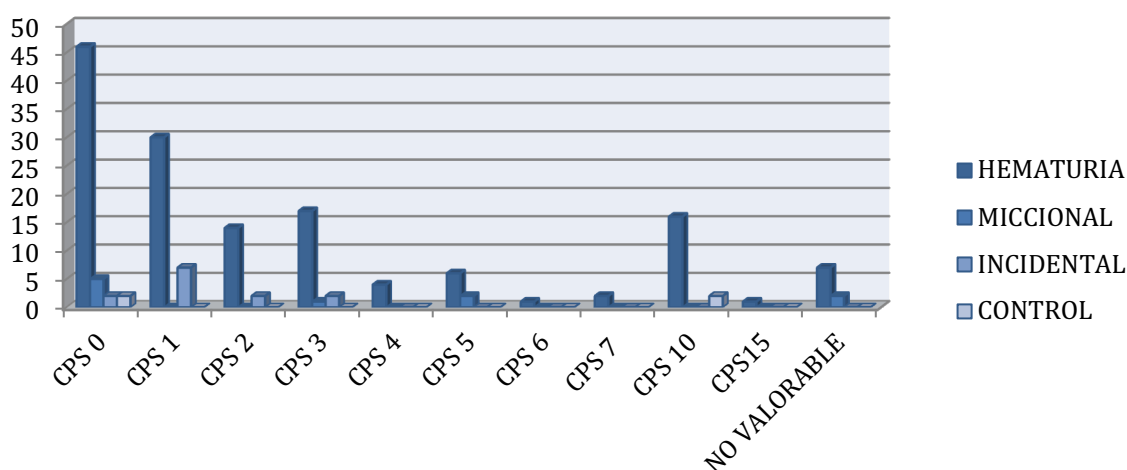
La relación entre la variable NLR y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,93 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.6. Clínica que presentaron los pacientes al diagnóstico

Se han dividido los pacientes en cuatro grandes grupos: los que debutaron con hematuria, los que presentaron síntomas miccionales, los que fue un hallazgo incidental y los que fue un hallazgo por control de otras patologías urológicas.

Tabla 163. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y clínica.

CLÍNICA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
HEMATURIA	120 (83,9%)	17 (89,5%)	7 (77,8%)	144 (84,2%)
MICCIONAL	8 (5,6%)	0 (0%)	2 (22,2%)	10 (5,9%)
INCIDENTAL	13 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (7,6%)
CONTROL	2 (1,4%)	2 (10,5%)	0 (0%)	4 (2,3)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 40. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y clínica.

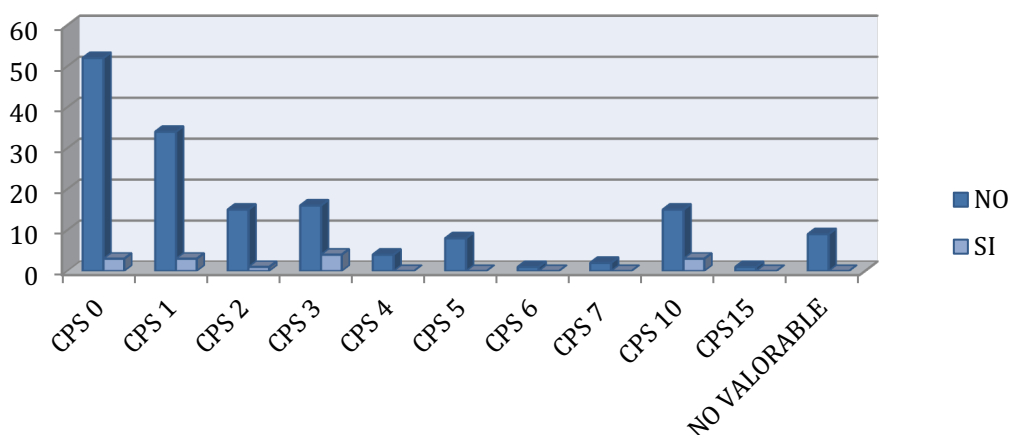
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clínica de presentación y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con hematuria y los que no la han tenido. La odds ratio ha sido de 0,61 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.7. Hidronefrosis

Se han dividido los pacientes en dos grupos, los que presentan hidronefrosis y los que no.

Tabla 164. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e hidronefrosis.

HIDRONEFROSIS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	132 (92,3%)	16 (84,2%)	9 (100%)	157 (91,8%)
SI	11 (7,7%)	3 (15,8%)	0 (0%)	14 (8,2%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 41. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e hidronefrosis.

La relación entre la variable hidronefrosis y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 2,25 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.8. Primer diagnóstico vs tumores uroteliales en otra localización

Se han dividido a los pacientes en dos grandes grupos: Primario, aquellos en los que el diagnóstico ha sido su primera vez recidiva aquellos que presentaban un tumor urotelial en otra localización de las vías urinarias excepto la vejiga.

Tabla 165. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y localización al diagnóstico.

LOCALIZACIÓN	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
PRIMARIO	137 (95,8%)	17 (89,5%)	8 (88,9%)	162 (94,7%)
RECIDIVA	6 (4,2%)	2 (10,5%)	1 (11,1%)	9 (5,3%)
TOTAL	143	19	9	171

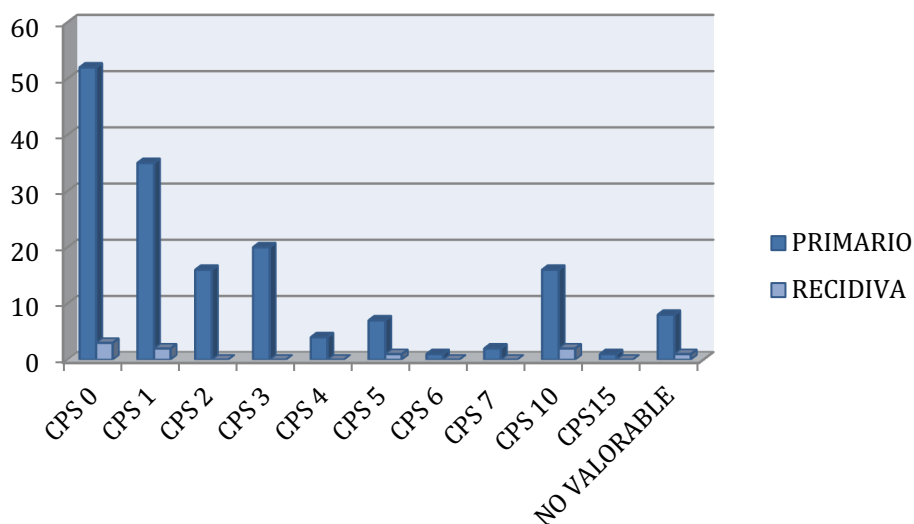


Gráfico 42. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la localización al diagnóstico.

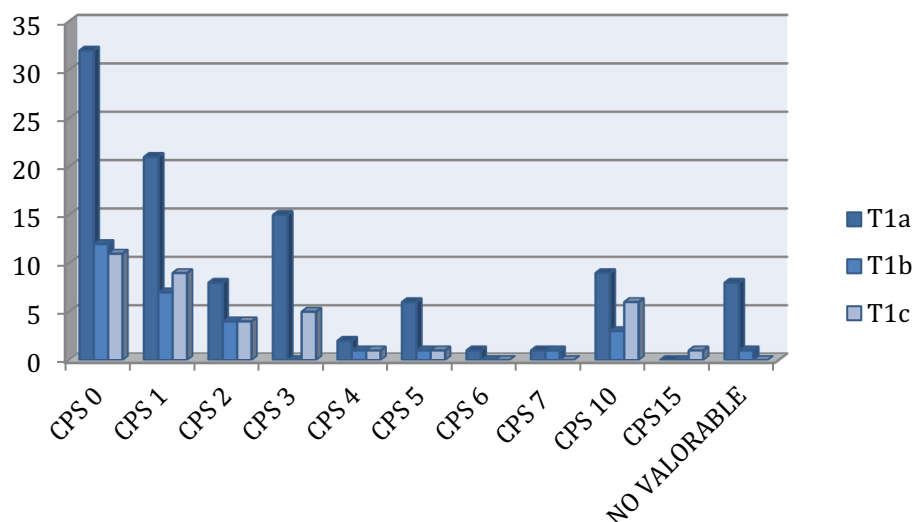
La relación entre la variable primer diagnóstico y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 2,69 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.9. Subclasificación de los tumores no músculo infiltrantes (T1)

Se han dividido los pacientes en tres grupos en función de la zona de invasión en la lámina propia de la vejiga: T1a cuando el tumor llega hasta la muscular de la mucosa; T1b cuando el tumor invade la muscular de la mucosa; T1c cuando el tumor va más allá de la muscular de la mucosa.

Tabla 166. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la subclasificación T1.

SUBCLASIFICACIÓN T1	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
T1a	86 (60,1%)	9 (47,4%)	8 (88,9%)	103 (60,2%)
T1b	26 (18,2%)	3 (15,8%)	1 (11,1%)	30 (17,6%)
T1c	31 (21,7%)	7 (36,8%)	0 (0%)	38 (22,2%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 43. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la subclasificación T1.

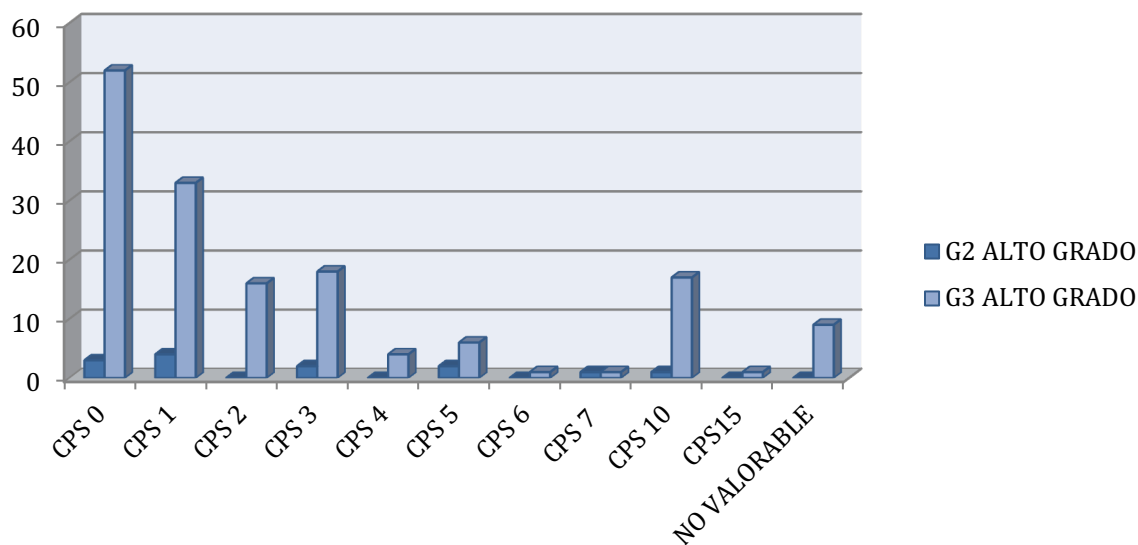
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables subclasificación T1 y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los T1a (el tumor llega hasta la muscular de la mucosa) y los no T1a (el tumor sobrepasa la muscular de la mucosa). La odds ratio ha sido de 1,68 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.10. Grado histológico en función de la clasificación de 1973 de la OMS

Se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos G2 alto grado y G3 alto grado.

Tabla 167. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico.

GRADO HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
G2 ALTO GRADO	12 (8,4%)	1 (5,3%)	0 (0%)	13 (7,6%)
G3 ALTO GRADO	131 (91,6%)	18 (94,7%)	9 (100%)	158 (92,4%)
TOTAL	143	19	9	171



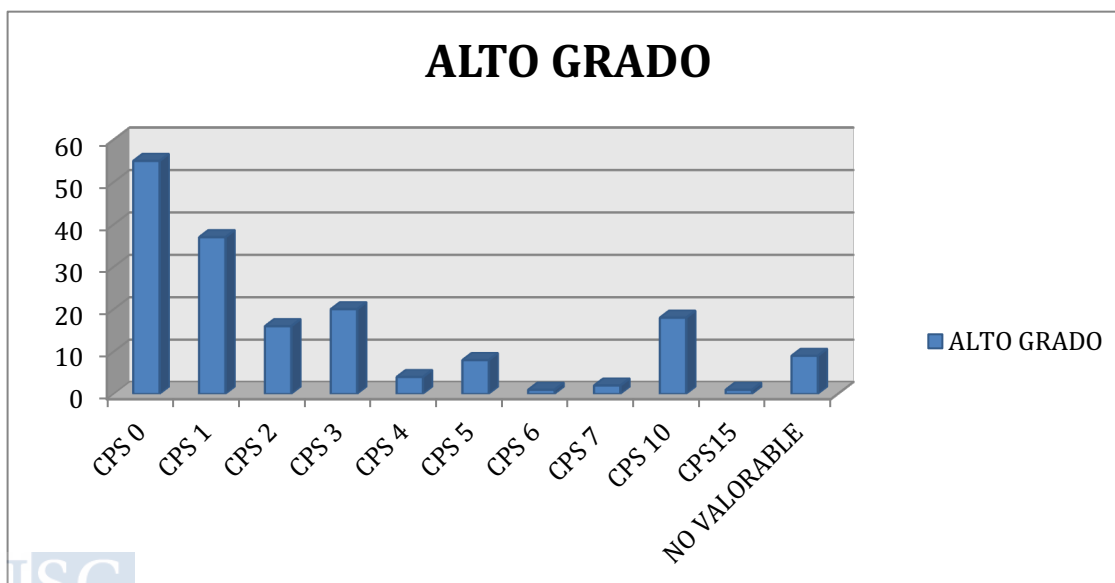
Gráfica 44. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico.

La relación entre la variable grado histológico y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,65 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.11. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS

Tabla 168. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS.

GRADO HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO GRADO HG	143	19	9	171



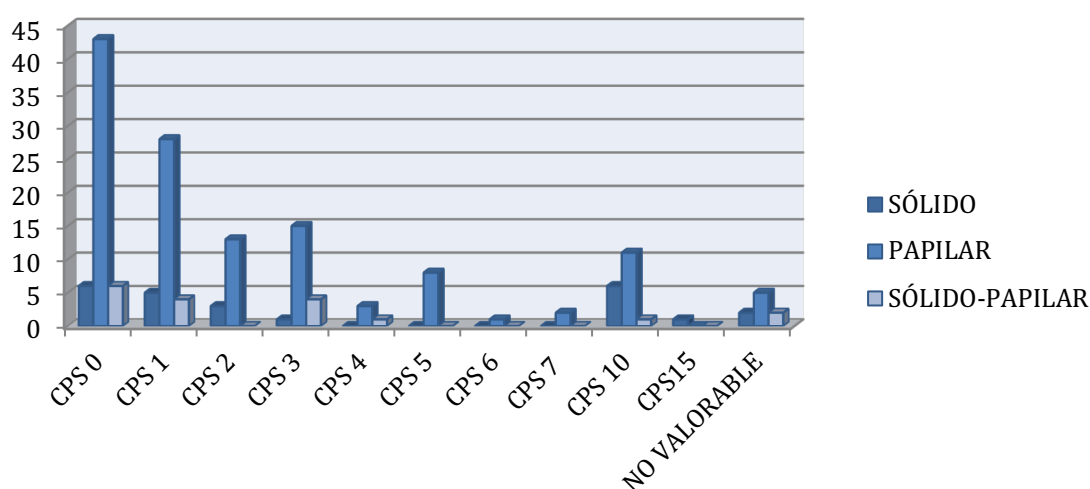
Gráfica 45. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS.

6.7.12. Patrón histológico de los carcinomas uroteliales

Se clasificaron los pacientes en tres grupos: sólido, cuando el tumor presentaba morfología compacta o sólida; papilar, cuando el tumor presentaba características papilares o predominio invertido papilar; y sólido-papilar con mezcla de ambas características.

Tabla 169. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el patrón histológico.

PATRÓN HISTOLÓGICO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
SÓLIDO	15 (10,5%)	7 (36,8%)	2 (22,2%)	24 (14%)
PAPILAR	113 (79%)	11 (57,9%)	5 (55,6%)	129 (75,5%)
SÓLIDO-PAPILAR	15 (10,5%)	1 (5,3%)	2 (22,2%)	18 (10,5%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 46. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el patrón histológico.

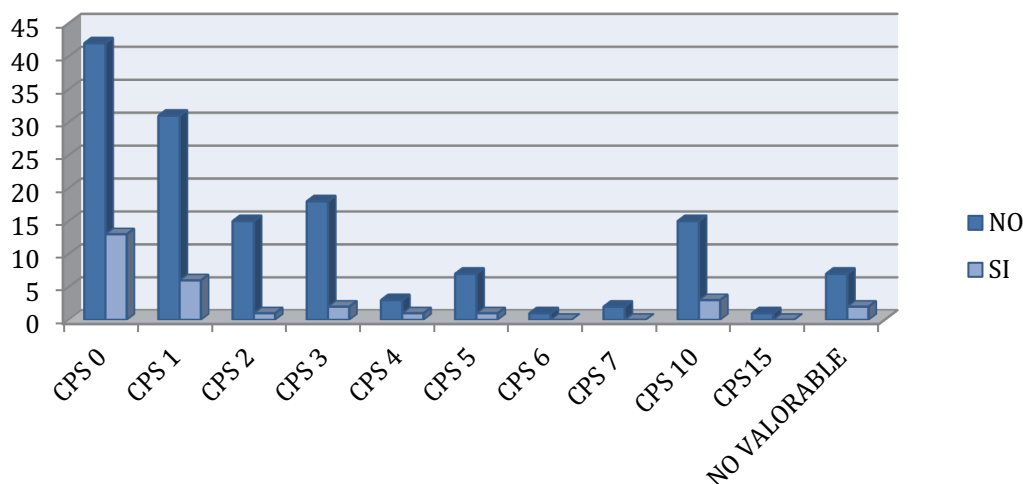
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables patrón histológico y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con carcinomas no papilares puros y los carcinomas papilares puros. La odds ratio ha sido de 0,37 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.13. Presencia de Carcinoma Urotelial *In Situ* (CIS)

Se dividieron a los pacientes en los que no presentaban CIS y los que si presentaban CIS en la biopsia diagnóstica.

Tabla 170. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y CIS.

CIS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	119 (83,2%)	16 (84,2%)	7 (77,8%)	142 (83%)
SI	24 (16,8%)	3 (15,8%)	2 (22,2%)	29 (17%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 47. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y CIS.

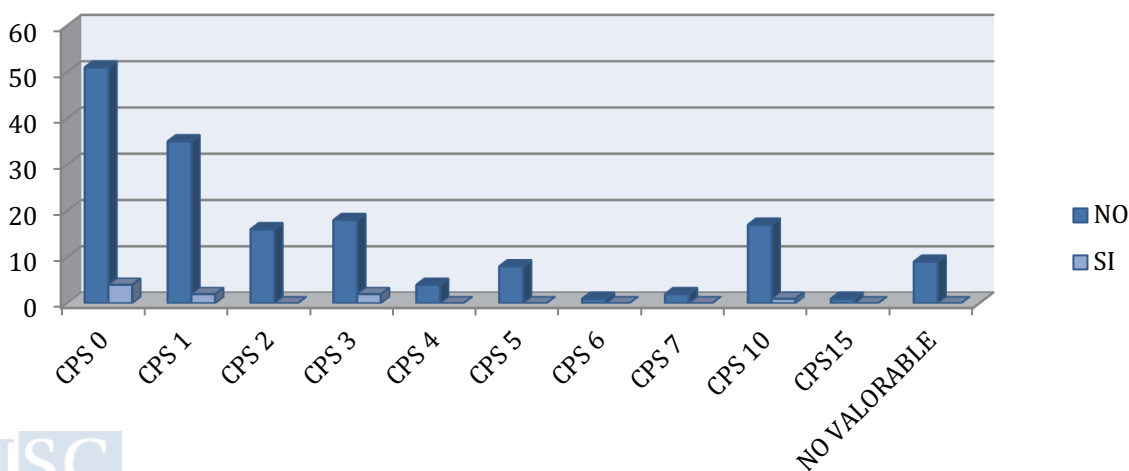
La relación entre la variable CIS y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positiva y negativa) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,93 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.14. Presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que presentaban invasión tumoral linfovascular y aquellos que no la tenían en la biopsia diagnóstica.

Tabla 171. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la invasión linfovascular.

INVASIÓN LINFOVASCULAR	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	135 (94,4%)	18 (94,7%)	9 (100%)	162 (94,7%)
SI	8 (5,6%)	1 (5,3%)	0 (0%)	9 (5,3%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 48. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la invasión linfovascular.

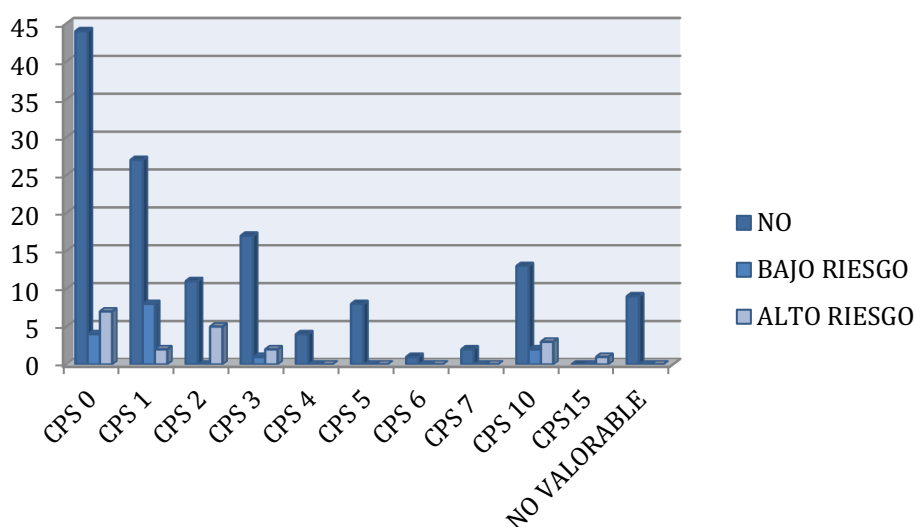
La relación entre la variable invasión linfovascular y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positiva y negativa) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,94 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.15. Variante histológica de los carcinomas uroteliales

Se dividieron a los pacientes en tres grandes grupos según el riesgo de progresión de las variables que presentaban. No variante, tumores constituidos por componente urotelial puro sin otra diferenciación histológica; bajo riesgo, variantes histológicas de bajo riesgo de progresión; alto riesgo, variables histológicas con mayor riesgo de progresión (micropapilar, sarcomatoide, en nidos y de células pequeñas).

Tabla 172. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y variante histológica.

VARIANTE	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	114 (79,7%)	13 (68,4%)	9 (100%)	136 (79,5%)
BAJO RIESGO	13 (9,1%)	2 (10,5%)	0 (0%)	15 (8,8%)
ALTO RIESGO	16 (11,2%)	4 (21,1%)	0 (0%)	20 (11,7%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 49. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y variante histológica.

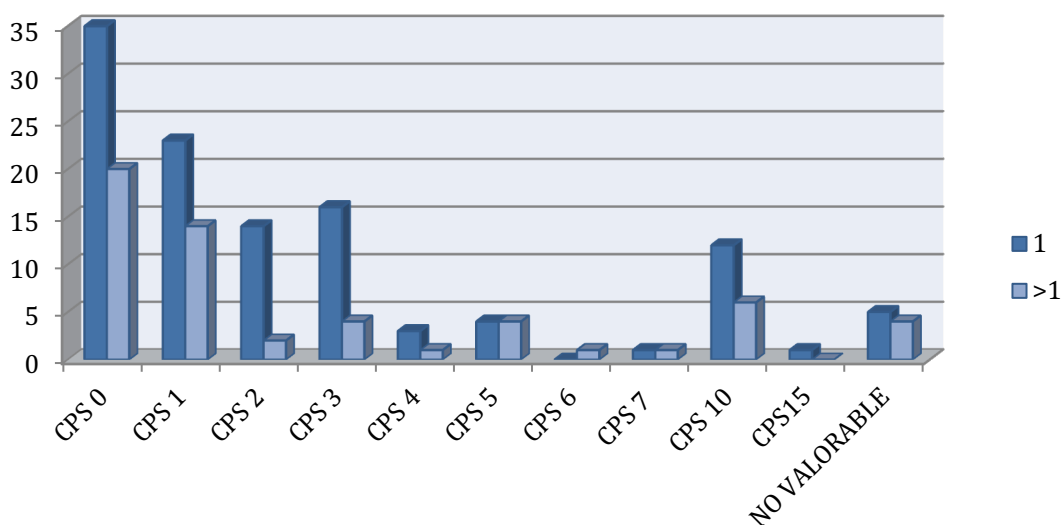
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables variante histológica y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con variantes de bajo riesgo o sin ella y los que han tenido variante de alto riesgo. La odds ratio ha sido de 2,12 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.16. Número de tumores identificados en la cistoscopia

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según el número de tumores que se visualizaron en la cistoscopia diagnóstica, siendo 1 cuando se identificó una sola lesión y más de 1 cuando había varias lesiones.

Tabla 173. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y número de tumores.

NÚMERO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
1	96 (67,1%)	13 (68,4%)	5 (55,6%)	114 (66,7%)
> 1	47 (32,9%)	6 (31,6%)	4 (44,4%)	57 (33,3%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 50. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y número de tumores.

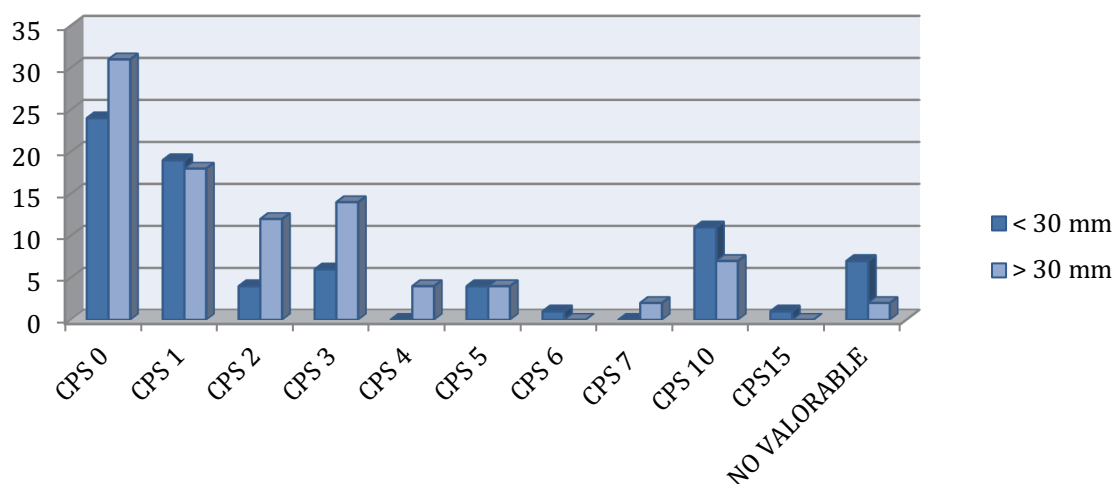
La relación entre la variable número de tumores y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,94 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.17. Tamaño de las lesiones

Se clasificaron los pacientes en dos grupos según las dimensiones que presentaban los tumores durante la evaluación cistoscópica. Los tumores que medían <30 mm y los que medían 30 mm o más otro grupo, estos últimos presentan un pronóstico peor.

Tabla 174. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tamaño de las lesiones.

TAMAÑO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
< 30 mm	58 (40,6%)	12 (63,2%)	7 (77,8%)	77 (45%)
≥ 30 mm	85 (59,4%)	7 (36,8%)	2 (22,2%)	94 (55%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 51. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tamaño de las lesiones.

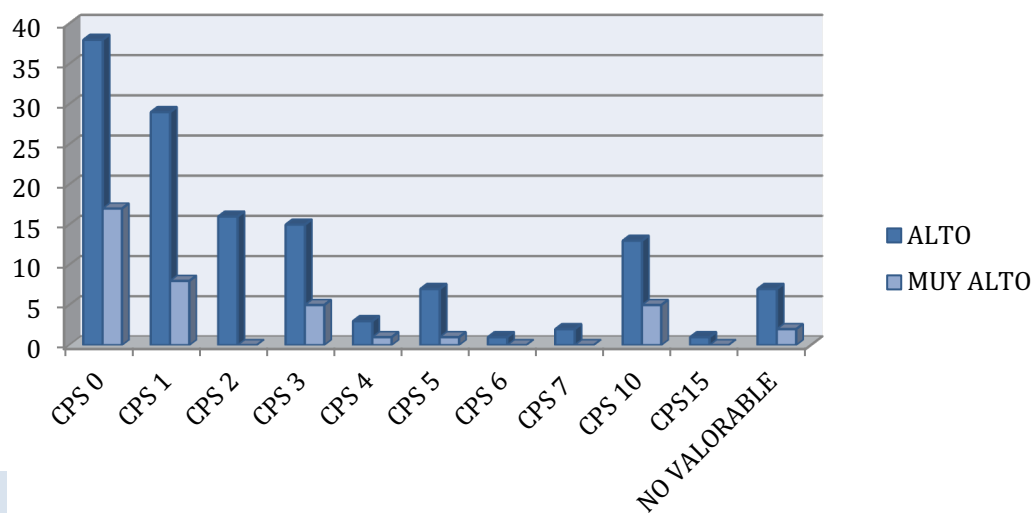
La relación entre la variable tamaño de las lesiones y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,40 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.18. Riesgo de progresión según los criterios del 2004

Se dividen a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 175. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión.

RIESGO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	111 (77,6%)	14 (73,7%)	7 (77,8%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	32 (22,4%)	5 (26,3%)	2 (22,2%)	39 (22,8%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 52. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión.

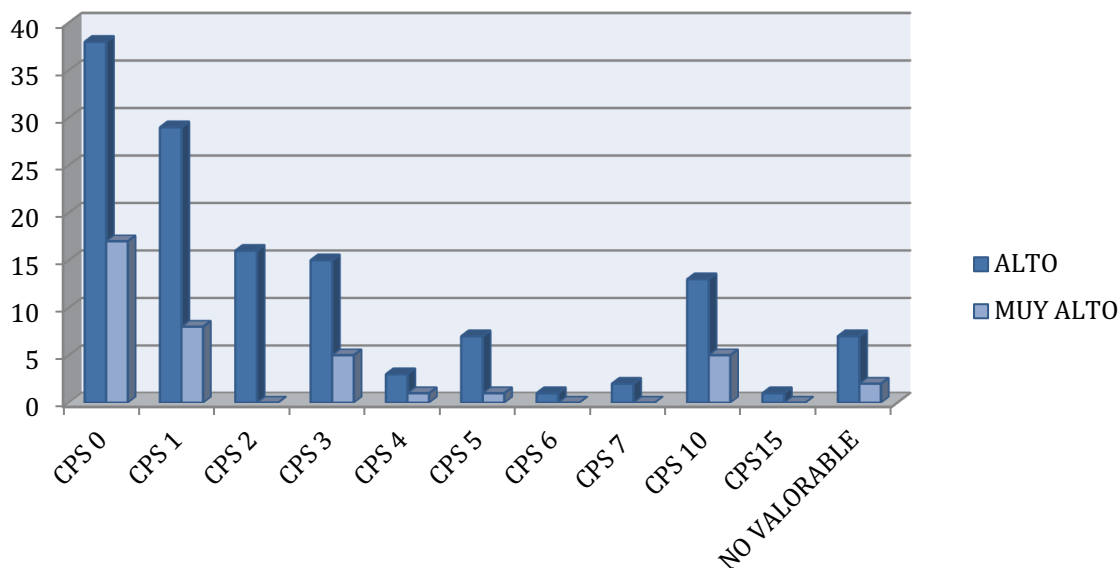
La relación entre la variable riesgo de progresión y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,24 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.19 Riesgo de progresión según los criterios de 1973

Se dividen a los pacientes en dos grupos, lo de riesgo alto y los de riesgo muy alto.

Tabla 176. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión según los criterios de 1973.

RIESGO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
ALTO	111 (77,6%)	14 (73,7%)	7 (77,8%)	132 (77,2%)
MUY ALTO	32 (22,4%)	5 (26,3%)	2 (22,2%)	39 (22,8%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 53. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión según los criterios de 1973.

La relación entre la variable riesgo de progresión y la expresión de PD-L1 determinada con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 1,24 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

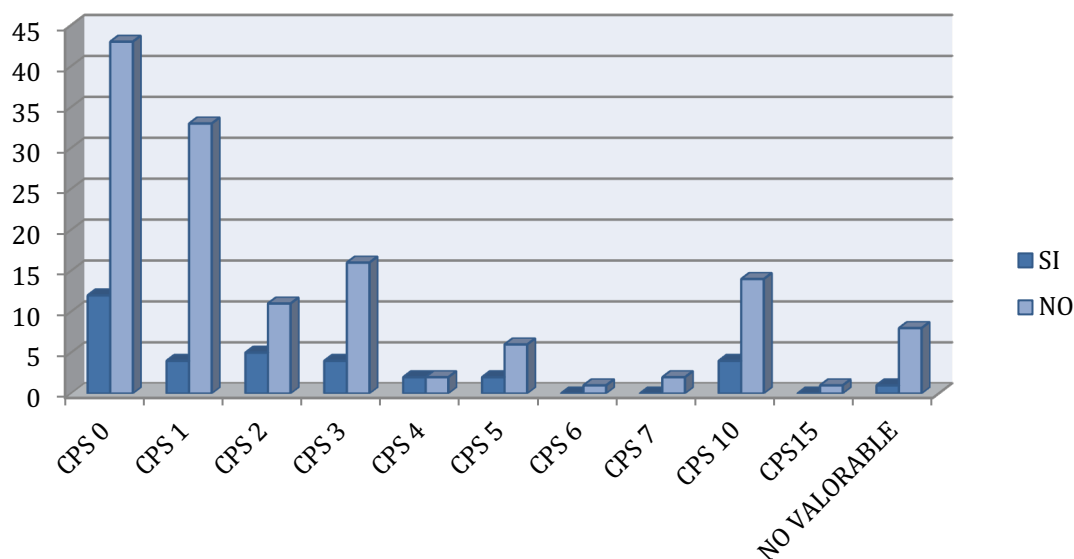
6.7.20. R-RTU a los 3 meses

Se dividieron los pacientes en dos grupos según realización o no de R-RTU a los 3 meses del diagnóstico inicial, siendo un grupo los que si se les realizó la RTU y otro grupo los que no se les realizó la RTU.



Tabla 177. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y R-RTU a los 3 meses.

R-RTU	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
SI	29 (20,3%)	4 (21,1%)	1 (11,1%)	34 (19,9%)
NO	114 (79,7%)	15 (78,9%)	8 (88,9%)	137 (80,1%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 54. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y R-RTU a los 3 meses.

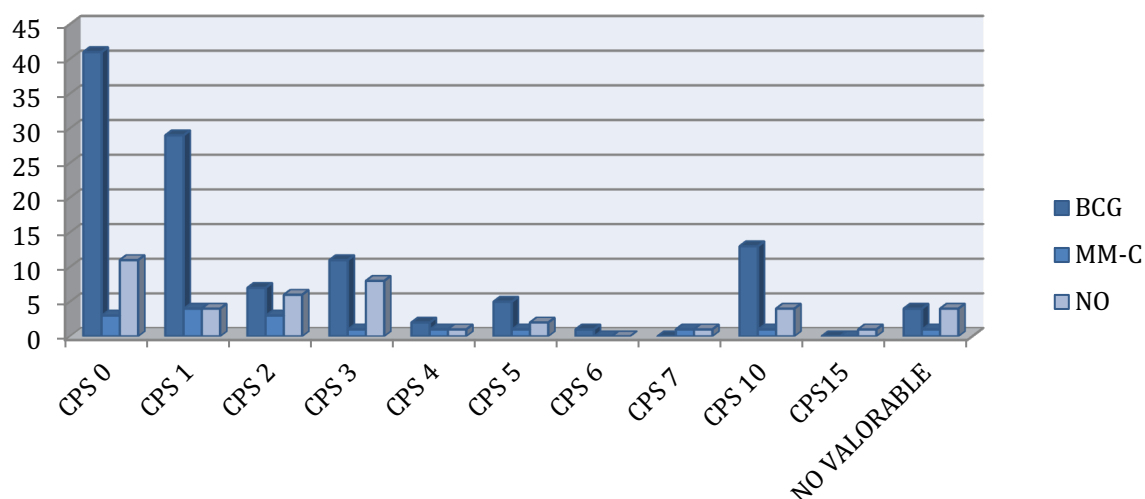
La relación entre la variable R-RTU a los 3 meses y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,95 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.21. Tratamiento recibido por los pacientes

Se dividieron los pacientes en tres grupos según el tratamiento recibido. Los tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), los tratados con Mitomicina-C (MM-C), y los que no han recibido ningún tratamiento por pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Tabla 178. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tratamiento recibido.

TRATAMIENTO	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
BCG	96 (67,1%)	13 (68,4%)	4 (44,4%)	113 (66,1%)
MMC	14 (9,8%)	1 (5,3%)	1 (11,1%)	16 (9,4%)
NO	33 (23,1%)	5 (26,3%)	4 (44,4%)	42 (24,6%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 55. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tratamiento recibido.

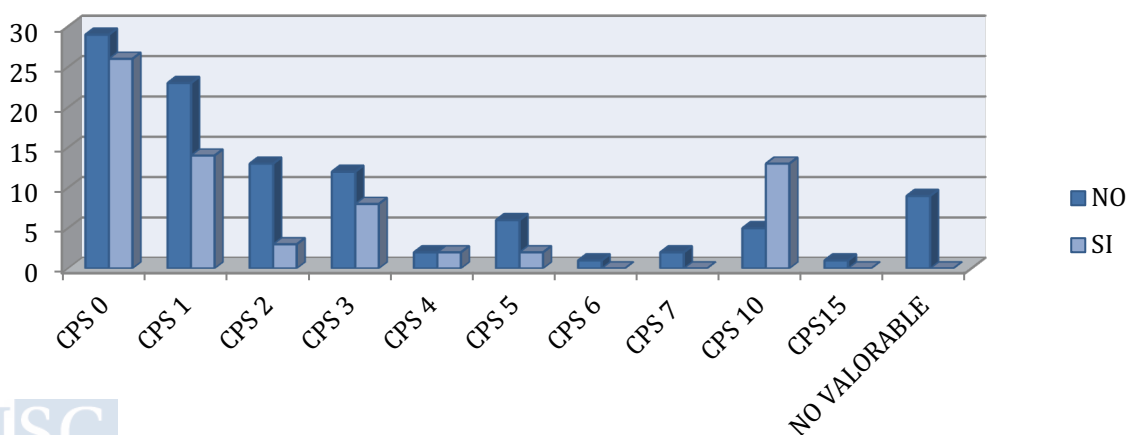
Para poder obtener la asociación estadística entre las variables tratamiento recibido y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los que han recibido tratamiento y los que no. La odds ratio ha sido de 1,19 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.22. Recidiva de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos según si presentaron o no recidiva. La recidiva se consideró como un nuevo episodio de tumor sin importar su grado o su estadio.

Tabla 179. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y recidiva de los pacientes.

RECIDIVA	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	88 (61,5%)	6 (31,6%)	9 (100%)	103 (60,2%)
SI	55 (38,5%)	13 (68,4%)	0 (0%)	68 (39,8%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 56. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y recidiva de los pacientes.

La relación entre la variable recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 3,47 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.23. Tiempo de recidiva

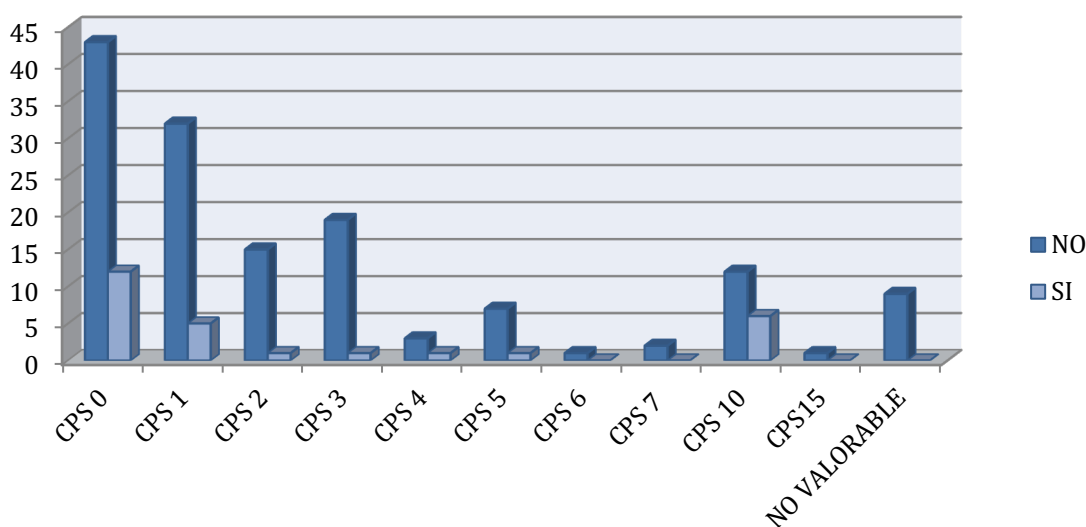
De los 68 pacientes que recidivaron, el que presentó el menor tiempo fue a los 4 meses y su expresión de PD-L1 fue negativa con un CPS 1, mientras que el tiempo máximo de recidiva fue a los 105 meses y su expresión de PD-L1 fue negativa con un CPS 3.

6.7.24. Progresión de los pacientes

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que progresaron y los que no progresaron. Se define progresión como la evolución de los tumores a T2 o superior o ganglios positivos (N+) o metástasis (M+), tanto clínico como patológico.

Tabla 180. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y progresión de los pacientes.

PROGRESIÓN	NEGATIVA	POSITIVA	NO VALORABLE	TOTAL
NO	122 (85,3%)	13 (68,4%)	9 (100%)	144 (84,2%)
SI	21 (14,7%)	6 (31,6%)	0 (0%)	27 (15,8%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 57. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y progresión de los pacientes.

La relación entre la variable de progresión y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 2,68 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.25. Tiempo de progresión

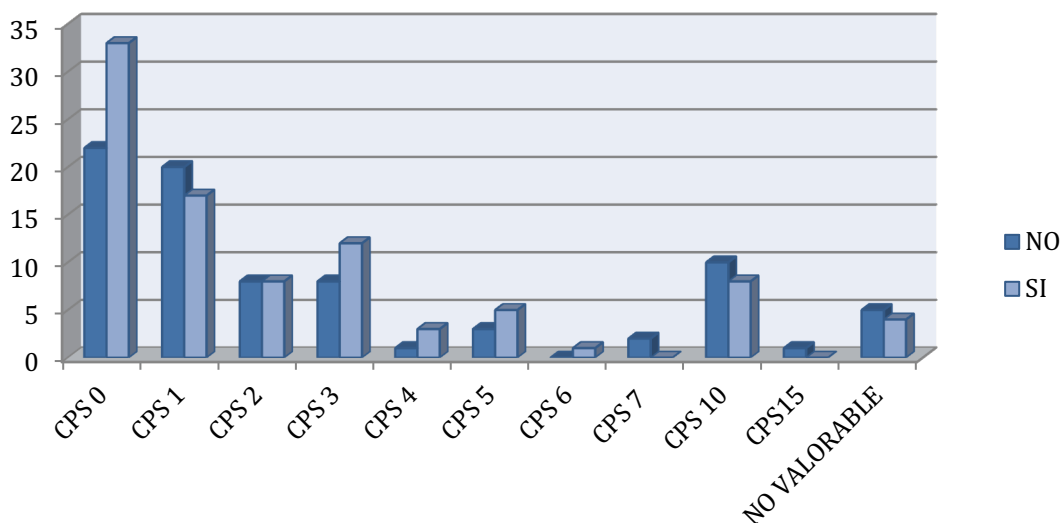
De los 27 pacientes que han progresado, el tiempo mínimo de progresión fue a los 5 meses y su expresión de PD-L1 fue negativa con CPS 8, mientras que el tiempo máximo de progresión fue a los 95 meses y su expresión de PD-L1 fue negativa con CPS 0.

6.7.26. Éxito

Se clasificaron los pacientes en dos grupos, los que fallecen y los que no.

Tabla 181. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y éxito.

ÉXITOS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
NO	64 (44,8%)	11 (57,9%)	5 (55,6%)	80 (46,8%)
SI	79 (55,2%)	8 (42,1%)	4 (44,4%)	91 (53,2%)
TOTAL	143	19	9	171



Gráfica 58. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y éxito.

La relación entre la variable éxito y la expresión de PD-L1 determinado con 22C3 (positivo y negativo) usando la medida estadística odds ratio ha sido de 0,59 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.27. Causas del éxito

Se clasificaron los pacientes en tres grupos, los pacientes muertos por carcinoma urotelial de vejiga, los pacientes fallecidos por otras causas urológicas (tumores renales, tumores prostáticos etc.), los fallecidos por otras causas (otro tumor en otra localización anatómica, IAM, ACV, infecciones... etc.).

Tabla 182. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y causas del éxito.

CAUSAS DEL ÉXITUS	NEGATIVO	POSITIVO	NO VALORABLE	TOTAL
CARCINOMA UROTELIAL	15 (19%)	3 (37,5%)	0 (0%)	18 (19,8%)
OTRAS CAUSAS UROLÓGICAS	2 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)
OTRAS CAUSAS	62 (78,5%)	5 (62,5%)	4 (100%)	71 (78%)
TOTAL	79	8	4	91

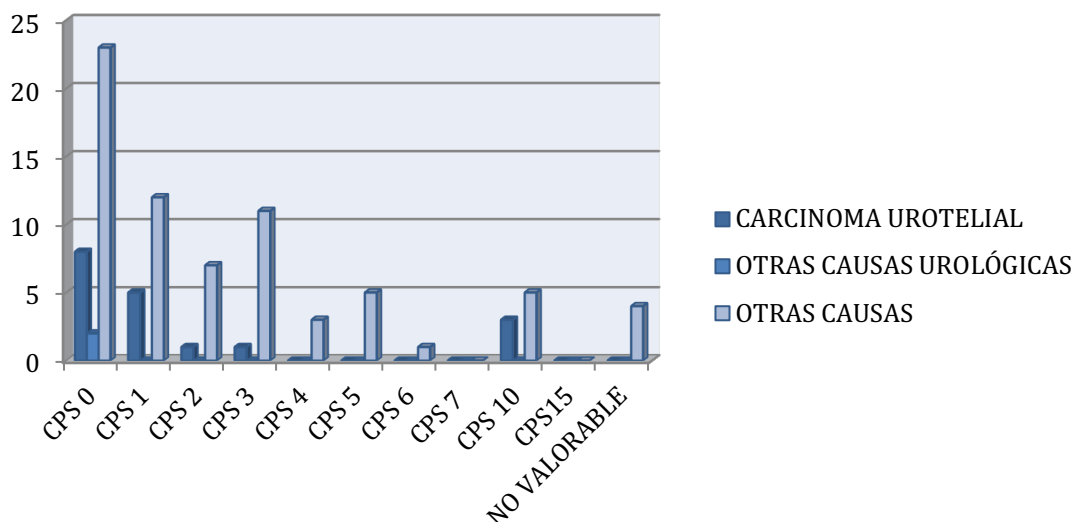


Gráfico 59. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y causas del éxito.

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables causas del éxito y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los fallecidos por carcinoma urotelial y los que no. La odds ratio ha sido de 0,39 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.7.28. Tiempo de seguimiento

Se define seguimiento como el tiempo en meses hasta la progresión clínica o patológica, cistectomía o muerte. El tiempo mínimo fue menor a un mes, dos pacientes con expresión de PD-L1 negativa, uno con CPS 2 y otro con CPS 3; el tiempo máximo de seguimiento fue de 217 meses un paciente con expresión de PD-L1 negativa con CPS 3.

6.8. RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR PROPUESTA POR CHOI ET AL (2014) Y LA EXPRESIÓN DE PD-L1.

Se clasificaron los pacientes en cuatro grupos según la expresión de CK20, CK5 y CD44 estudiadas por inmunohistoquímica. Grupo luminal: CK20 positiva, CK5 y CD44 negativas. Grupo basal: CK20 negativa y CK5 y CD44 positivas. Grupo ambiguo: CK20, CK5 y CD44 positivas o negativas sin poderlas clasificar en uno de los grupos previos. Grupo no valorable: aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

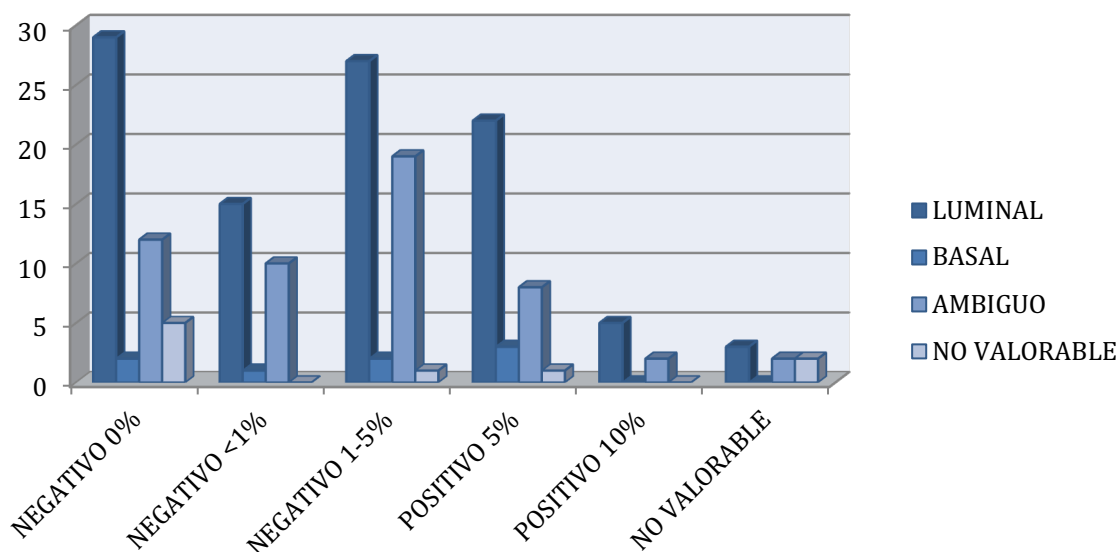
6.8.1 Expresión PD-L1 clon SP142

Se clasificaron en tres grupos, los negativos para PD-L1, que eran los que o no tenían expresión o era menor al 5%, los positivos que eran los que expresaban PD-L1 $\geq 5\%$, y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 183. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.

PD-L1 SP142	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NEGATIVO	71 (70,3%)	5 (62,5%)	41 (77,4%)	6 (66,7%)	123 (71,9%)
POSITIVO	27 (26,7%)	3 (37,5%)	10 (18,9%)	1 (11,1%)	41 (24%)
NO VALORABLE	3 (3%)	0 (0%)	2 (3,8%)	2 (22,2%)	7 (4,1%)
TOTAL	101	8	53	9	171

A su vez los negativos se dividieron en negativos 0: que no expresan nada de PD-L1, negativos <1 con expresión de PD-L1 menor al 1% y negativos 1-5, con expresión entre un 1% y menos del 5%. Los positivos se dividieron en dos grupos, los positivos 5, que expresan $\geq 5\%$ pero menos del 10% y el último grupo los que expresan $\geq 10\%$ de PD-L1.



Gráfica 60. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clasificación molecular y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores luminales y los basales. La odds ratio ha sido de 1,58 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos y los no valorables.

6.8.2 Expresión PD-L1 clon SP263

Se clasificaron en tres grupos, los negativos para PD-L1, los positivos y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 184. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.

PD-L1 SP263	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NEGATIVO	48 (47,5%)	2 (25%)	23 (43,4%)	6 (66,7%)	79 (46,2%)
POSITIVO	52 (51,5%)	6 (75%)	29 (54,7%)	1 (11,1%)	88 (51,5%)
NO VALORABLE	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,9%)	2 (22,2%)	4 (2,3%)
TOTAL	101	8	53	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clasificación molecular y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores luminales y los basales. La odds ratio ha sido de 2,77 por lo que muestra una fuerte asociación entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos y los no valorables.

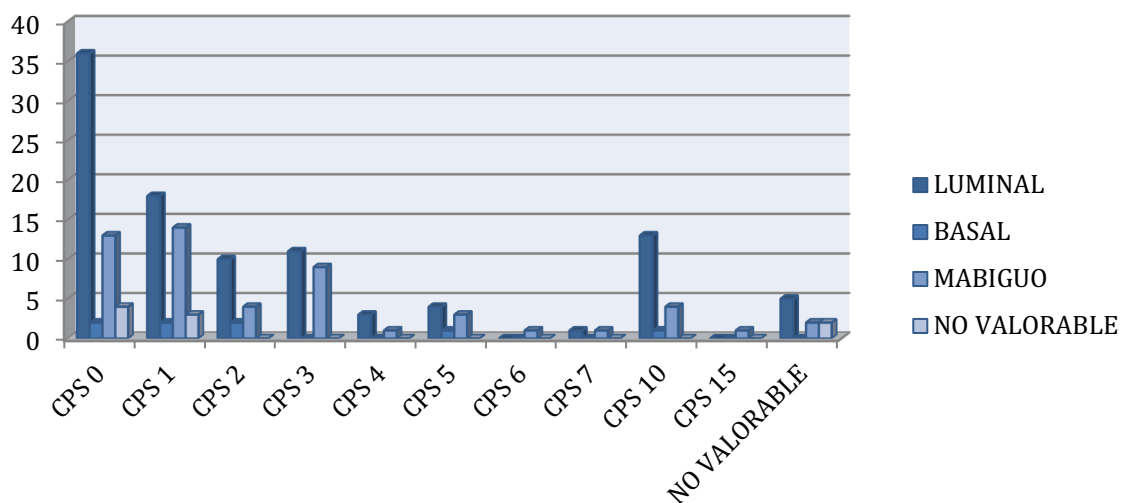
6.8.3. Expresión PD-L1 clon 22C3

Se clasificaron los pacientes en tres grupos, los negativos para PD-L1, los positivos y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 185. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.

PD-L1 22C3	LUMINAL	BASAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NEGATIVO	83 (82,2%)	7 (87,5%)	46 (86,8%)	7 (77,8%)	143 (83,6%)
POSITIVO	13 (12,9%)	1 (12,5%)	5 (9,4%)	0 (0%)	19 (11,1%)
NO VALORABLE	5 (4,9%)	0 (0%)	2 (3,8%)	2 (22,2%)	9 (5,3%)
TOTAL	101	8	53	9	171

A su vez se dividieron los negativos en CPS 0, CPS 1, CPS 2, CPS 3, CPS 4, CPS 5, CPS 6 y CPS 7. Mientras que los positivos se dividieron en CPS 10 y CPS 15



Gráfica 61. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clasificación molecular y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores luminales y los basales. La odds ratio ha sido de 0,91 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos ambiguos y los no valorables.

6.9. RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR PROPUESTA POR GUO Y CZERNIAK (2019) Y LA EXPRESIÓN DE PD-L1.

Se clasificaron a los pacientes en cuatro grupos según la expresión de CK5 y GATA3 estudiadas por inmunohistoquímica. Grupo luminal: GATA3 positiva y CK5 negativa. Grupo basal: GATA3 negativa y CK5 positivas. Grupo ambiguo: GATA3 y CK5 positivas o negativas sin poderlas clasificar en uno de los grupos previos. Grupo no valorable: aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

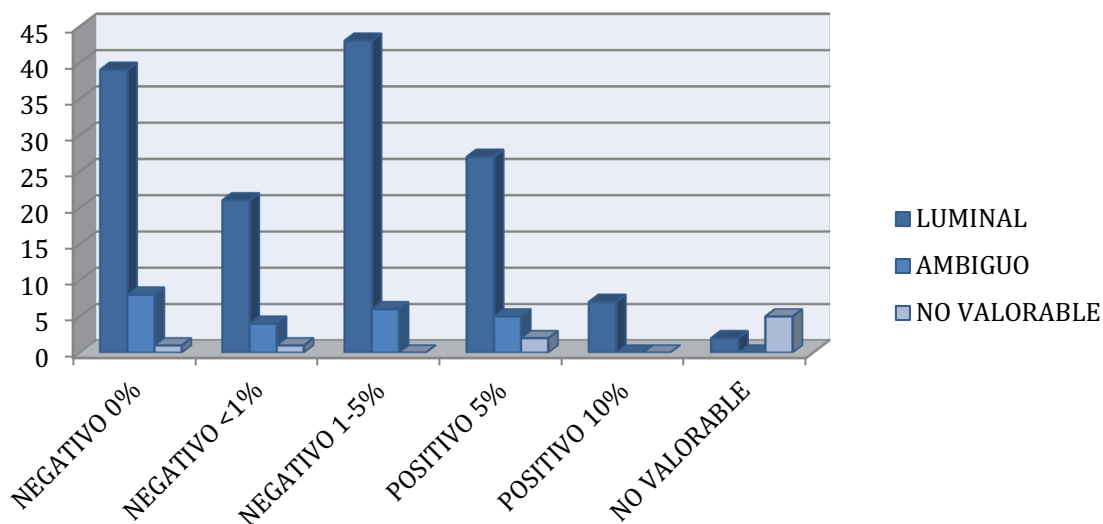
6.9.1. Expresión PD-L1 clon SP142

Se clasificaron en tres grupos, los negativos para PD-L1, que eran los que o no tenían expresión o era menor al 5%, los positivos que eran los que expresaban PD-L1 $\geq 5\%$, y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 186. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinada con el clon SP142.

PD-L1 SP142	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NEGATIVO	103 (74,1%)	18 (78,3%)	2 (22,2%)	123 (71,9%)
POSITIVO	34 (24,5%)	5 (21,7%)	2 (22,2%)	41 (24%)
NO VALORABLE	2 (1,4%)	0 (0%)	5 (55,6%)	7 (4,1%)
TOTAL	139	23	9	171

A su vez los negativos se dividieron en negativos 0: que no expresan nada de PD-L1, negativos <1 con expresión de PD-L1 menor al 1% y negativos 1-5, con expresión entre un 1% y menos del 5%. Los positivos se dividieron en dos grupos, los positivos 5, que expresan $\geq 5\%$ pero menos del 10% y el último grupo los que expresan $\geq 10\%$ de PD-L1.



Gráfica 62. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clasificación molecular y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores luminales y los ambiguos. La odds ratio ha sido de 0,84 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

6.9.2. Expresión PD-L1 clon SP263

Se clasificaron en tres grupos, los negativos para PD-L1, los positivos y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 187. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.

PD-L1 SP263	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NEGATIVO	64 (46%)	11 (47,8%)	4 (44,4%)	79 (46,2%)
POSITIVO	75 (54%)	12 (52,2%)	1 (11,1%)	88 (51,5%)
NO VALORABLE	0 (0%)	0 (0%)	4 (44,4%)	4 (2,3%)
TOTAL	139	23	9	171

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clasificación molecular y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores luminales y los ambiguos. La odds

ratio ha sido de 0,93 por lo que muestra una asociación negativa entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

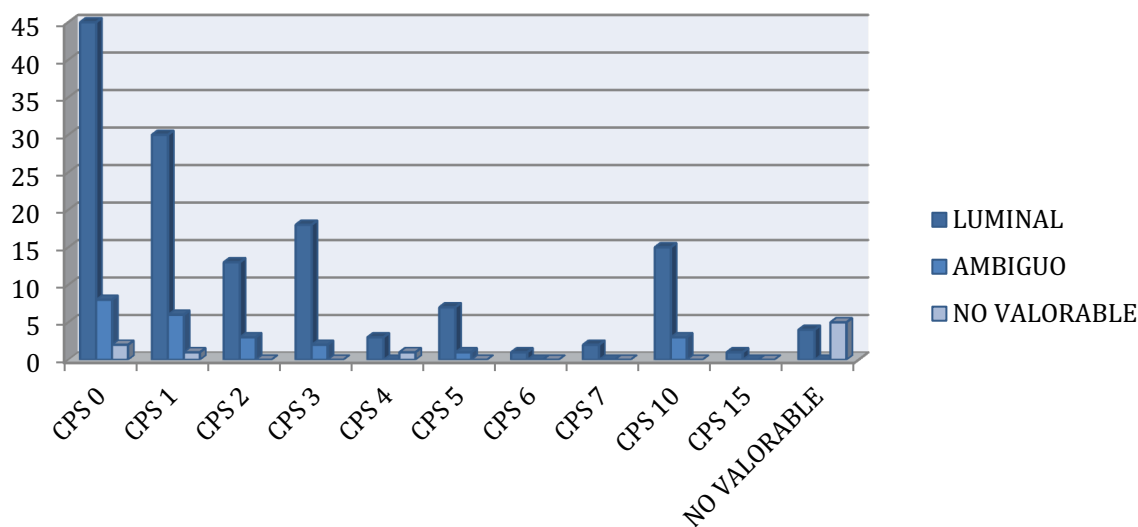
6.9.3. Expresión de PD-L1 clon 22C3

Se clasificaron los pacientes en tres grupos, los negativos para PD-L1, los positivos y los no valorables, aquellos que se perdió material histológico y no se pudo evaluar el marcador por medio de inmunohistoquímica.

Tabla 188. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.

PD-L1 22C3	LUMINAL	AMBIGUO	NO VALORABLE	TOTAL
NEGATIVO	119 (85,6%)	20 (87%)	4 (44,4%)	143 (83,6%)
POSITIVO	16 (11,5%)	3 (13%)	0 (0%)	19 (11,1%)
NO VALORABLE	4 (2,9%)	0 (0%)	5 (55,6%)	9 (5,3%)
TOTAL	139	23	9	171

A su vez se dividieron los negativos en CPS 0, CPS 1, CPS 2, CPS 3, CPS 4, CPS 5, CPS 6 y CPS 7. Mientras que los positivos se dividieron en CPS 10 y CPS 15.



Gráfica 63. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 medida con el clon 22C3.

Para poder obtener la asociación estadística entre las variables clasificación molecular y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 (negativo y positivo), se han agrupado los pacientes en dos grandes grupos, los pacientes con tumores luminales y los ambiguos. La odds ratio ha sido de 1,12 por lo que muestra una asociación positiva entre estas dos variables. Estos datos se deben interpretar con cautela, ya que no se han tenido en cuenta los casos no valorables.

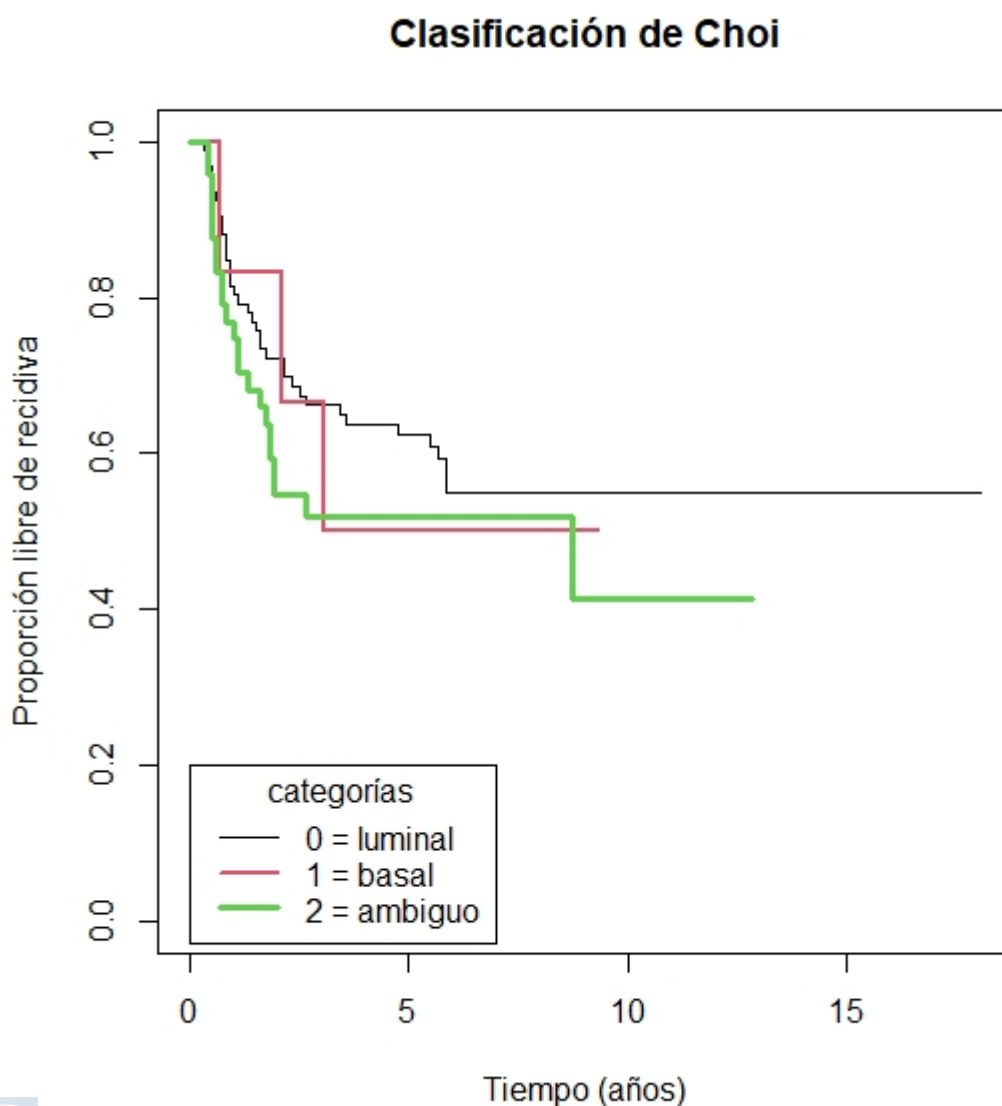
6.10. RELACIÓN ENTRE LA RECIDIVA Y LA PROGRESIÓN ENTRE LAS DOS CLASIFICACIONES MOLECULARES Y EL PD-L1

Para obtener la relación entre la recidiva y la progresión entre las clasificaciones y la expresión de PD-L1 determinando con los diferentes clones, se han utilizado las curvas de supervivencia Kaplan-Meier.

6.10.1. Relación entre la recidiva y la clasificación de Choi et al (2014).

De los 171 pacientes solo 64 pacientes han recidivado, siendo un 59,4% del grupo luminal un 4,7% del grupo basal y un 35,4% del grupo ambiguo. Se observa que el grupo de los ambiguos la mayoría recidivan antes de dos años, el grupo de los luminales recidivan más tarde, mientras que, en el grupo de los basales, con solo tres casos, recidivan antes de los 2 años.

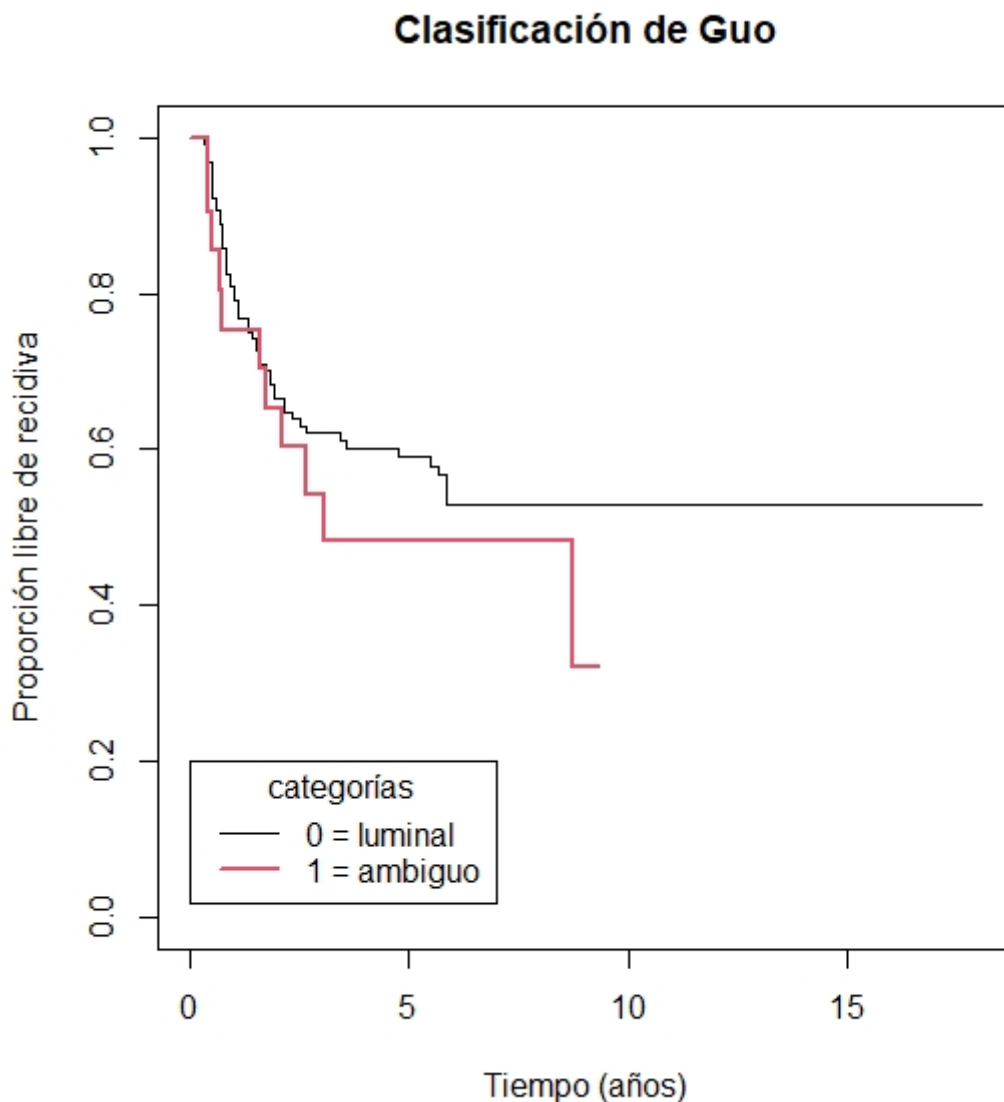
Esta relación no ha sido estadísticamente significativa con una $p=0,4$.



6.10.2. Relación entre la recidiva y la clasificación de Guo y Czerniak (2019)

De los 171 pacientes recidivan 65 observándose solo dos grupos, el grupo luminal con un 83,1% de la muestra y el grupo ambiguo con un 16,9%. Se identifica que los casos ambiguos recidivan antes que los casos clasificados como luminales.

A pesar de esto, esta relación no ha sido estadísticamente significativa, con una $p=0.3$.



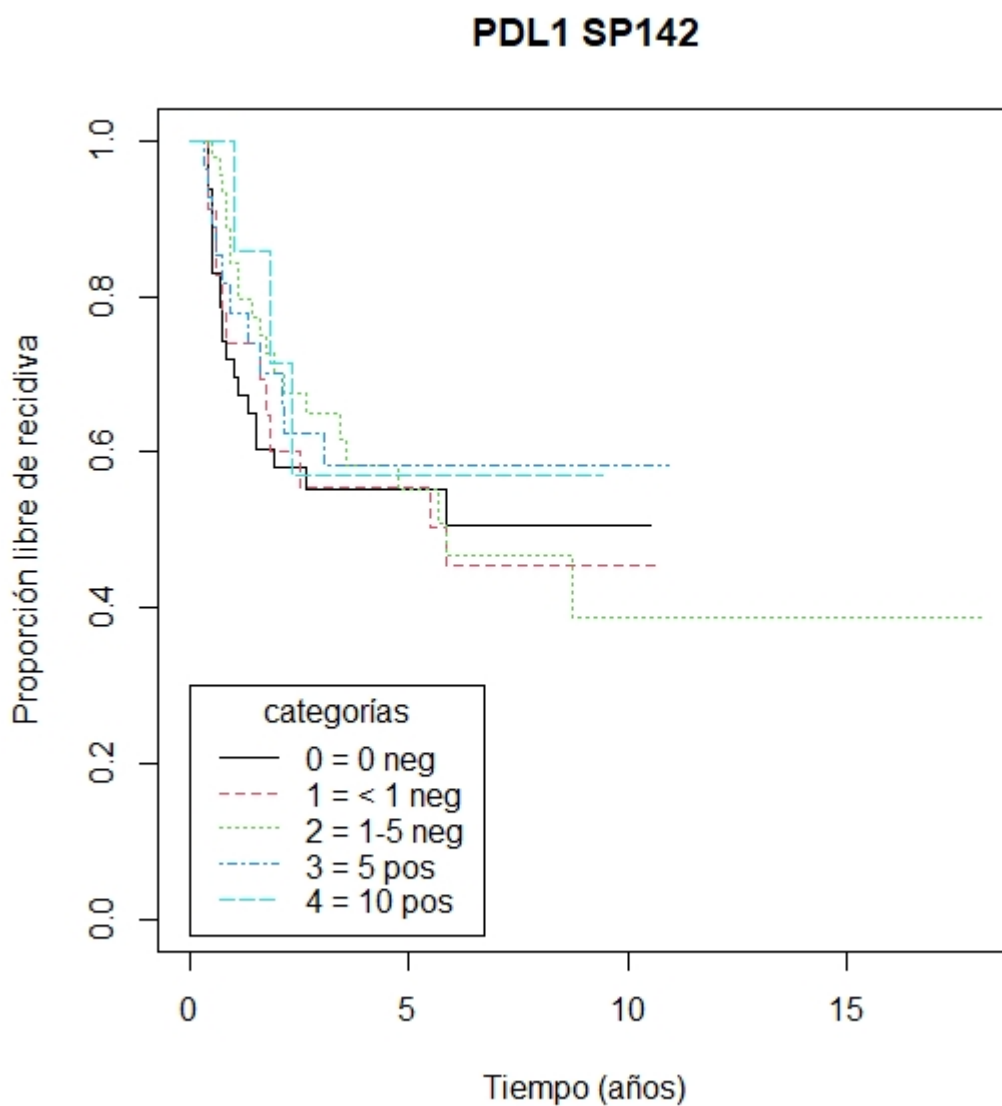
Gráfica 65. Relación entre recidiva y la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak.

6.10.3. Relación entre la recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con SP142

De nuestra muestra 171 en total han recidivado 68 casos, correspondiendo a 21 cuando el PD-L1 fue igual a 0% (negativo), 12 fueron con PD-L1 < 1% (negativo). 21 tuvieron PD-L1 entre 1 y 5% (negativo). Once casos tuvieron PD-L1 $\geq 5\%$ (positivo) y solo 3 recidivaron en el grupo de PD-L1 $\geq 10\%$ (positivo). La mayoría de los casos se observan que recidivan en los

dos primeros años, sin embargo, un paciente del grupo de PD-L1 entre 1 y 5 % (negativo) recidivó pasados 8 años.

Esta relación no ha sido estadísticamente significativa con un $p=0,9$.

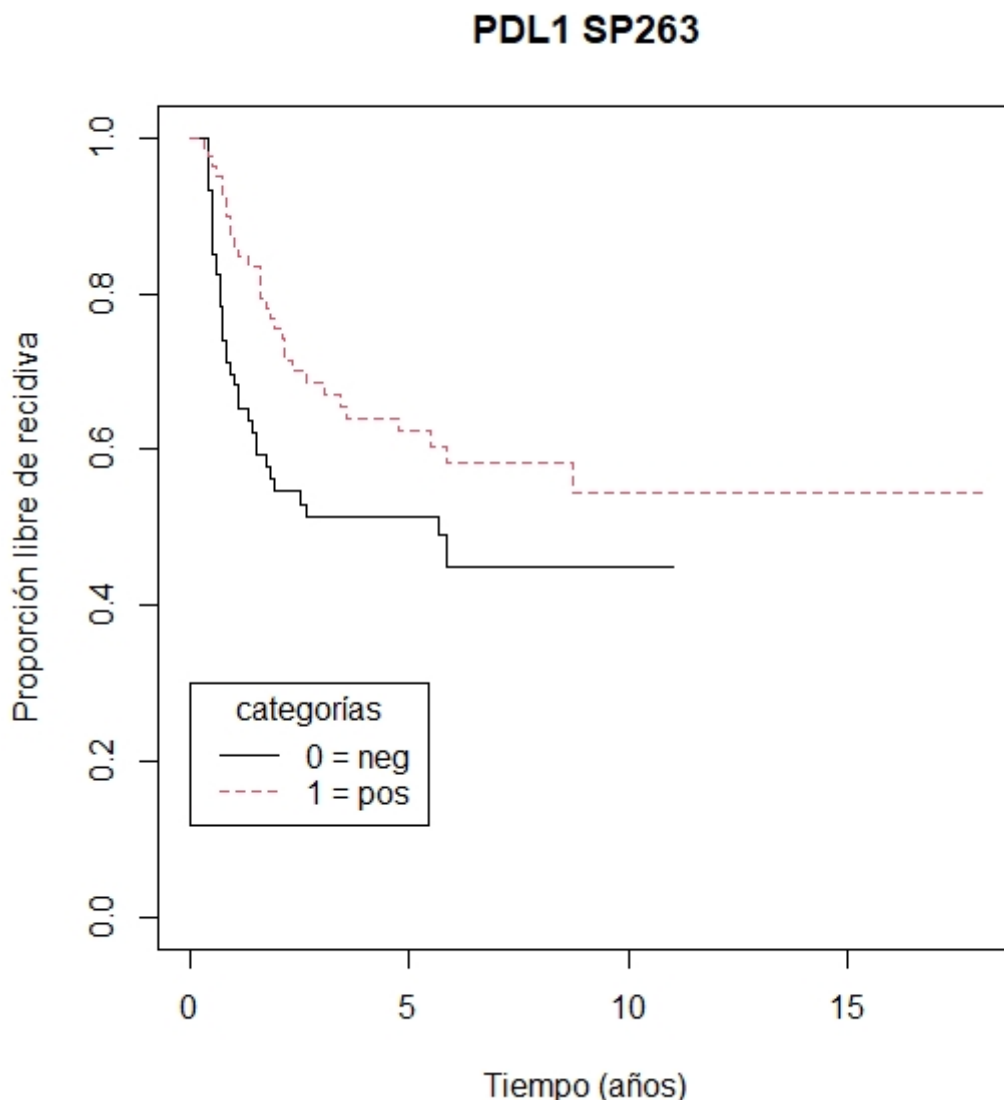


Gráfica 66. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.

6.10.4. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263

Han recidivado 68 pacientes de los 171, perteneciendo 37 de ellos al grupo de no expresión de PD-L1 y los 31 restantes al grupo de expresión de PD-L1. El grupo que no expresa PD-L1 presenta recidivas más tempranas (antes de los 3 años) si se compara con el otro grupo.

Esta **relación es estadísticamente significativa**, con una $p=0,04$.

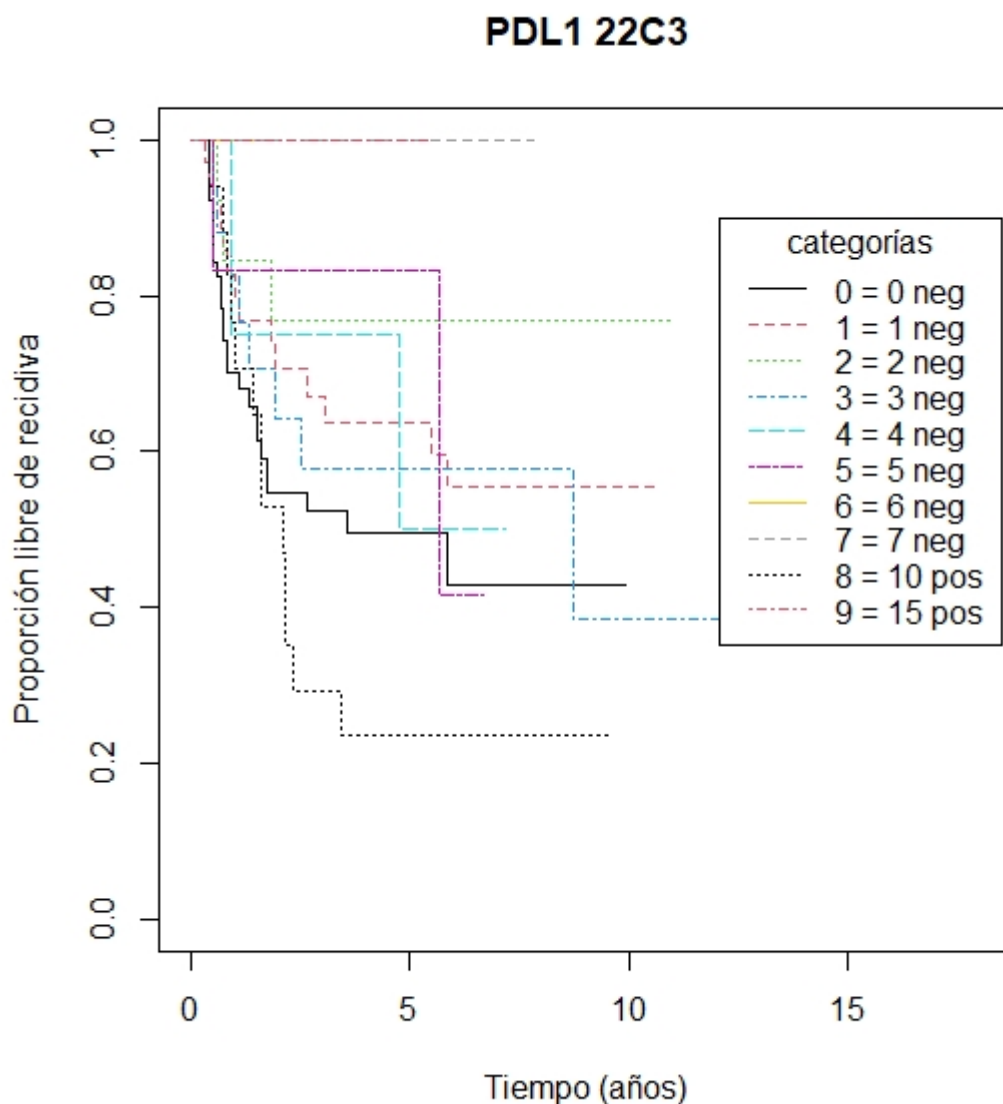


Gráfica 67. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.

6.10.5. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3

De los 68 pacientes que recidivaron 26 presentaban un CPS 0 (negativo), 14 un CPS 1 (negativo), 3 un CPS 2 (negativo), 8 un CPS 3 (negativo), 2 un CPS 4 (negativo), 2 un CPS 5 (negativo) y 13 un CPS 10 (positivo). Cabe destacar que los pacientes que presentaban CPS 6, CPS 7 y CPS 15 ninguno ha recidivado. Los pacientes que recidivan antes son los del grupo CPS 0 (como se puede observar en la gráfica).

Esta relación no ha sido estadísticamente significativa, presentando una $p=0,2$.



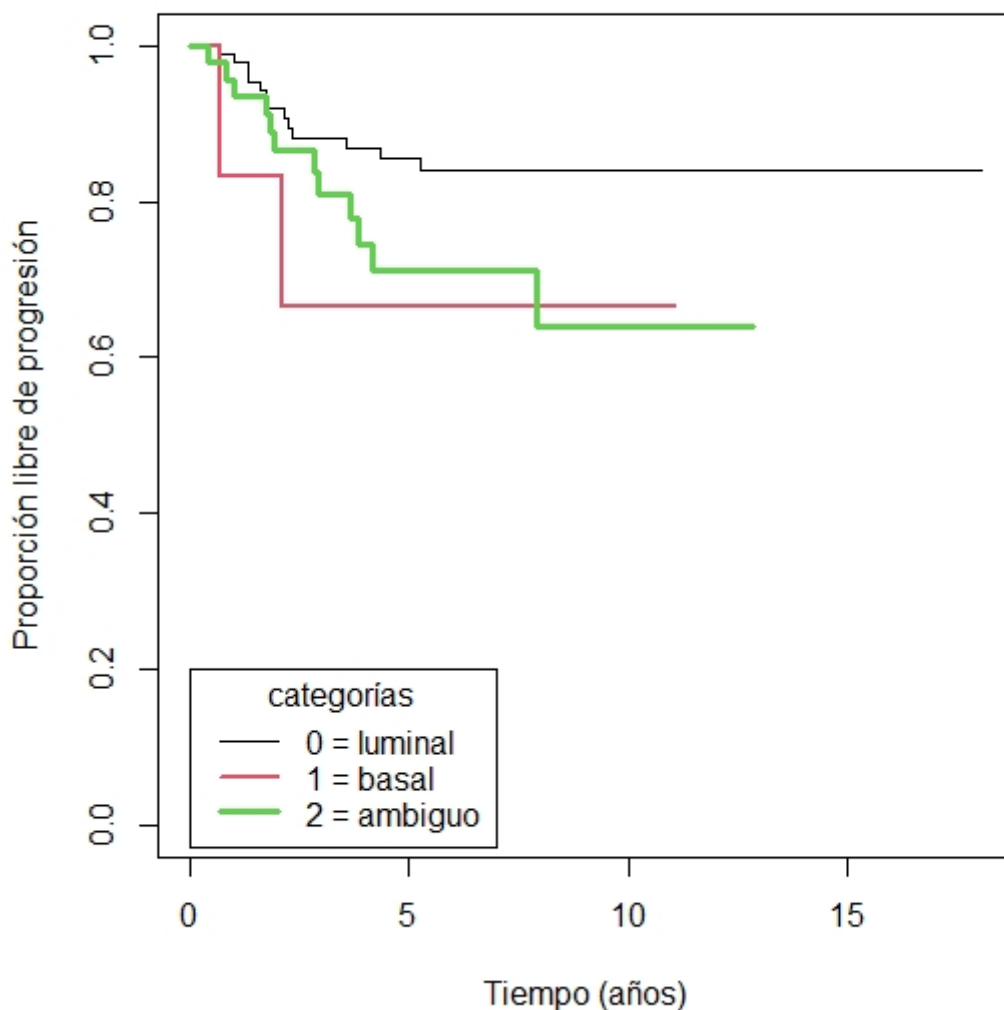
Gráfica 68. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.

6.10.6 Relación entre la progresión y la clasificación molecular propuesta por Choi et al. (2014)

De los 171 pacientes han progresado 27, de los cuales corresponden 13 al grupo luminal, 2 al grupo basal y 12 al grupo ambiguo. Como se puede observar en la gráfica, los que progresan primero son los pertenecientes al grupo basal, seguidos de los del grupo ambiguo. A los tres años desde el diagnóstico de la enfermedad la mayoría de los pacientes han progresado.

Esta relación no es estadísticamente significativa, con una $p=0,1$.

Clasificación de Choi

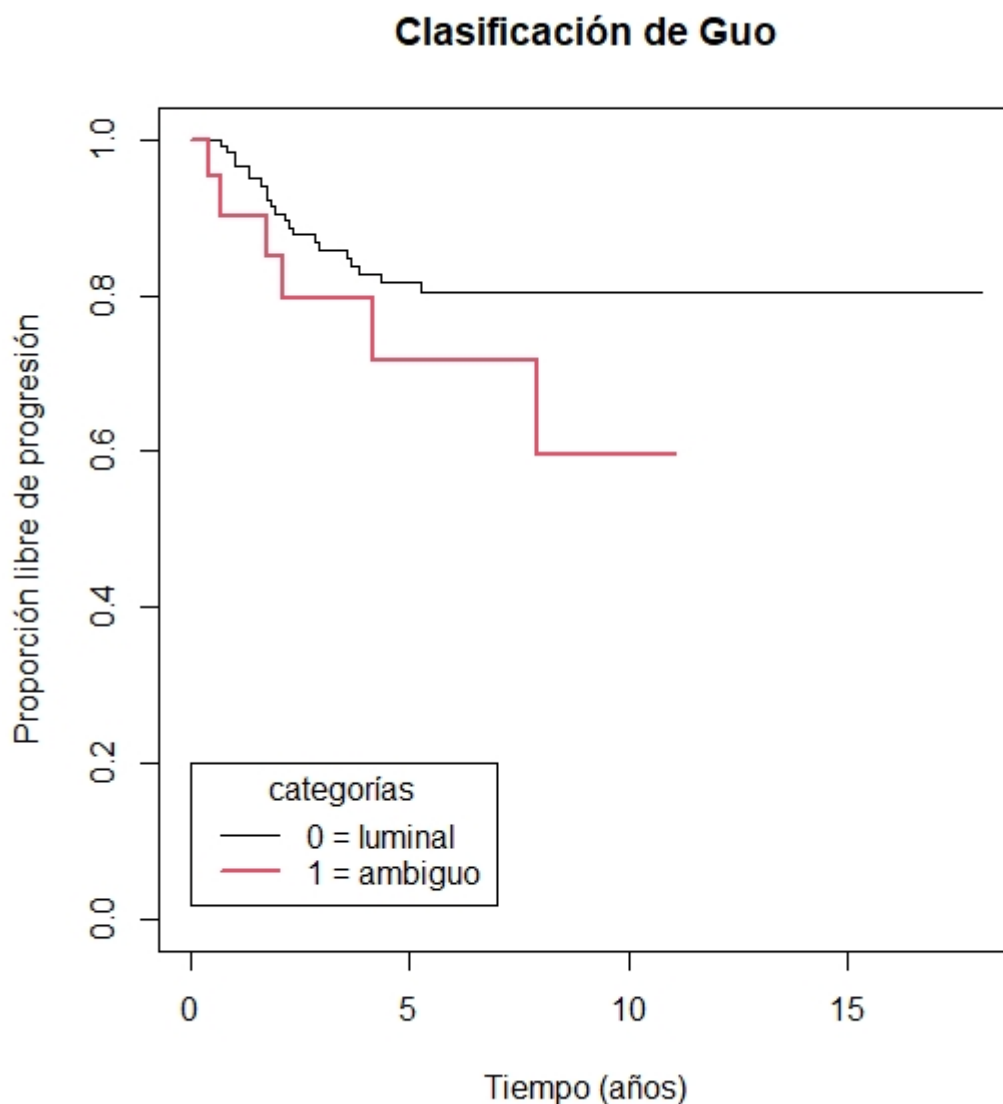


Gráfica 69. Relación entre progresión y la clasificación molecular propuesta por Choi et al.

6.10.7. Relación entre la progresión y la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak (2019)

De los 171 pacientes, con esta clasificación molecular progresan 27 pacientes, siendo 21 pertenecientes al grupo luminal y 6 pertenecientes al grupo ambiguo. Como se puede observar en la gráfica, los primeros en progresar son los del grupo ambiguo.

Esta relación no es estadísticamente significativa y presenta una $p=0,2$.

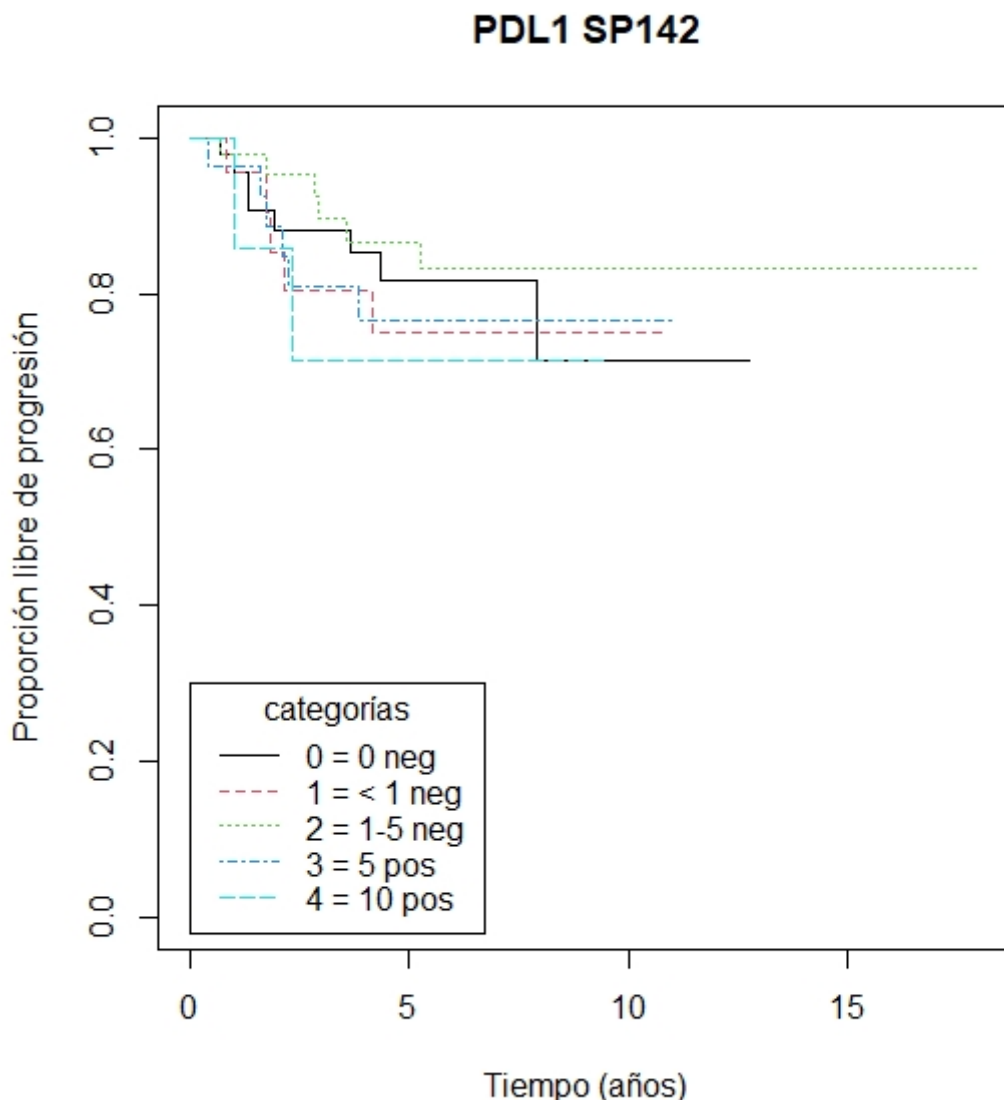


Gráfica 70. Relación entre progresión y la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak.

6.10.8. Relación entre la progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142

De los 27 casos que progresan, 8 pertenecen al grupo PD-L1 0% (negativo), 5 pertenecen al grupo PD-L1 < 1% (negativo), 6 pertenecen al grupo PD-L1 entre 1 y 5% (negativo), 6 pertenecen al grupo PD-L1 $\geq 5\%$ (positivo) y los dos restantes pertenecen al grupo PD-L1 $\geq 10\%$ (positivo). Lo que progresan antes son el grupo PD-L1 $\geq 10\%$, grupo minoritario con solo dos casos, también llama la atención el grupo PD-L1 0% y el grupo PD-L1 < 1% en los dos primeros años la mayoría de sus pacientes han progresado.

Esta relación no es estadísticamente significativa y presenta una $p=0,9$.

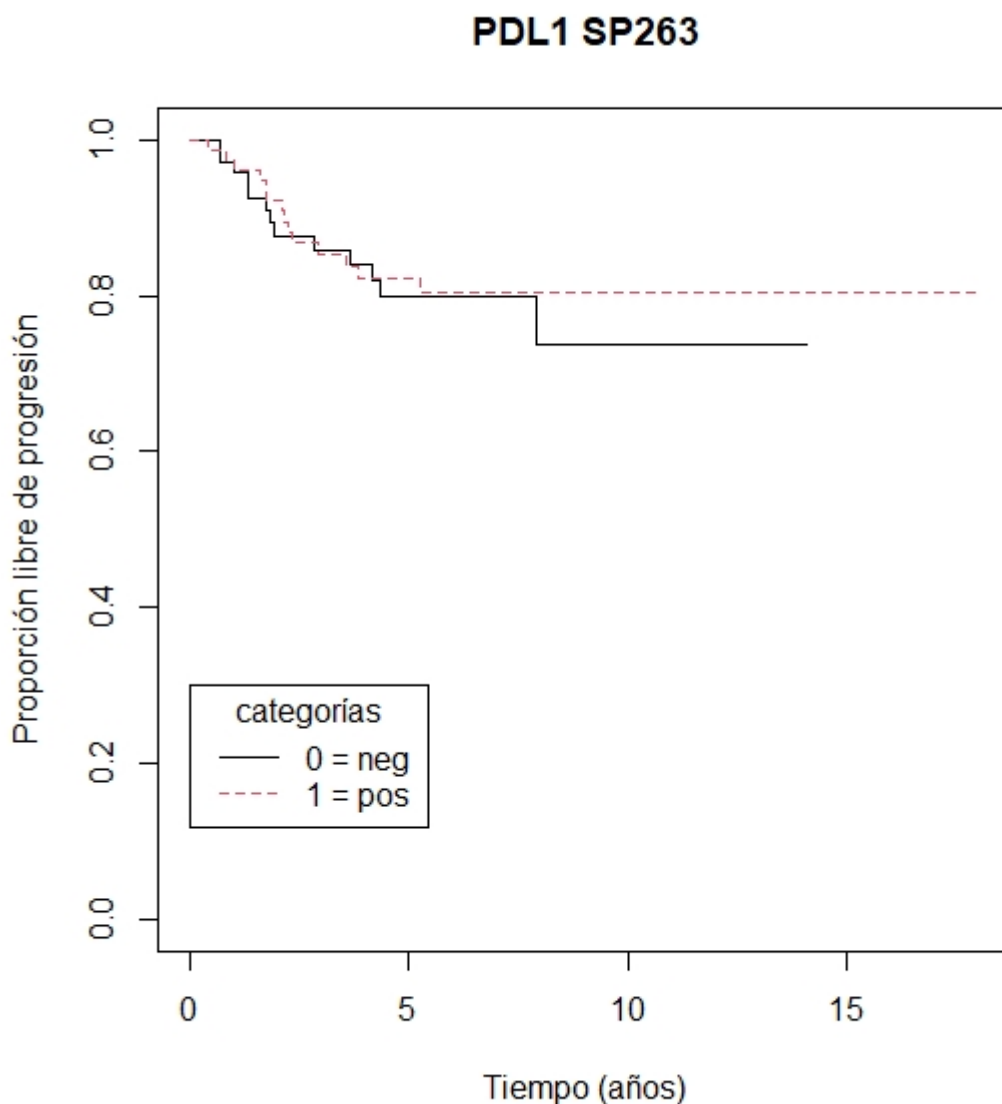


Gráfica 71. Relación entre progresión y la expresión de PD-L1 medida con el clon SP142.

6.10.8. Relación entre progresión y expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263

De los 27 pacientes que progresan, 13 pertenecen al grupo que no expresa PD-L1 y los 14 restantes pertenecen al grupo que expresan PD-L1. Como se puede ver en la gráfica, ambos grupos son muy similares, no observándose diferencias significativas.

Esta relación no ha sido estadísticamente significativa, presentando una $p=0,7$.

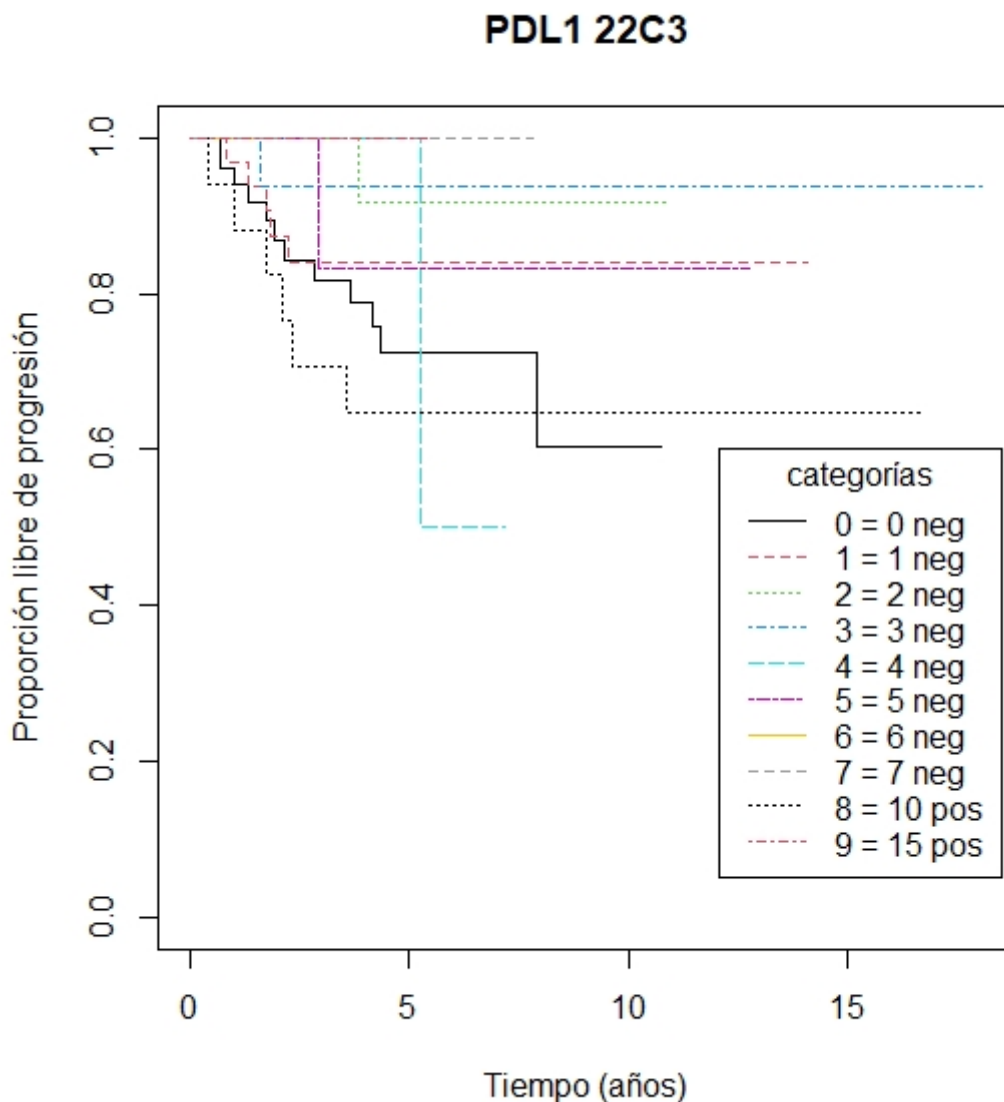


Gráfica 72. Relación entre progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.

6.10.9. Relación entre la progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3

Doce pacientes de los 27 que progresan pertenecen al grupo CPS 0 (negativo), 5 pacientes pertenecen al grupo CPS 1 (negativo), en los grupos CPS 2, CPS 3, CPS 4 y CPS 5 (todos negativos) han progresado un paciente solo. En el grupo CPS 10 (positivo) han progresado 6 pacientes. El resto de los grupos CPS 6, CPS 7 y CPS 15 no ha progresado ningún paciente. Como se puede observar en la gráfica, el grupo de CPS 10 es el que progresa más rápido, seguido de CPS 0.

A pesar de estos datos, esta relación no es estadísticamente significativa, con una $p=0,5$.



Gráfica 73. Relación entre progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial de vejiga es biológicamente muy heterogéneo. En el momento del diagnóstico, entre el 70 y 80% de los tumores están limitados en la mucosa y lámina propia (estadios Ta y T1). De estos, entre un 50 y un 70% presentarán recidivas y solo unos pocos casos (entre un 15-25%) progresarán a estadios más avanzados.

El tratamiento de los carcinomas uroteliales en estadio T1 es controvertido, debido a su comportamiento clínico heterogéneo. Actualmente, el tratamiento en este grupo de tumores está propuesto por las circunstancias individuales de los pacientes y basado principalmente en factores predictivos y pronósticos (Ely 2009; Redondo-González et al.; 2015). La experiencia clínica ha demostrado que existe un subgrupo dentro de los tumores no músculo invasivos, con alto potencial de malignidad por su mayor recidiva y progresión, son los tumores en estadio T1 de alto grado y los CIS. Estos grupos de tumores pueden ser tratados mediante RTUs e instilaciones de BCG intravesical o mitomicina-C; alternativamente aquellos que sean muy extensos podrían ser tratados con cistectomía inmediata. Desafortunadamente, el riesgo de progresión es alto con la primera opción terapéutica (Andius y Holmäng, 2004), mientras que con el segundo tratamiento existe el riesgo de sobretratamiento.

En este trabajo, hemos intentado dilucidar si algunos de los carcinomas uroteliales no músculo invasivos T1 pueden tener un comportamiento más agresivo y para ello hemos aplicado la clasificación molecular mediante inmunohistoquímica validada para los tumores músculo invasivos propuesta por Choi et al (2014) y por Guo y Czerniak en 2019.

Por otra parte, como acabamos de ver, uno de los pilares fundamentales del tratamiento de los carcinomas uroteliales no músculo invasivos es el uso de la inmunoterapia, que consiste en las instilaciones intravesicales de BGC. En la actualidad existen otros fármacos de inmunoterapia que se usan si hay expresión de PD-L1 en células inmunitarias o tumorales y ya han sido aprobados en carcinomas uroteliales metastásicos o localmente avanzados cuya enfermedad ha progresado durante o después de tratamiento quimioterápico. Apoyándonos en esta idea analizamos la expresión de PD-L1 en estos carcinomas uroteliales no músculo invasivos T1, con tres clones de anticuerpos diferentes.

7.2. RELACIÓN ENTRE EL CARCINOMA UROTELIAL NO MÚSCULO INVASIVO CON LAS VARIABLES CLÍNICAS

Como sabemos, los carcinomas uroteliales de vejiga son más frecuentes en varones mayores y fumadores. En nuestro grupo de pacientes, el 86,6% eran hombres, el 56,7% tenían más de 70 años, y el 79,9% se declaraban exfumadores o fumadores en activo. Estos datos son similares a los publicados sobre la incidencia y la etiología del carcinoma urotelial (Bray et., 2018; Globocan 2018; Cumberbatch et al., 2016; Cumberbatch et al., 2018).

Cabe destacar que un 72,4% de nuestros pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. La asociación entre obesidad/sobrepeso con cáncer vesical no está bien definida. Aunque algunos autores han visto que puede ser un factor de riesgo para la recurrencia del cáncer de vejiga, aún no se ha demostrado su asociación con este tipo de tumores (Lin et al., 2018).

Por otra parte, nuestra población presenta comorbilidades limitadas, ya que el 78,4% de nuestros pacientes presentaban más de 5 puntos en el índice de comorbilidad de Charlson, que relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente (ausencia de comorbilidad 0-1 puntos; comorbilidad baja 2 puntos; y comorbilidad alta > 3 puntos). El 57,7% de nuestra muestra presentaba una escala de riesgo anestésico ASA de III y IV (paciente con patología coexistente descompensada, paciente con patología coexistente severa, compensada, paciente con más de una patología coexistente con daño en varios órganos o paciente muy grave, severamente descompensado que no da tiempo a compensarlo). Concluyendo que los niveles de comorbilidades en nuestra población de estudio y de sobrepeso y obesidad, sugieren en nuestro estudio que los pacientes tienen una vida sedentaria y con poca actividad física, lo que podría tener relación en la etiología del cáncer de vejiga (Friedenreich et al., 2020). No obstante, hay que valorar que la edad es también un factor físico limitante muy importante.

El síntoma principal de debut fue en un 84,2% hematuria, igual que los síntomas documentados en los tumores músculo invasivos (Davis et al., 2012) y el 91,8% de los pacientes no presentaron hidronefrosis.

Finalmente debemos destacar que en un 94,7% de nuestra población el carcinoma vesical fue el tumor primario, mientras que los restantes habían presentado tumores previos en las vías urinarias superiores. Estos últimos, según la literatura revisada, se asocian de forma independiente con la presencia de tumores vesicales concomitantes y la recurrencia urotelial posterior (Inamoto et al., 2020).

7.3. RELACIÓN ENTRE EL CARCINOMA UROTELIAL NO MÚSCULO INVASIVO Y PARÁMETROS HISTOLÓGICOS

En nuestra serie, de los 171 tumores fueron clasificados como T1a un 60,2 %, como T1b un 17,6% y como T1c un 22,2%, datos similares a los publicados por Rouprêt et al. en el 2013, aunque en su estudio solo dividió a los tumores en T1a (con invasión hasta la muscular de la mucosa), que representaban el 66% de los casos, y T1b (con invasión más allá de la muscular de la mucosa con preservación de la muscular), que representaban el 34% restante. El grupo de van Rhijn et al., publicó en 2012 una serie de 134 casos, de los cuales clasificaron como T1a un 60%, T1b un 14% y T1c un 26%, estos resultados son prácticamente idénticas a los obtenidos en nuestro estudio. Con estos resultados podemos concluir que nuestra serie coincide con lo descrito en la literatura, a pesar de la gran heterogeneidad de las publicadas.

En cuanto al grado histológico, si usamos los criterios vigentes de la OMS, fueron de alto grado el 100% de nuestros casos frente a los datos de van Rhijn donde obtuvo 81% de alto grado y un 19% de bajo grado T1. Si usamos los criterios de la clasificación de la OMS de 1973 que clasificaba el grado nuclear como G1, G2, y G3, en nuestra muestra obtuvimos un 7,6% de G2 y 92,4% de G3 (ambos clasificados como alto grado). En el grupo de van Rhijn obtuvieron un 42% de G2 y un 58% de G3, mientras que el grupo de Andius obtuvo un 4% de G1, un 40% de G2 y un 56% de G3. Con estos resultados podemos concluir que los tumores de nuestra serie fueron de más alto grado que los descritos en la literatura.

En nuestra población un 17% de los tumores se acompañaron de CIS. En otras series, como la de van Rhijn et al. (2012), el porcentaje fue más alto, con un 36%, al igual que en la serie de Andius et al. (2007), con un 32%. En un estudio reciente, Lu et al. (2021) refirieron que solo el 4% de sus carcinomas uroteliales T1 se asociaban con CIS. Lo que demuestra la gran heterogeneidad de los trabajos publicados y nuestros resultados son intermedios entre ambas series. En nuestra serie la mayor parte de las biopsias estaban constituidas casi exclusivamente

por tumor sólido o papilar, mostrando escasa representación de urotelio plano, lo que puede justificar nuestros resultados.

Siguiendo con el patrón tumoral, en nuestra serie el patrón más abundante fue el papilar, con un 75,4%, le sigue el patrón sólido, con un 14%, y el patrón sólido y papilar con un 10,5% de los casos. Para otros autores, como Andius et al. (2007), el patrón predominante fue el papilar con un 46%, el patrón sólido y papilar representó un 28% y el patrón sólido, un 26%. Lamentablemente son pocos los artículos que comentan este parámetro histológico para poder compararlo con nuestros resultados.

En los carcinomas uroteliales un 25% de los casos presentan variantes histológicas (Black y Black, 2020), algunas son de bajo riesgo de progresión frente a otras como la variante micropapilar, en nidos, de células pequeñas o sarcomatoide que son de alto riesgo de progresión y de peor pronóstico. Estos autores destacan que el diagnóstico de estas variantes es un gran desafío, ya que hay una variabilidad interobservador importante a pesar del desarrollo de unos criterios diagnósticos estandarizados. En nuestra serie un 79,5% de los casos fueron clasificados como carcinomas uroteliales puros, frente a un 8,8% que fueron variantes histológicas de bajo grado y un 11,7% que fueron variantes histológicas de alto grado, pareciéndose nuestros resultados a la escasa información bibliográfica existente.

En la mayoría de nuestros casos se identificó un solo tumor (66,7%), datos similares a los obtenidos por Andius et al. (2007), en cuya serie los tumores solitarios representaron el 69% del total. En los datos publicados por Van Rhijn et al. (2012) se observa un leve descenso de los tumores solitarios, con un 59%. Datos similares fueron los presentados por el grupo de Wang recientemente (2022), siendo el tumor solitario el mayoritario con un 59,4 %. Por el contrario, en la muestra analizada por el grupo de Lu (2021), el 57,4% de sus tumores eran múltiples. En definitiva, estos tumores son generalmente únicos, pero no es infrecuente la multifocalidad, como ocurre en la mayoría de los tumores vesicales independientemente del estadio clínico que presenten.

Se sabe que el tamaño de los tumores de más de 30 mm representa un factor de riesgo de progresión a tumores músculo infiltrantes (Babjuk et al., 2022, Soria et al., 2022). En nuestra serie un 55% de los casos medían más de 30 mm, dato ligeramente superior a los publicados por el grupo de van Rhijn (2012) que fue de un 47%, y solo el 31,3% de los tumores publicados por Lu et al. (2021).

La invasión linfovascular es un factor pronóstico muy importante por el riesgo de poder producir metástasis a distancia (Soria et al., 2022). En nuestra serie en un 5,3% de los casos se identificó invasión linfovascular, frente al 10% publicado por Andius et al. (2007) y el 4% presentada por el grupo de Lu (2021). Sin embargo, el grupo de Wang (2022) presenta una tasa de invasión linfovascular más elevada del 15,6%. Con estos resultados se demuestra la heterogeneidad de los trabajos, siendo nuestra serie una de las que presenta los datos más bajos.

La mayoría de estas variables pueden estar sesgadas por la variabilidad inter e intraobservador, especialmente aquellas que dependen de visualización de los cortes histológicos. Al tratarse de muestras muy fragmentadas obtenidas por RTU, es difícil la evaluación de parámetros como la muscular de la mucosa, para poder subestadificar los T1, la identificación de pequeños focos de variantes histológicas poco comunes, o la definición de la delgada línea que separa las características citológicas entre los G2 y G3. Todo ello hace que estos resultados sean poco reproducibles.

7.4. RELACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR PROPUESTA POR CHOI ET AL. (2014) CON LAS VARIABLES CLÍNICAS

Para intentar dilucidar si los carcinomas uroteliales no músculo infiltrantes T1 pueden tener un comportamiento más agresivo, hemos aplicado la clasificación molecular mediante la batería inmunohistoquímica empleada en los carcinomas uroteliales músculo invasivos propuesta por el grupo de Choi en 2014, que agrupa estos tumores en subtipos basales y luminales siguiendo la clasificación molecular de los cánceres de mama.

Desde el año 2010, varios grupos han propuesto diferentes clasificaciones moleculares en su mayoría centradas en los tumores uroteliales músculo invasivos y aplicadas con técnicas de secuenciación (Lindgren et al., 2010; Sjö Dahl et al., 2012; Sjö Dahl et al., 2013; Damrauer et al., 2014; The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Robertson et al., 2017; Choi et al., 2014).

Uno de los grupos pioneros fue el de la Universidad de Lund en Suecia. En su primera investigación, los autores estudiaron 144 carcinomas uroteliales y propusieron dos subtipos moleculares intrínsecos denominados MS1 y MS2 (Lindgren et al., 2010). Estos dos subtipos difieren en su expresión génica, en los perfiles de mutación y en el nivel de inestabilidad genómica. Se sabe que varios genes están mutados en el cáncer de vejiga como FGFR3, PIK3CA, KRAS, HRAS, NRAS, TP53, CDKN2A y TSC1; de todos estos, las mutaciones activadoras en FGFR3 y las mutaciones inactivadoras en TP53 son las más frecuentes. Las mutaciones de FGFR3 son características de los tumores de bajo grado, mientras que las mutaciones inactivadoras en TP53 son las más frecuentes en los tumores infiltrantes. Esto ha llevado a pensar que los carcinomas uroteliales se desarrollan a través de dos vías moleculares, una relacionada con FGFR3 y otra relacionada con TP53. Los subtipos MS1 y MS2 muestran patrones de mutación genética distintos. Las mutaciones activadoras de FGFR3/PIK3CA son frecuentes y muy significativas para los tumores MS1, mientras que las alteraciones de TP53/MDM2 y las pérdidas de RB1 son significativas para los tumores del grupo MS2. Un par de años después, el mismo grupo propuso cinco grandes grupos de subtipos moleculares: urobasal A (que está constituido por el antiguo grupo MS1 y se subdivide en MS1a y MS1b); genómicamente inestable (el grupo MS2a subdividido en MS2a1 y MS2a2); altamente infiltrado por células no tumorales (grupo MS2b1); urobasal B (grupo MS2b2.1); y SCC-like (MS2b2.2). Estos subtipos moleculares mostraron diferentes tasas de supervivencia. El grupo de los tumores clasificados como Urobasales A presentaron buen pronóstico, el grupo de los Urobasales B y los SCC-like fueron los grupos de peor pronóstico, mientras que los grupos de genómicamente inestables y el grupo de altamente infiltrado por células no tumorales son de pronóstico intermedio. En este estudio también se validó la expresión de 11 genes (CCND1, FGFR3, TP63, CK20, ERBB2, CCNE1, CCNB1, CK5, CK14, CK6 y EGFR) mediante el uso de inmunohistoquímica (Sjö Dahl et al., 2012). Posteriormente publicaron otro estudio en el año 2013, en el que se describe la caracterización patológica de los subtipos moleculares usando inmunohistoquímica y analizando la expresión génica en 237 tumores. Las técnicas de inmunohistoquímica permitían una clasificación sencilla y más económica, donde se propusieron tres grandes subtipos moleculares: urobasal (CK5+, P-CAD+ y TP63+), los tumores genómicamente inestables (CK5-, P-CAD-, TP63-, E-CAD+ y ERBB2+) y por último el SCC-like (CK5+ y P-CAD+). Estos tres subtipos presentan importantes diferencias pronósticas (Sjö Dahl et al., 2013). El grupo urobasal se puede dividir en dos grupos el UroB y el UroA. El primero, se ha visto que comparte características con los subtipos genómicamente inestable y SCC-like, ya que tienen una alta tasa de proliferación e invasividad, mientras que el segundo tiene una alta tasa de expresión de FGFR3 y CK5. Como resultado de estas

características, la mitad de los UroB se clasificaron como urobasales de bajo riesgo y la otra mitad como de alto riesgo.

El grupo de la Universidad de Carolina del Norte, propuso dos subtipos intrínsecos de carcinoma urotelial de alto grado, el primero denominado luminal o K1 que presentaban PPARG, GATA3, CK 20 y UPK2, y el grupo basal o también denominado K2 que tenía CK5/6 y CD44 (Damrauer et al., 2014).

Por las mismas fechas, el grupo del Proyecto TCGA propone dos clasificaciones (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). En la primera identifica cuatro grupos (grupo I, grupo II, grupo III y grupo IV) basados en alteraciones de FGFR3, expresión de genes de linaje epitelial y citoqueratinas o mutaciones de ERBB2 y expresión del receptor de estrógenos β . En este trabajo identificaron 32 genes con mutaciones recurrentes estadísticamente significativas que estaban implicadas en la regulación del ciclo celular, la regulación de la cromatina o en las vías de señalización de las quinasas. En la segunda clasificación, realizada unos años más tarde, se realizó un análisis completo de 412 tumores músculo infiltrantes, donde se identificaron 58 genes mutados y se identificaron cinco grupos: luminal; luminal-infiltrado, que presenta una baja respuesta al tratamiento; basal-escamoso, que tiene infiltrados de células inmunitarias y puede responder a tratamientos de inmunoterapia; neuronal, con una pobre supervivencia; y luminal-papilar, de bajo riesgo con una probabilidad baja de respuesta a tratamientos. Gracias a estos grupos se puede estratificar la respuesta a diferentes tratamientos. Estos nuevos grupos se comparan con los cuatro anteriores descritos (The Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Robertson et al., 2017).

En el año 2014, Choi y su equipo propusieron una clasificación molecular sencilla que se podía implementar en la práctica clínica. Se clasificaron los carcinomas uroteliales músculo invasivos de alto grado en dos categorías, los luminales y los basales y validaron la expresión inmunohistoquímica. Además, añadieron una tercera categoría denominada p53-like que se caracterizaban porque esos tumores eran resistentes a la quimioterapia neoadyuvante. Este último grupo no se validó con las técnicas de inmunohistoquímica.

Basándonos en la bibliografía revisada para este estudio, hemos decidido utilizar esta clasificación de Choi et al, 2014, por ser más sencilla y reproducible mediante el uso de las técnicas inmunohistoquímicas que utilizamos habitualmente en los servicios de Anatomía Patológica.

Nuestros resultados después de analizar los 171 tumores han sido los siguientes:

El grupo más numeroso fue el grupo luminal, con 101 casos (59,1%), mientras que solo obtuvimos 8 casos de tipo basal (4,7%). Lo más llamativo de nuestra serie es la cantidad de tumores clasificados como ambiguos, 53 casos (un 31%), de los cuales cabe destacar que identificamos 18 tumores (34%) triple negativos (CK20, CD44 y CK5 negativos), 8 tumores (15,1%) triple positivos (CK20, CD44, CK5 positivos), 5 tumores (9,4%) fueron CK20, CD44 negativos y CK5 positivos, 18 tumores (34%) fueron CK20 y CK5 positivos y CD44 negativo y por último 4 tumores (7,5%) fueron CK20, CD44 positivos y CK5 negativo. Analizando nuestros datos hemos visto que el marcador CD44 no se comporta como un marcador basal “puro”, siendo en muchos casos compleja la evaluación histológica, lo que posiblemente justifique el elevado número de tumores ambiguos encontrados en nuestra serie, dificultando la clasificación molecular. Los 9 casos restantes no han sido valorables.

Actualmente, existen muy pocos trabajos que revisen la clasificación molecular de los carcinomas uroteliales no músculo invasivos utilizando estos marcadores

inmunohistoquímicos. El grupo de Rebola, en 2019, publicaron un estudio de 147 carcinomas de vejiga no músculo infiltrantes, que dividieron en 4 subgrupos en función de la presencia o no de CK20 y CK5/6. Veinte casos se clasificaron como basales (CK5/6+ y CK20-), 32 casos tuvieron el fenotipo luminal (CK20+, CK5/6-), 6 casos los clasificaron como tipo mixto (CK20+ y CK5/6 +) y 89 casos los clasificaron como tipo nulo (CK20- y CK5/6-). Como podemos observar, nuestros datos no se corresponden con lo publicado, ya que hemos encontrado menos basales (solo 8 casos), hemos obtenido mayor proporción de tumores luminales (101), en el grupo que Rebola categoriza como tipo mixto (CK20 y CK5 positivos) nosotros observamos 18 casos, mayor número que el publicado, y el grupo nulo (CK20 y CK5 negativos) nosotros obtuvimos 18 casos, mucho menos que lo descrito en la literatura. Debemos tener cautela al comparar estos dos estudios, ya que en nuestro caso hemos utilizado el marcador CD44 como tipo basal, mientras que el grupo de Rebola no lo ha usado. Si nosotros replicamos esta clasificación y no usamos el anticuerpo CD44 tendríamos los siguientes datos: 9 casos categorizados como fenotipo basal, 119 casos con fenotipo luminal, en el grupo mixto obtendríamos 12 casos y finalmente el grupo estaría constituido por 24 casos. Aun así, las series son muy diferentes a lo planteado por Rebola et al. (2019).

En un estudio publicado en 2021 por el grupo de Lu se estudiaron 176 carcinomas uroteliales en estadio T1 y los clasificaron según su expresión inmunohistoquímica en subtipo basal/escamoso debido a su alta expresión de marcadores basal-like (CK5/6, CK14 y CD44) y una baja expresión de marcadores tipo luminal (GATA3, Uroplaquina II y CK20). A este grupo pertenecía el 43,2% de la muestra a estudio. Como podemos observar si comparamos sus datos con los de nuestro trabajo, nosotros solo obtuvimos un 4,7% de casos basales, mucha menor proporción. El segundo grupo se denominó Luminal A y se caracteriza por una alta expresión de marcadores tipo luminal (CK20 y uroplaquina II) y baja expresión de marcadores de tipo basal (CK5/6, CK14 y CD44) y el marcador GATA3. Este grupo aglutinó el 25,6 % de la serie, en comparación con nuestros datos que fue del 59,1%. Por último, el tercer grupo se denominó Luminal B, y se caracterizó por la alta expresión de marcadores luminales (GATA3 y uroplaquina II) y una baja expresión de marcadores basales (CK5/6, CK14 y CD44) y CK20). A este grupo pertenecía el 31,2 % de la muestra y estos resultados no son comparables con nuestros datos, ya que no obtuvimos ningún conjunto que se parezca inmunohistoquímicamente a este.

Wang et al. (2022), publicaron recientemente los resultados de su estudio hecho en 160 pacientes en estadio T1 usando los marcadores inmunohistoquímicos uroplaquina II, CK20, CK5/6 y CD44. Clasificaron las muestras en tres grandes grupos denominados clase 1, clase 2 y clase 3. El grupo clase 2 (16,9%) mostró una alta expresión de uroplaquina II y CK20, que se expresan principalmente en las células luminales. El grupo clase 3 (23,8%) demostró expresión de los marcadores basales (CK5/6 y CD44). Mientras que el grupo clase 1 (59,4%) el más numeroso, mostró expresiones inmunohistoquímicas entre la clase 2 y la clase 3. Estos resultados no coinciden con los de nuestro estudio ya que nuestro grupo predominante fue el luminal.

En otra investigación, el grupo de Sikic (2017) estudió 222 casos de carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores no de vejiga. Analizaron la expresión de marcadores inmunohistoquímicos para clasificarlos en dos grandes grupos: basales (CK5, EGFR, CD44) y luminales (CK20, p63, GATA3 y FOXA1). Describieron que el 23,9% eran del subtipo basal, el 13% eran del subtipo luminal y un 60,8% expresaban pocos o ningún marcador. Los datos presentados en este trabajo difieren bastante de los obtenidos por nuestro grupo y publicados en la literatura.

Como se demuestra en la bibliografía revisada, existen escasos estudios sobre la clasificación molecular de los carcinomas uroteliales no músculo invasivos T1, y los pocos que hay utilizan diferentes marcadores inmunohistoquímicos, con lo que su comparación resulta compleja.

En nuestro estudio, el grupo luminal T1a fue el más frecuente con un 35,1% del total. Finalmente, cuando analizamos el grupo basal, obtuvimos que 4 pacientes eran T1a, 3 pacientes eran T1c y solo un paciente era T1b. Obtuvimos una asociación positiva entre las variables clasificación molecular y subclasificación T1 (odds ratio = 1,46), agrupando los tumores en dos grandes grupos T1a y los no T1a y comparándolos con los grupos luminal y basal. Esta asociación debe interpretarse con cautela debido a que no hemos tenido en cuenta los tumores ambiguos.

Si analizamos los datos obtenidos en relación con la clasificación molecular y el patrón histológico, se observa que tanto los luminales como los basales son predominantemente de tipo papilar, representando los luminales un 43,9% del total y los basales un 2,3% (representando un 50% de este último grupo). Esta asociación ha sido negativa entre las variables clasificación molecular y patrón histológico (odds ratio = 0,35), agrupando los tumores en dos grandes grupos papilar puro y no papilar puro y comparándolos con los grupos luminal y basal. Para realizar esta asociación estadística no se han tenido en cuenta los casos ambiguos ni no valorables.

Si observamos los resultados de la relación entre CIS y la clasificación molecular, se puede ver que el grupo mayoritario es el luminal y que no se asocia con CIS (un 48.54% del total). En este caso las variables clasificación molecular y no presentar o presentar CIS es una asociación positiva (odds ratio = 1,54), por lo que podemos concluir que es más probable que en un tumor luminal no se encuentre CIS.

Es necesario destacar que la asociación entre las variables clasificación molecular y variantes histológicas presenta una fuerte asociación, con una odds ratio de 4,45. Para realizar este estudio se agruparon los tumores en dos grandes grupos, los que no tenían variantes histológicas o eran de bajo riesgo y aquellos que tenían variantes de alto riesgo. Para esta asociación no hemos tenido en cuenta los tumores ambiguos o no valorables. Podemos concluir que un tumor luminal lo más probable es que tenga una variante de bajo riesgo o que no tenga una variante histológica.

También hemos encontrado una fuerte asociación entre la variable progresión de pacientes y clasificación molecular, con una odds ratio de 2,26, por lo que podemos concluir que los tumores luminales es más probable que no progresen. Para realizar esta asociación no hemos incluido los tumores ambiguos ni los no valorables. Nuestros datos son similares a los publicados sobre los carcinomas músculo infiltrantes (Choi et al., 2014).

Las variables invasión linfovascular, número de tumores, tamaño tumoral y el tratamiento recibido, en nuestro estudio han presentado una asociación negativa, es decir, la odds ratio ha sido menor de 1. Resultados similares obtuvieron el grupo de Wang (2022) y el grupo de Lu (2021), cuyas variables clínicas e histológicas no fueron estadísticamente significativas.

Otras variables clínicas que hemos estudiado y que tienen una asociación positiva con la clasificación molecular (odds ratio mayor de 1) han sido la escala de riesgo anestésico ASA, la relación entre neutrófilo- linfocito (NLR), la presencia de hidronefrosis, el riesgo de progresión según los criterios de 1973 y de 2004. Nuestros datos hay que interpretarlos con prudencia ya que no hemos incluido los tumores ambiguos ni no valorables. No podemos comparar nuestros resultados con la literatura publicada, ya que estas variables no han sido estudiadas.

7.5. RELACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR PROPUESTA POR GUO Y CZERNIAK (2019) CON LAS VARIABLES CLÍNICAS

Debido a las discrepancias a la hora de usar marcadores de inmunohistoquímica para poder realizar la clasificación molecular, Guo y Czerniak propusieron que con dos marcadores sería suficientes para clasificar los carcinomas de vejiga en un grupo luminal y en un grupo basal con una precisión superior al 90% (Guo y Czerniak, 2019). Si GATA3 se expresaba y no se expresaba la CK5/6 eran clasificados como luminales y si GATA3 no se expresaba y CK5/6 sí, eran basales.

En nuestra experiencia esta clasificación aún fue más confusa, ya que todos los casos fueron GATA3 positivos y no nos permitió distinguir los dos grupos a estudio. Nuestros resultados fueron los siguientes: 139 casos luminales (81,3%), 23 ambiguos (13,4%), y 9 casos se perdieron con lo que fueron no valorables (5,3%).

Como se puede apreciar, con este sistema de clasificación no hemos conseguido identificar ningún tumor del grupo basal, aquí a diferencia de la propuesta por el grupo de Choi (2014), se ha disminuido considerablemente el grupo de los ambiguos, solo 23 casos frente los 53 casos de la clasificación previa. Analizando los datos con este método, se vio que todos los tumores eran positivos para GATA3, con lo que en nuestra experiencia es un marcador que no ayuda a discernir entre el grupo luminal y el basal.

El grupo de Queipo (2022) acaba de publicar un algoritmo para tipificar los carcinomas uroteliales músculo invasivos en función de su morfología y tres anticuerpos GATA3, CK5/6 y p16 con lo que describieron 4 grupos: luminal (GATA3 + y CK5/6 -); no luminal/escamoso basal (GATA3 - y CK5/6 +); genómicamente inestable (grupo luminal y p16+); y uro-like (grupo luminal y p16-). Cabe destacar que en este trabajo obtuvieron un 80,53% de positividad para GATA3, con lo que han podido discriminar entre los 4 grupos moleculares. Sus resultados no son ni extrapolables ni comparables con los nuestros debido a que los grupos moleculares y los tumores músculo invasivos a estudio son diferentes a nuestra muestra (solo queremos identificar luminal y basal, y los tumores a estudio son los carcinomas no músculo invasivos T1).

Analizando las variables descriptivas de nuestro estudio, comprobamos que un 48% de los casos corresponden a tumores luminales con estadio T1a, un 74,3% son tumores luminales de alto grado G3, un 62% son tumores luminales con patrón papilar. Solo el 12,9% de los tumores luminales presentan CIS asociado y un 4,1% con tienen de invasión tumoral linfovascular. Un 9,4% de los tumores luminales se identifica una variante histológica de alto riesgo.

Estudiando la asociación de esta clasificación molecular con las variables clínicas, observamos que la presencia de invasión linfovascular en la biopsia diagnóstica presenta una asociación positiva con una odds ratio de 1,80, lo que esto significa que es más probable que los tumores luminales no tengan invasión linfovascular.

Si analizamos las variantes histológicas y la clasificación molecular vemos que presentan una asociación positiva (odds ratio 1,62), con lo que podemos determinar que la probabilidad de que los tumores luminales no tengan variantes o sean de bajo riesgo es mayor que las de alto riesgo.

Es necesario destacar la asociación positiva entre la clasificación molecular y las variables recidiva de los pacientes (odds ratio = 1,44), progresión de los pacientes (odds ratio = 1,98), éxitus y causas del éxitus (ambas con una odds ratio = 1,18), por lo que podemos concluir que

es más probable que los tumores luminales no recidiven, no muestren progresión y que las causas del éxitus no sean debidas a los carcinomas uroteliales.

Otras variables clínicas que hemos estudiado y que tienen una asociación positiva con la clasificación molecular (odds ratio mayor de 1) han sido el índice de masa corporal, la escala de riesgo anestésico ASA, la relación neutrófilo-linfocito (NLR), la presencia de hidronefrosis, la clínica de presentación al diagnóstico, y el grado histológico en función de la clasificación de 1973. Nuestros datos hay que interpretarlos con prudencia ya que no hemos incluido los tumores no valorables. No podemos comparar nuestros resultados con la literatura publicada, ya que estas variables no han sido estudiadas.

Por otra parte, es importante comentar que las variables subclasificación de los tumores, patrón histológico o presencia de CIS han tenido una asociación negativa con la clasificación molecular (odds ratio <1).

7.6. RELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE PD-L1 DETERMINADO CON EL CLON SP142 Y LAS VARIABLES CLÍNICAS

En nuestra serie, 123 casos fueron negativos para PD-L1, aunque cabe destacar que un 60,9% de estos casos presentaron expresión débil de PD-L1. Solo 41 pacientes han sido considerados como PD-L1 positivos (punto de corte del 5%).

En relación con la edad, el grupo de mayores de 70 años (que es el más numeroso) es el que presenta una mayor tasa de positividad para PD-L1, un 24,7% y también una mayor tasa de negatividad (73,2%).

Los pacientes fumadores o exfumadores de menos de 10 años son el grupo mayoritario, presentando positividad para PD-L1 un 12,8% y ausencia de expresión un 34,9%. Los pacientes con sobrepeso y obesidad son los que presentan una mayor proporción de positividad de PD-L1 siendo un 19,4 %.

Un 18,4% de los 103 pacientes con estadio histológico de T1a son positivos para PD-L1 frente al 30% de los pacientes de estadio T1b y el 34,2% de los pacientes de estadio T1c. Esto sugiere que cuanto más infiltre el tumor más posibilidades tiene de ser PD-L1 positivo.

Si estudiamos los pacientes que no tienen una variante histológica, estos son positivos para PD-L1 un 18,7% frente al 5,3% de los que tienen variables tanto de bajo como alto riesgo. El patrón histológico papilar también es el que presenta mayor tasa de positividad siendo el 16,4% de todos los pacientes. En los tumores de mayores dimensiones (>30 mm) se observa una inmunoreactividad de PD-L1 en 16,4% frente a un 7,6% de los de menos tamaño.

No se pueden comparar nuestros resultados del nivel de expresión de PD-L1 analizado con SP142 debido a que no hay ningún estudio que evalúe estos parámetros en tumores no músculo invasivos. Sin embargo, el grupo de Lee et al. (2021) revisó 219 pacientes de alto riesgo músculo infiltrantes o con ganglios metastásicos y categorizaron la expresión de PD-L1 en tres grandes grupos, el primero <1% con 13,2% de los casos; el segundo entre $\geq 1 - 5\%$ un 27,4% de los casos; y por último $\geq 5\%$ con 59,4% de los casos. La expresión positiva se definió como $\geq 5\%$. Los resultados de este estudio respaldan el uso de la inmunoterapia adyuvante en los pacientes de alto riesgo que expresan PD-L1, ya que la supervivencia libre de recaídas a los 3 años ha sido del 54,7% en pacientes con PD-L1 negativo frente al 31,7% con PD-L1 positivo.

Solo se ha publicado un estudio en tumores no músculo invasivos comparando la expresión de PD-L1 antes de la administración de BCG y después según los pacientes fueran respondedores

o no (Kates et al., 2020). De un total de 63 casos, 31 respondieron al tratamiento de BCG y 32 no respondieron. La expresión de PD-L1 se observó en el 28 % de los pacientes que no respondieron frente al 4% de los pacientes que respondieron, con sus resultados sugieren que la expresión basal de PD-L1 en el tumor predice una respuesta desfavorable al tratamiento con BCG, estas conclusiones quedan a la espera de validación con series más amplias ya que podría utilizarse como método de orientación para las decisiones terapéuticas.

Otro artículo comparó la expresión de PD-L1 en diferentes estadios patológicos de carcinomas uroteliales, en concreto 108 pacientes sometidos a cistectomía radical con ganglios afectados de los cuales 12 correspondían a T1. Compararon la expresión de PD-L1 entre el tumor de vejiga primario y la metástasis ganglionar. Inmunohistoquímicamente el punto de corte para la positividad se estableció en el 5-10% como en nuestro estudio, y 91,7% de los casos fueron negativos frente al 8,3 % (un paciente) que resultó positivo (Schulz et al., 2021). Como se puede observar, en nuestra serie el número de casos positivos es más elevado, un 23,97%. Como conclusión, comprobaron que los tumores primarios de vejiga expresan más PD-L1 que las metástasis ganglionares, por lo que sería interesante realizar la determinación en el tumor primario, según lo publicado en este artículo.

Para facilitar el estudio e interpretación de la asociación entre variables, hemos agrupado los tumores en dos grandes grupos, los negativos para PD-L1 y los positivos.

Si analizamos las variables subclasificación de los tumores y la expresión de PD-L1, se observa una fuerte asociación entre estas con una odds ratio de 2,01, lo que nos permite concluir que es más probable que los tumores pT1a sean negativos para PD-L1.

Es necesario destacar la asociación positiva entre la expresión de PD-L1 y las variables de presencia de CIS (odds ratio = 1,33), tratamiento recibido (odds ratio = 1,65) y progresión de los pacientes (odds ratio =1,33). Esto significa que es más probable que los tumores en que el PD-L1 sea negativo no cursen con CIS, que reciban tratamiento con BCG y que no progresen.

Otras variables clínicas que tienen una asociación positiva con la expresión de PD-L1 (odds ratio mayor de 1) fueron el índice de masa corporal, la escala de Charlson, la escala de riesgo anestésico ASA, la relación entre neutrófilo- linfocito (NLR), la presencia de hidronefrosis, el grado histológico en función de la clasificación de 1973. No podemos comparar nuestros resultados con la literatura publicada, ya que estas variables no han sido estudiadas.

Por otra parte, es importante comentar que las variables patrón histológico, invasión linfovascular, variante histológica, recidiva de los pacientes, éxitus o causas de este, han tenido una asociación negativa o no han presentado asociación con la expresión de PD-L1 (odds ratio <1).

7.7 RELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE PD-L1 DETERMINADO CON EL CLON SP263 Y LAS VARIABLES CLÍNICAS

En nuestra muestra, un 51,5% de los casos fueron positivos para PD-L1 determinado con el clon SP263. En relación con los grupos de edad, el grupo mayoritario (>70 años), también es el que presenta el porcentaje mayor de positividad, con un 31% de los casos.

El grupo de los fumadores/ex fumadores de menos de 10 años fue el que presentó mayores tasas de expresión de PD-L1, con un 27,5% de los casos. Con este clon se observan resultados de expresión mayores que los obtenidos con el clon SP142 en los pacientes con sobrepeso y obesos, ya que un 31,5% de estos expresan PD-L1.

El estadio patológico T1a fue el más frecuente de expresión de PD-L1 con un 28,1% de los casos, y la morfología papilar también es la más habitual para la expresión, con un 36,8%. En 73 casos que no se asociaban con CIS se observó expresión de PD-L1 (42,7%) y en casos que no tenían variables específicas también fue positivo el PD-L1 (39,8%).

El tamaño tumoral que mayor tasa de expresión de PD-L1 tiene es el de más de 30 mm (26,9%) de los casos.

El 33,9% de los pacientes que recibieron tratamiento con BCG, su tumor expresaba PD-L1.

A día de hoy no hay ningún estudio publicado con datos de tumores no músculo invasivos y PD-L1 determinado con SP263. Weng et al. (2022) lo estudiaron en relación a los carcinomas uroteliales músculo invasivos en 282 pacientes, obteniendo una tasa de positividad mucho más baja que en nuestro estudio (22,1%). Esto si se demostrase en más trabajos nos podría indicar que cuanto más infiltrante sea el tumor, expresaría menos PD-L1 y por tanto sería menos útil la inmunoterapia. También llama la atención que presentaron más expresión de PD-L1 en pacientes del grupo de edad menor de 70 años (26,1%), aunque en este estudio había un 50% de pacientes que pertenecían a cada grupo y en nuestra muestra eran mayoritarios los pacientes pertenecientes en el grupo de más de 70 años. El punto de corte para el tamaño tumoral lo han establecido en 4 cm, con lo que sus resultados no son comparables a los nuestros (3 cm). Aun así, su tasa de positivos es más alta en los tumores menores de 4 cm con un 22,1 %, frente a los mayores de 4 cm que fue del 21,4%.

Analizando nuestros resultados de asociación entre variables observamos la subclasificación de los tumores presenta una asociación positiva con una odds ratio de 1,60. Si la comparamos con el clon SP142, discutido previamente, vemos que con este clon la asociación no es tan fuerte como con el previo. Aun así, concluimos que es más probable que los tumores pT1a sean negativos para PD-L1.

Otras variables anatomopatológicas importantes que han resultado asociación positiva con la expresión de PD-L1 han sido la presencia de CIS (odds ratio = 1,15), presencia de invasión linfovascular (odds ratio = 1,13), variante histológica (odds ratio = 1,40) y tratamiento de los pacientes (odds ratio = 1,29). Concluimos que es más probable que los tumores que no expresan PD-L1 no se acompañen de CIS, no tengan invasión linfovascular, sean de variantes de bajo riesgo o sin ella y que sean tratados con BCG.

Es necesario destacar la fuerte asociación entre la expresión de PD-L1 y las causas del éxito, que presenta una odds ratio de 2,67; esto significa que en los tumores que son negativos para PD-L1 es más probable que no se mueran por carcinoma urotelial.

Otras variables clínicas que hemos estudiado y que tienen una asociación positiva con la expresión de PD-L1 (odds ratio mayor de 1) fueron el índice de masa corporal, la escala de Charlson, la escala de riesgo anestésico ASA, la presencia de hidronefrosis, el riesgo de progresión según los criterios de 1973 y 2004. Nuestros datos hay que interpretarlos con prudencia ya que no hemos incluido los casos no valorables. No podemos comparar nuestros resultados con la literatura publicada, ya que estas variables no han sido estudiadas.

7.8. RELACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1 DETERMINADO CON EL CLON 22C3 Y LAS VARIABLES CLÍNICAS

De nuestros 171 pacientes solo 19 (11,1%) fueron PD-L1 positivos con CPS > 10. De los 3 clones de anticuerpos este fue el que menos tasa de positividad presentó. En los grupos de edad,

el grupo mayoritario (mayor de 70 años) mostró la mayor tasa de expresión de PD-L1 con 12 pacientes (7%).

Con relación al hábito tabáquico, 13 pacientes que expresaban PD-L1 eran fumadores o habían fumado, frente a solo 4 pacientes que nunca habían fumado y sí presentaban un CPS >10. El grupo de exfumadores de más de 10 años fue el que presentó la tasa más alta con 7 pacientes (4,1%).

Los grupos de pacientes con sobrepeso y/u obesidad son los que tienen más tasa de expresión de PD-L1 con 6 casos en cada grupo (3,5%).

En relación con la subclasificación patológica, el grupo de tumores T1a son los que más expresan PD-L1 con 9 pacientes (5,3%), seguidos de los T1c, 7 pacientes (4,1%). Aunque cabe destacar, que en proporción el grupo de T1c es el que presenta una tasa de expresión mayor porque solo está constituido por 38 pacientes, por lo que un 18,4% de estos pacientes expresan PD-L1.

El patrón histológico papilar, el mayoritario, también es el que expresa un mayor porcentaje de PD-L1 (6,4%), frente al patrón sólido que solo se expresa en un 4,1%.

El grupo de pacientes que no se asocian a CIS también es el que tiene mayor tasa de positividad de PD-L1, con un 9,4% de los casos. En relación con las variantes histológicas, aquellos tumores que eran uroteliales puros presentaban mayor tasa de expresión de PD-L1 (7,6%), frente a los tumores uroteliales que se asociaban con variantes histológicas de alto riesgo (2,3%).

Los tumores que medían menos de 30 mm presentaban mayor expresión de PD-L1 (7%), frente a los 4,1% de los tumores de más de 30 mm.

El 11,5% de los pacientes que fueron tratados con BCG su tumor expresaba PD-L1.

Comparar nuestros resultados con los observados en la literatura es complicado, debido a que los estudios publicados corresponden a carcinomas uroteliales músculo infiltrantes y los puntos de corte de los grupos son diferentes.

Weng et al. (2022) estudiaron 267 pacientes con tumores músculo infiltrantes, de los cuales un 22,1% presentaron expresión de PD-L1, como se puede comprobar con nuestros resultados, este dato es más elevado. El grupo de edad en el que más pacientes expresaron PD-L1 fue el de menores de 70 años con un 26,9% de los casos. El grupo de tumores que medían menos de 4 cm presentaban mayor expresión de PD-L1 con un 23,3%.

El grupo español del hospital universitario Virgen de la Victoria de Málaga (Dawid de Vera et al., 2023) ha publicado recientemente su estudio de 24 pacientes con 26 casos, 9 de esos casos han mostrado un CPS>10, proporción más elevada que en nuestra serie. A mayores, cabe destacar que este grupo estudió esos 26 por NGS donde identificaron 75 alteraciones genéticas diferentes, principalmente mutaciones en vías de señalización claves. Un 83% afectaban a la vía TP53/ciclo celular, un 77% afectaban a la vía PIK3CA/AKT/mTOR/RAS, un 52% a la vía de genes reguladores de la cromatina y un 42% a la vía de reparación del ADN.

Para poder analizar la asociación entre variables, hemos agrupado todos los casos negativos, independientemente de su CPS y todos los positivos, para tener dos grandes grupos.

Hemos observado una mayor asociación entre la variante histológica y la expresión de PD-L1 (odds ratio =2,12), mayor incluso que la obtenida con el clon SP263, con lo que se puede

concluir que los tumores que son negativos para PD-L1 con el clon 22C3 es mucho más probable que no presenten una variante histológica o que esta sea de bajo riesgo.

Es necesario destacar la fuerte asociación entre la recidiva de los pacientes y la expresión de PD-L1 (odds ratio = 3,47), lo que implica que los tumores que sean negativos para PD-L1 lo más probable es que no recidiven. También siguiendo este patrón, observamos una fuerte asociación entre progresión de los pacientes y expresión de PD-L1 (odds ratio = 2,68), es decir que los tumores negativos para PD-L1 es más probable que no progresen. De confirmarse estos resultados con otros estudios con mayor casuística, el uso del clon 22C3 podría predecir aquellos pacientes que tienen menos riesgo de recidivar y de progresar.

Otras variables clínicas que hemos estudiado y que tienen una asociación positiva con la expresión de PD-L1 (odds ratio mayor de 1) fueron la escala de Charlson, la escala de riesgo anestésico ASA, la hidronefrosis, la subclasificación de los tumores en pT1a y no pT1a, el riesgo de progresión según los criterios de 1973 y 2004 o el tratamiento de los pacientes. Nuestros datos hay que interpretarlos con prudencia ya que no hemos incluido los casos no valorables. No podemos comparar nuestros resultados con la literatura publicada, ya que estas variables no han sido estudiadas.

7.9. RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN DE CHOI ET AL (2014) Y LA EXPRESIÓN DE PD-L1

Para poder estudiar la asociación entre esta clasificación y la de expresión de PD-L1 hemos separado los tumores en dos grandes grupos, los negativos para PD-L1 y los positivos.

Se observó una fuerte asociación entre la clasificación molecular y la expresión de PD-L1 con el clon SP263 (odds ratio = 2,77), lo que significa que los tumores luminales lo más probable es que sean negativos para PD-L1. Resultados similares obtuvimos al usar el clon SP142, siendo en este caso una odds ratio de 1,58, lo que significa que la asociación no es tan fuerte como el SP263. Sin embargo, el clon 22C3 mostró una asociación negativa. De confirmarse estos resultados con futuros estudios, podría ser útil como cribado a la hora de estudiar o no la expresión de PD-L1, ya que en los tumores luminales lo más probable es que no lo expresen y no se beneficien de tratamiento inmunoterápico.

Nuestros resultados se deben interpretar con cautela, ya que no hemos tenido en cuenta los casos ambiguos ni los no valorables.

7.10. RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN DE GUO Y CZERNIAK (2019) Y LA EXPRESIÓN DE PD-L1

Para poder estudiar la asociación entre esta clasificación y la expresión de PD-L1 hemos separado los tumores en dos grandes grupos, los negativos para PD-L1 y los positivos.

Con esta clasificación solo obtuvimos asociación positiva con el clon 22C3 (odds ratio = 1,12), lo que significa que es más probable que los tumores luminales sean negativos para PD-L1. Con los clones sp142 y sp263 la asociación ha sido negativa.

7.11. RECIDIVA, PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

Como hemos visto, varios autores identificaron varios subgrupos moleculares (algunos de los cuales presentan peor pronóstico y están asociados con un perfil de expresión génica de un fenotipo escamoso/queratinizado) (Lindgren et al., 2010; Sjö Dahl et al., 2012; Choi et al., 2014; Guo y Czerniak, 2019). Este grupo de peor pronóstico es el que nosotros lo clasificamos como

basal usando como referencia las clasificaciones moleculares propuestas por Choi (2014) y Guo (2019).

Si observamos nuestros resultados, los grupos moleculares que obtuvimos siguiendo las directrices de la clasificación de Choi et al. (2014), fueron 101 casos luminales, 8 basales y 53 ambiguos. Treinta y ocho pacientes del grupo luminal presentaron recidivas (un 37,6%), frente a 3 pacientes del grupo basal (un 37,5%) y 23 pacientes del grupo ambiguo (43,4%). Como se puede observar, el grupo ambiguo es en proporción el que más recidivas muestra según nuestros resultados.

Como se puede ver en nuestro estudio, los tumores considerados como ambiguos son los que recidivan con más frecuencia, seguido de los luminales y casi a la par los basales.

Usando la clasificación de Guo y Czerniak de 2019, solo pudimos clasificar a nuestros pacientes en dos grandes grupos, los luminales con 139 casos de los cuales 54 recidivaron (38,8%) y el grupo ambiguo con 23 casos, de los cuales 11 recidivaron (47,8%). Aquí en este caso no hemos obtenido ningún caso basal. Guo y Czerniak en 2019 publicaron que con los dos marcadores de inmunohistoquímica GATA3 y CK5/6 eran suficientes para clasificar los tumores uroteliales en luminal y basal con un 90% de precisión. En nuestro caso no parece que sea útil este sistema de clasificación.

Estudiamos la progresión de nuestros pacientes clasificados según los criterios de Choi et al, 2014. Comprobamos que en el grupo de los luminales 13 pacientes progresaron (12,9%), en grupo de los basales, solo 2 pacientes (25%), y en grupo de los ambiguos, 12 pacientes (22,6%).

En los grupos según la clasificación de Guo y Czerniak (2019), 21 pacientes clasificados como luminales progresaron (15,1%), frente a 6 pacientes clasificados como ambiguos (26,1%).

En el caso de la progresión, a diferencia de lo que sucedía con la recidiva, los tumores que más progresaron fueron los basales y los ambiguos, datos que confirman lo publicado en la literatura (Lindgren et al., 2010; Sjö Dahl et al., 2012; Choi et al., 2014; Guo y Czerniak, 2019).

Llama la atención que en caso de los tumores clasificados como ambiguos, los marcadores inmunohistoquímicos que usamos no permitan discernir cuales de estos son realmente tumores basales, ya que como se puede observar un alto porcentaje de estos tumores recidivan y progresan.

Según nuestros resultados, podríamos considerar que los tumores luminales son los que menos progresan. En nuestra serie no parece haber diferencias entre la clasificación molecular para establecer recidivas, pero sí para determinar progresión.

En cuanto a la supervivencia, un 53,2% de nuestros pacientes fallecieron (91 pacientes), perteneciendo la mayoría al grupo de mayores de 70 años (65 pacientes). Si vemos los datos según la clasificación de Choi et al, 2014, 52 pacientes clasificados como luminales fallecieron (51,5%), 4 clasificados como basales (50%) y 32 pacientes clasificados como ambiguos (60,4%).

Mientras que con la clasificación de Guo y Czerniak (2019) fallecieron 73 pacientes del grupo luminal (52,5%) y 13 pacientes del grupo ambiguo (56,5%).

A pesar de esta alta tasa de mortalidad, cabe destacar que muertes específicas por esta enfermedad se produjeron en 18 casos (19,8% del total de muertes), solo 2 pacientes por otras patologías urológicas no relacionadas con su tumor de base, y en el grupo mayoritario, 71

pacientes, la muerte fue debida a causas cerebrovasculares, infecciones, otros tumores no relacionados con área urológica o por la edad.

En el caso de la recidiva, al analizar los tumores que expresan PD-L1 cuando se utiliza el clon SP142, hemos visto que en aquellos tumores que no expresan o que expresan menos del 5%, es decir, negativos, recidivaron 54 casos (un 79,4% del total) frente a los 14 casos (un 20,6%) de los que tuvieron un IC de más del 5%. En el caso de la progresión, los que no expresan o expresan poco PD-L1 (pero que se consideran como negativos) y progresaron fueron 19 casos (un 70,4% del total), frente a los 8 pacientes (29,6%) que progresaron y que expresaban PD-L1.

Cuando utilizamos el clon SP263 observamos que 37 pacientes (54,4% del total de recidivas) de los 79 que eran PD-L1 negativo recidivaron, frente a los 31 pacientes (45,6% del total) de los 88 con PD-L1 positivo que recidivaron. En el caso de la progresión, 13 pacientes (48,1% del total de los que progresan) PD-L1 negativos progresaron, frente a 14 pacientes (51,9% del total) PD-L1 positivo.

Cuando utilizamos el clon 22C3, 55 pacientes (80,9% del total de recidivas) recidivaron de los 143 que presentan un CPS <10, frente a los 13 pacientes (19,1% del total) que recidivaron de los 19 con CPS >10. La progresión en el grupo de los PD-L1 negativo fue de 21 pacientes (77,8%), frente a los 6 (22,2%) que progresaron en el grupo de los PD-L1 positivo.

Como se puede apreciar, en nuestro estudio no hemos evaluado la supervivencia global por dos motivos:

- 1º) Debido a que nuestros pacientes a estudio presentan una edad elevada (edad media de 72 años) y son una población diana con comorbilidades importantes. Como hemos visto 91 pacientes fallecieron y la mayoría de ellos por causas no urológicas (71 pacientes).
- 2º) Debido a que cuando hay progresión tumoral (carcinomas uroteliales músculo invasivos, infiltración loco-regional o metástasis a distancia) su pronóstico es nefasto, falleciendo a los pocos meses.

Debido a esto, consideramos más interesante evaluar el tiempo de recidiva, el tiempo de progresión y ver cuáles son los pacientes que fallecen.

7.12. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO

Para la realización de este estudio se han revisado retrospectivamente los informes archivados en la base de datos del servicio de Anatomía Patológica del CHUVI, identificados como carcinoma urotelial o de células transicionales de cualquier localización, entre los años de nuestro estudio 2001 al 2020. En total se obtuvieron 3629 biopsias que pertenecen a 1911 pacientes. De todos esos casos se seleccionan los que cumplen los siguientes criterios para nuestro estudio:

- Carcinomas uroteliales no músculo invasivos T1.
- Biopsia con el primer diagnóstico de carcinoma urotelial.
- Pacientes mayores de 18 años.

Para ello hemos revisado un número elevado de casos, 3629 biopsias, por dos uropatólogos y de todos ellos hemos seleccionado con los criterios anteriormente comentados 171 pacientes.

Las dificultades o limitaciones que nos hemos encontrado en nuestro trabajo son:

- A pesar de que nuestro número de casos a estudio es elevado, solo tenemos un pequeño porcentaje del grupo basal en nuestra casuística lo que dificulta el estudio estadístico de nuestro trabajo.
- También hemos observado el grupo ambiguo, en el que se engloban todos aquellos tumores que presentan expresiones inmunohistoquímicas aberrantes, que no permiten clasificarlos en luminales o en basales, que era nuestro objetivo principal.
- Hemos presentado dificultades en la evaluación de la expresión del PD-L1. Según el clon de anticuerpo que se utilice, la cuantificación inmunohistoquímica es diferente, con lo que es necesario tenerlo en cuenta para su correcta interpretación.
- La evaluación de positivos o negativos es muy sencilla, pero hay dos clones, el SP142 y el 22C3. Tenemos que precisar más cada resultado, ya que según el porcentaje de celularidad que muestre expresión o el CPS los clasificaremos en diferentes subgrupos, y no solo como negativos o positivos. Hemos querido profundizar más en si hay alguna expresión o no de PD-L1 en vez de centrarnos simplemente en si es positivo o no, por si en el futuro pueda ser relevante para el uso de ciertos fármacos inmunoterápicos, como está pasando ahora con el HER2-low en los carcinomas de mama (Modi et al., 2022).
- Sería recomendable ampliar los años a estudio y el número de casos para ver si nuestras variables del trabajo muestran asociación estadística en relación con los grupos moleculares luminal, basal y la expresión de PD-L1.

7.11. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

A pesar de que en nuestro trabajo nos hemos centrado en la realización del estudio inmunohistoquímico, debido a que es una técnica sencilla, barata, rápida y de uso estandarizado en todos los servicios de anatomía patológica, en la actualidad las nuevas líneas de investigación se están centrando en la secuenciación masiva, que cada vez tiene un coste menor y se ha optimizado el tiempo de espera de los resultados.

Muchos autores están intentando relacionar el riesgo de comportamiento agresivo del cáncer urotelial con los subtipos moleculares y la expresión génica (Blanca et al., 2023), mientras que otros autores van más allá, analizando las células tumorales circulantes para intentar predecir las características de alto riesgo en los carcinomas de vejiga (Jin et al., 2023).

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

PRIMERA

El uso de anticuerpos CK20, CK5 y CD44 (clasificación de Choi et al, 2014) nos permite clasificar los tumores en tres grupos (luminal, basal y ambiguo). El grupo basal y el ambiguo son los que progresan y recidivan en mayor proporción, pero estos resultados no son relevantes debido a que ambos no son estadísticamente significativos.

SEGUNDA

Estos anticuerpos no son suficientes para clasificar correctamente los tumores, ya que encontramos un amplio grupo de 53 pacientes, el ambiguo, que presenta una alta tasa de recidiva y progresión, sin ser estos resultados estadísticamente significativos.

TERCERA

El uso de anticuerpos GATA3 y CK5 no nos permite clasificar entre luminal y basal como aseguraban Guo y Czerniak (2019). En nuestra muestra encontramos un nuevo grupo ambiguo de 23 pacientes que no nos permitía clasificarlos ni en luminales ni en basales y presentaban una alta tasa de recidiva y progresión. Estos datos tampoco son relevantes ya que no son estadísticamente significativos.

CUARTA

En nuestro estudio la clasificación molecular no aporta información relevante para la práctica clínica.

QUINTA

Hemos demostrado fuerte asociación entre recidiva y progresión con la expresión de PD-L1 con el clon 22C3. Esto significa que los pacientes que son negativos tienen mayor probabilidad de no recidivar ni progresar.

SEXTA

Solo el uso de SP263 fue estadísticamente significativo para evaluar la recidiva; el grupo que no expresa PD-L1 presenta recidivas más tempranas (antes de los 3 años).

SÉPTIMA

La mayoría de las muertes en nuestra población fue debida a causas ajenas a la enfermedad estudiada; solo un 19,8% de todas las muertes fue debida a dicha enfermedad, lo que no nos permite evaluar exhaustivamente la supervivencia.

OCTAVA

Este es uno de los pocos estudios que analiza los carcinomas uroteliales no músculo invasivos. Es preciso llevar a cabo nuevas investigaciones con una población muestral más amplia y el uso de nuevos anticuerpos, que nos permitan discernir entre tumores luminales y tumores basales y así poder controlar, de una forma más dirigida, a aquellos pacientes que presenten mayor riesgo de recidiva y progresión.

ÍNDICE DE GRÁFICAS, FIGURA Y TABLAS

GRÁFICAS

Gráfica 1. Relación entre el resultado de PD-L1 determinado con SP142 y sexo.	121
Gráfica 2. Relación entre el resultado de PD-L1 determinado con SP142 y grupos de edad.....	121
Gráfica 3. Resultado de PD-L1 determinado con 22C3 y sexo.....	122
Gráfica 4. Resultado de PD-L1 determinado con 22C3 y grupos de edad.....	123
Gráfica 5. Representación de nuestros casos según la clasificación de Choi et al.....	123
Gráfica 6. Grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS y la clasificación molecular de Choi.....	128
Gráfica 7. Representación de nuestros casos según la clasificación de Guo y Czerniak.	134
Gráfica 8. Grado histológico en función de la clasificación 2004-2016 de la OMS y la clasificación molecular de Guo y Czerniak.....	138
Gráfica 9. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y fumar.....	144
Gráfica 10. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e IMC.....	145
Gráfica 11. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y escala de Charlson.	146
Gráfica 12. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y ASA.	146
Gráfica 13. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y NLR.	147
Gráfica 14. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y clínica.....	148
Gráfica 15. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e hidronefrosis.	149
Gráfica 16. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y la localización al diagnóstico.....	149
Gráfica 17. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y subclasificación T1.....	150
Gráfica 18. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y grado histológico.	151

Gráfica 19. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y el grado histológico según la clasificación de 2004-2016 de la OMS.....	151
Gráfica 20. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y el patrón histológico.....	152
Gráfica 21. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y CIS.	153
Gráfica 22. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e invasión linfovascular.	153
Gráfica 23. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y variante histológica.	154
Gráfica 24. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y número de tumores.....	155
Gráfica 25. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tamaño de las lesiones.....	156
Gráfica 26. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.....	156
Gráfica 27. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.....	157
Gráfica 28. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y R-RTU a los 3 meses.	158
Gráfica 29. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tratamiento recibido.	158
Gráfica 30. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y recidiva de los pacientes.	159
Gráfica 31. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y progresión de los pacientes.	160
Gráfica 32. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y éxito.	161
Gráfica 33. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y causas del éxito.....	162
Gráfica 34. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y el grado histológico en función de la clasificación 2004-2016 de la OMS.	166
Gráfica 35. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y fumar.	173
Gráfica 36. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e IMC.....	174
Gráfica 37. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de Charlson.....	174
Gráfica 38. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de riesgo anestésico.....	175

Gráfica 39. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y NLR.	176
Gráfica 40. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y clínica.....	177
Gráfica 41. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e hidronefrosis.	177
Gráfica 42. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la localización al diagnóstico.....	178
Gráfica 43. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la subclasificación T1.	179
Gráfica 44. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico.	180
Gráfica 45. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS.	180
Gráfica 46. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el patrón histológico.	181
Gráfica 47. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y CIS.	182
Gráfica 48. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la invasión linfovascular.....	182
Gráfica 49. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y variante histológica.....	183
Gráfica 50. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y número de tumores.	184
Gráfica 51. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tamaño de las lesiones.	185
Gráfica 52. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión.....	185
Gráfica 53. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión según los criterios de 1973.....	186
Gráfica 54. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y R-RTU a los 3 meses.	187
Gráfica 55. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tratamiento recibido.....	188
Gráfica 56. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y recidiva de los pacientes.	188
Gráfica 57. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y progresión de los pacientes.....	189
Gráfica 58. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y éxito.....	190

Gráfica 59. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y causas del éxito.....	191
Gráfica 60. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.....	192
Gráfica 61. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.....	194
Gráfica 62. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.	195
Gráfica 63. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 medida con el clon 22C3.	196
Gráfica 64. Relación entre recidiva y la clasificación molecular propuesta por Choi et al.....	197
Gráfica 65. Relación entre recidiva y la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak	198
Gráfica 66. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.	199
Gráfica 67. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.	200
Gráfica 68. Relación entre recidiva y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.....	201
Gráfica 69. Relación entre progresión y la clasificación molecular propuesta por Choi et al.....	202
Gráfica 70. Relación entre progresión y la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak.	203
Gráfica 71. Relación entre progresión y la expresión de PD-L1 medida con el clon SP142.	204
Gráfica 72. Relación entre progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.	205
Gráfica 73. Relación entre progresión y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.....	206

FIGURAS

Figura 1 Visión anatómica de la vejiga. a) Ilustración frontal de posición de la vejiga en un varón. b) Visión lateral de la vejiga en un varón. c) Visión lateral de la vejiga en una mujer.	32
Figura 2. Vista panorámica de la pared de la vejiga 1,5x.	33
Figura 3. Urotelio y lámina propia 20x. (<i>Autoría propia</i>).....	34
Figura 4. Detalle del urotelio con las “ <i>umbrella cells</i> ” 40x.....	35
Figura 5. Estadios de infiltración de la pared vesical.....	40
Figura 6. Infiltración tumoral de la lámina propia. A) Dos grupos celulares infiltrando la lámina propia (20x). B) Infiltración difusa de la lámina propia (20x).	45
Figura 7. Interpretación de las técnicas inmunohistoquímicas. A) Positividad de CK20, B) Positividad de CK5, C) Positividad de CD44, D) Positividad de GATA3 (20x).....	100
Figura 8. Interpretación de la inmunohistoquímica con el clon SP142. A) SP142 negativo 0, B) SP142 negativo <1, C) SP142 negativo 1-5, D) SP142 positivo 5 (40x).	100
Figura 9. Interpretación de la inmunohistoquímica con el clon SP263. A) SP263 negativo. B) SP263 positivo (20x).....	101
Figura 10. Interpretación de la inmunohistoquímica con el clon 22C3. A) 22C3 negativo CPS 0. B) 22C3 negativo CPS 3. C) 22C3 positivo CPS10 (20x).	101
Figura 11. Realización de biopsia-punch del bloque donante.....	103
Figura 12. Realización de matriz tisular y cortes seriados para realización de técnicas.	103

TABLAS

Tabla 1. Relación entre los fármacos existentes y los anticuerpos comerciales.	77
Tabla 2. Resumen de las técnicas de inmunohistoquímica.	105
Tabla 3. Distribución de los pacientes en función de grupo de edad y sexo.	109
Tabla 4. Relación entre fumadores y sexo.	109
Tabla 5. Relación entre fumadores y grupos de edad.	110
Tabla 6. Relación entre IMC y sexo.	110
Tabla 7. Relación entre IMC y grupos de edad.	110
Tabla 8. Relación entre la escala de Charlson y el sexo.	110
Tabla 9. Relación entre la escala de Charlson y grupos de edad.	110
Tabla 10. Relación entre escala ASA y sexo.	111
Tabla 11. Relación entre escala ASA y grupos de edad.	111
Tabla 12. Relación entre NLR y sexo.	111
Tabla 13. Relación entre NLR y grupos de edad.	111
Tabla 14. Relación entre clínica y sexo.	111
Tabla 15. Relación entre clínica y grupos de edad.	112
Tabla 16. Relación entre hidronefrosis y sexo.	112
Tabla 17. Relación entre hidronefrosis y grupos de edad.	112
Tabla 18. Relación entre la localización al diagnóstico y el sexo.	112
Tabla 19. Relación entre la localización al diagnóstico y grupos de edad.	112
Tabla 20. Relación entre la subclasificación T1 y sexo.	113
Tabla 21. Relación entre la subclasificación T1 y grupos de edad.	113
Tabla 22. Relación entre el grado histológico y el sexo.	113
Tabla 23. Relación entre el grado histológico y los grupos de edad.	113
Tabla 24. Relación entre el patrón histológico y el sexo.	113
Tabla 25. Relación entre el patrón histológico y los grupos de edad.	114
Tabla 26. Relación entre el patrón histológico y sexo.	114
Tabla 27. Relación entre CIS y los grupos de edad.	114
Tabla 28. Relación entre invasión linfovascular y sexo.	114
Tabla 29. Relación entre invasión linfovascular y grupos de edad.	114
Tabla 30. Relación entre variante histológica y sexo.	115
Tabla 31. Relación entre variante histológica y grupos de edad.	115
Tabla 32. Relación entre número de tumores y sexo.	115

Tabla 33. Relación entre número de tumores y grupos de edad.....	115
Tabla 34. Relación entre el tamaño del tumor y sexo.....	115
Tabla 35. Relación entre el tamaño del tumor y grupos de edad.....	116
Tabla 36. Relación entre el riesgo de progresión y sexo.	116
Tabla 37. Relación entre el riesgo de progresión y grupos de edad.	116
Tabla 38. Relación entre el riesgo de progresión y sexo.	116
Tabla 39. Relación entre el riesgo de progresión y grupos de edad.	116
Tabla 40. Relación entre la R-RTU a los 3 meses y sexo.....	117
Tabla 41. Relación entre la R-RTU a los 3 meses y grupos de edad.....	117
Tabla 42. Relación entre el tratamiento recibido y sexo.	117
Tabla 43. Relación entre el tratamiento recibido y grupos de edad.....	117
Tabla 44. Relación entre recidiva y sexo.....	117
Tabla 45. Relación entre recidiva y grupos de edad.....	117
Tabla 46. Relación entre progresión y sexo.....	118
Tabla 47. Relación entre progresión y grupos de edad.....	118
Tabla 48. Relación entre éxitus y sexo.	118
Tabla 49. Relación entre éxitus y grupos de edad.	118
Tabla 50. Relación entre causas del éxitus y sexo.....	119
Tabla 51. Relación entre causas del éxitus y grupos de edad.....	119
Tabla 52. Relación entre la clasificación molecular de Choi et al, 2014 y sexo.	119
Tabla 53. Relación entre la clasificación molecular de Choi et al, 2014 y grupos de edad.....	119
Tabla 54. Relación entre la clasificación molecular de Guo y Czerniak y sexo.	120
Tabla 55. Relación entre la clasificación molecular de Guo y Czerniak y grupos de edad.....	120
Tabla 56. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con SP142 y sexo.	120
Tabla 57. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con SP142 y grupos de edad.....	120
Tabla 58. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con SP263 y sexo.	121
Tabla 59. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con SP263 y grupos de edad.....	122
Tabla 60. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con 22C3 y sexo.	122
Tabla 61. Relación entre expresión de PD-L1 determinado con 22C3 y grupos de edad.	122
Tabla 62. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y fumar.....	124
Tabla 63. Relación entre clasificación molecular propuesta por Choi e IMC.....	125

Tabla 64. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la escala de Charlson.	125
Tabla 65. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la escala de riesgo anestésico.....	125
Tabla 66. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el NLR.....	126
Tabla 67. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la clínica.	126
Tabla 68. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi e hidronefrosis.....	126
Tabla 69. Relación entre la clasificación propuesta por Choi y la localización al diagnóstico.	127
Tabla 70. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la subclasificación T1.....	127
Tabla 71. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el grado histológico.	127
Tabla 72. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el patrón histológico.	128
Tabla 73. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y CIS.	129
Tabla 74. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la invasión linfovascular.....	129
Tabla 75. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la variante histológica.	129
Tabla 76. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el número de tumores.....	130
Tabla 77. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el tamaño de los tumores.	130
Tabla 78. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el riesgo de progresión.....	130
Tabla 79. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el riesgo de progresión.....	131
Tabla 80. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la R-RTU a los 3 meses.	131
Tabla 81. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el tratamiento recibido.....	131
Tabla 82. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la recidiva de los pacientes.	132
Tabla 83. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la progresión de los pacientes.	132
Tabla 84. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y el éxito.	133
Tabla 85. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y las causas del éxito.	133

Tabla 86. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y fumar.....	134
Tabla 87. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak e IMC.....	135
Tabla 88. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y escala de Charlson.	135
Tabla 89. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y escala de riesgo anestésico.....	135
Tabla 90. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y NLR.	136
Tabla 91. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y clínica.....	136
Tabla 92. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak e hidronefrosis.	136
Tabla 93. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y localización al diagnóstico.....	137
Tabla 94. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y subclasificación T1.	137
Tabla 95. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y grado histológico.	138
Tabla 96. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y el patrón histológico.	138
Tabla 97. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y CIS.	139
Tabla 98. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak e invasión linfovascular.....	139
Tabla 99. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y variante histológica.....	139
Tabla 100. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y número de tumores.	140
Tabla 101. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y tamaño de las lesiones.....	140
Tabla 102. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y riesgo de progresión.....	141
Tabla 103. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y riesgo de progresión.....	141
Tabla 104. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y R-RTU a los 3 meses.	141
Tabla 105. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y el tratamiento recibido.	142

Tabla 106. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y recidiva de los pacientes.	142
Tabla 107. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y progresión de los pacientes.	142
Tabla 108. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y éxitus.	143
Tabla 109. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y causas del éxitus.	143
Tabla 110. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y fumar.	144
Tabla 111. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e IMC.	145
Tabla 112. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y escala de Charlson.	145
Tabla 113. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y ASA.	146
Tabla 114. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y NLR.	147
Tabla 115. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y clínica.	148
Tabla 116. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e hidronefrosis.	148
Tabla 117. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y la localización al diagnóstico.	149
Tabla 118. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y subclasificación T1.	150
Tabla 119. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y grado histológico.	151
Tabla 120. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y el patrón histológico.	152
Tabla 121. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y CIS. ...	152
Tabla 122. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 e invasión linfovascular.	153
Tabla 123. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y variante histológica.	154
Tabla 124. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y número de tumores.	155
Tabla 125. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tamaño de las lesiones.	155

Tabla 126. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.....	156
Tabla 127. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y riesgo de progresión.....	157
Tabla 128. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y R-RTU a los 3 meses.	157
Tabla 129. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y tratamiento recibido.	158
Tabla 130. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y recidiva de los pacientes.	159
Tabla 131. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y progresión de los pacientes.....	160
Tabla 132. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y éxitus.....	161
Tabla 133. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142 y causas del éxitus.	161
Tabla 134. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y fumar.....	162
Tabla 135. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 e IMC.....	163
Tabla 136. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y escala de Charlson.	163
Tabla 137. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y escala de riesgo anestésico.....	164
Tabla 138. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y NLR.	164
Tabla 139. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y clínica.....	164
Tabla 140. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 e hidronefrosis.	165
Tabla 141. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y la localización al diagnóstico.	165
Tabla 142. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y subclasificación T1.	165
Tabla 143. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y grado histológico.	166
Tabla 144. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y patrón histológico.	167
Tabla 145. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y CIS....	167

Tabla 146. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 e invasión linfovascular. 167

Tabla 147. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y variante histológica. 168

Tabla 148. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y número de tumores. 168

Tabla 149. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y tamaño de las lesiones. 169

Tabla 150. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y riesgo de progresión. 169

Tabla 151. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y riesgo de progresión. 169

Tabla 152. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y R-RTU a los 3 meses. 170

Tabla 153. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y tratamiento recibido. 170

Tabla 154. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y recidiva de los pacientes. 170

Tabla 155. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y progresión de los pacientes. 171

Tabla 156. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y éxito. 171

Tabla 157. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263 y causas del éxito. 172

Tabla 158. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y fumar. 172

Tabla 159. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e IMC. 173

Tabla 160. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de Charlson. 174

Tabla 161. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y escala de riesgo anestésico. 175

Tabla 162. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y NLR. ... 176

Tabla 163. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y clínica. 176

Tabla 164. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 e hidronefrosis. 177

Tabla 165. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y localización al diagnóstico. 178



Tabla 166. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la subclasificación T1.	179
Tabla 167. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico.	179
Tabla 168. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el grado histológico en función de la clasificación de 2004-2016 de la OMS.	180
Tabla 169. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y el patrón histológico.	181
Tabla 170. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y CIS.	181
Tabla 171. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y la invasión linfovascular.	182
Tabla 172. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y variante histológica.	183
Tabla 173. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y número de tumores.	184
Tabla 174. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tamaño de las lesiones.	184
Tabla 175. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión.	185
Tabla 176. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y riesgo de progresión según los criterios de 1973.	186
Tabla 177. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y R-RTU a los 3 meses.	187
Tabla 178. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y tratamiento recibido.	187
Tabla 179. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y recidiva de los pacientes.	188
Tabla 180. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y progresión de los pacientes.	189
Tabla 181. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y éxito.	190
Tabla 182. Relación entre la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3 y causas del éxito.	191
Tabla 183. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP142.	192
Tabla 184. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.	193
Tabla 185. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Choi y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.	193

Tabla 186. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinada con el clon SP142.....	194
Tabla 187. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinado con el clon SP263.....	195
Tabla 188. Relación entre la clasificación molecular propuesta por Guo y Czerniak y la expresión de PD-L1 determinado con el clon 22C3.	196

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*. 1995 Nov;46(5):617-30. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80290-8. PMID: 7495110
2. Abbas F, Memon A, Siddiqui T, Kayani N, Ahmad NA. Granular cell tumors of the urinary bladder. *World J Surg Oncol*. 2007 Mar 13;5:33. doi: 10.1186/1477-7819-5-33. PMID: 17355632
3. Abbasov B, Munguia G, Mazal PR, Haitel A, Koller A, Klingler CH, Susani M. Epithelioid angiosarcoma of the bladder: report of a new case with immunohistochemical profile and review of the literature. *Pathology*. 2011 Apr;43(3):290-3. doi: 10.1097/PAT.0b013e328344e2fb. PMID: 21436648
4. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 Nov;31(8):1628-34. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.04.006.
5. Abeshouse BS, Goldstein AE, Primary Carcinoma in a Diverticulum of the Bladder; A Report of Four Cases and a Review of the Literature | Read at annual meeting, American Urological Association, New York, N. Y., June 3, 1942., *The Journal of Urology*, Volume 49, Issue 4, 1943, Pages 534-557, ISSN 0022-5347, [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)70583-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)70583-6).
6. Adris P, Chung KT. Metabolic activation of bladder procarcinogens, 2-aminofluorene, 4-aminobiphenyl, and benzidine by *Pseudomonas aeruginosa* and other human endogenous bacteria. *Toxicol In Vitro*. 2006 Apr;20(3):367-74. doi: 10.1016/j.tiv.2005.08.017. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16203120
7. Adris P, Lopez-Estraño C, Chung KT. The metabolic activation of 2-aminofluorene, 4-aminobiphenyl, and benzidine by cytochrome P-450-107S1 of *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxicol In Vitro*. 2007 Dec;21(8):1663-71. doi: 10.1016/j.tiv.2007.07.009. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17826028
8. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005 Aug;48(2):202-5; discussion 205-6. doi: 10.1016/j.eururo.2005.04.006. Epub 2005 Apr 21. PMID: 15939524
9. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD, Folpe AL. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. 2000 Mar;13(3):238-42. doi: 10.1038/modpathol.3880044. PMID: 10757334

10. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int.* 2008;81(3):247-51. doi: 10.1159/000151398. Epub 2008 Oct 16. PMID: 18931537
11. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Sjö Dahl G, Höglund M. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep.* 2015 Jun 8;5:10957. doi: 10.1038/srep10957. PMID: 26051783
12. Ainsworth AM, Clark WH, Mastrangelo M, Conger KB. Primary malignant melanoma of the urinary bladder. *Cancer.* 1976 Apr;37(4):1928-36. doi: 10.1002/1097-0142(197604)37:4<1928::aid-cnrcr2820370444>3.0.co;2-w. PMID: 1260695
13. Akdaş A, Türkeri L. The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol.* 1991;23(4):333-6. doi: 10.1007/BF02549603.
14. al-Izzi MS, Horton LW, Kelleher J, Fawcett D. Malignant transformation in endometriosis of the urinary bladder. *Histopathology.* 1989 Feb;14(2):191-8. doi: 10.1111/j.1365-2559.1989.tb02128.x. PMID: 2707751
15. Al-Maghrabi J, Kamel-Reid S, Jewett M, Gospodarowicz M, Wells W, Banerjee D. Primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type arising in the urinary bladder: report of 4 cases with molecular genetic analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 2001 Mar;125(3):332-6. doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<0332:PLGBCL>2.0.CO;2. PMID: 11231478
16. Alexander RE, Hu Y, Kum JB, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Idrees MT, Emerson RE, Ulbright TM, Grignon DG, Eble JN, Cheng L. p16 expression is not associated with human papillomavirus in urinary bladder squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Nov;25(11):1526-33. doi: 10.1038/modpathol.2012.103.
17. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, Arnold W. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer.* 1999 Jun 1;85(11):2305-14. PMID: 10357398
18. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer.* 1997 Jan 15;79(2):356-61. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970115)79:2<356::aid-cnrcr19>3.0.co;2-#. PMID: 9010109
19. Allen D, O'Brien T, Pingle P, Chandra A. Endometrioid adenocarcinoma of the bladder. *Histopathology.* 2005 Feb;46(2):232-3. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01987.x. PMID: 15693899
20. Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB. Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. *World/Health Organization/International Society of Urologic Pathology. Mod Pathol.* 2001 Apr;14(4):267-72. doi: 10.1038/modpathol.3880300.

21. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S96-S118. doi: 10.1038/modpathol.2009.26.
22. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification system. *Adv Anat Pathol.* 2002 Jul;9(4):222-32. doi: 10.1097/00125480-200207000-00002.
23. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, Lin O, Jorda M, Jenkins LC, Soloway M, Epstein JI, Reuter VE; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):16-35. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.063. Epub 2012 Oct 5.
24. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncso P, Silva EG, Ordóñez NG, Ayala AG. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1994 Dec;18(12):1224-32. doi: 10.1097/00000478-199412000-00005. PMID: 7977945
25. Amin MB, Ro JY, Lee KM, Ordóñez NG, Dinney CP, Gulley ML, Ayala AG. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 1994 May;18(5):466-73. doi: 10.1097/00000478-199405000-00005. PMID: 8172321
26. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014 Aug;38(8):e20-34. doi: 10.1097/PAS.0000000000000240.
27. Amin MB, Smith SC, Eble JN, Rao P, Choi WW, Tamboli P, Young RH. Glandular neoplasms of the urachus: a report of 55 cases emphasizing mucinous cystic tumors with proposed classification. *Am J Surg Pathol.* 2014 Aug;38(8):1033-45. doi: 10.1097/PAS.0000000000000250. PMID: 25025366
28. Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, Chevillie JC, Kristiansen G, Cote RJ, Delahunt B, Eble JN, Genega EM, Gulmann C, Hartmann A, Langner C, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Merce J, Netto GJ, Oliva E, Rao P, Ro JY, Srigley JR, Tickoo SK, Tsuzuki T, Umar SA, Van der Kwast T, Young RH, Soloway MS. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol.* 2015 May;28(5):612-30. doi: 10.1038/modpathol.2014.158.
29. Andius P, Holmäng S. Bacillus Calmette-Guérin therapy in stage Ta/T1 bladder cancer: prognostic factors for time to recurrence and progression. *BJU Int.* 2004 May;93(7):980-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2003.04764.x. PMID: 15142147

30. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology*. 2007 Oct;70(4):758-62. doi: 10.1016/j.urology.2007.06.638. PMID: 17991551
31. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, Leibovich BC, Blute ML, Kwon ED, Zincke H. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer*. 2006 Aug 15;107(4):712-20. doi: 10.1002/cncr.22060. PMID: 16826585
32. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022 Jan;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511303
33. Bahrami A, Gown AM, Baird GS, Hicks MJ, Folpe AL. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall. *Mod Pathol*. 2008 Jul;21(7):795-806. doi: 10.1038/modpathol.2008.86. Epub 2008 May 16. PMID: 18487991
34. Bai Y, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, Han P. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World J Surg Oncol*. 2014 Jul 17;12:223. doi: 10.1186/1477-7819-12-223.
35. Bainbridge TC, Singh RR, Mentzel T, Katenkamp D. Solitary fibrous tumor of urinary bladder: report of two cases. *Hum Pathol*. 1997 Oct;28(10):1204-6. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90259-8. PMID: 9343328
36. Barrett DM, Malek RS, Kelalis PP. Observations on vesical diverticulum in childhood. *J Urol*. 1976 Aug;116(2):234-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58760-1. PMID: 820878
37. Bassily NH, Vallorosi CJ, Akdas G, Montie JE, Rubin MA. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in prostate adenocarcinoma and bladder urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2000 Mar;113(3):383-8. doi: 10.1309/G1RA-EU9X-X6VV-3W79.
38. Bastús R, Caballero JM, González G, Borrat P, Casalots J, Gomez de Segura G, Martí LI, Ristol J, Cirera L. Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: results in five cases. *Eur Urol*. 1999 Apr;35(4):323-6. doi: 10.1159/000019870. PMID: 10087396
39. Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology*. 2000 Jan;36(1):32-40. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00797.x. PMID: 10632749
40. Bates AW, Norton AJ, Baithun SI. Malignant lymphoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 11 cases. *J Clin Pathol*. 2000 Jun;53(6):458-61. doi: 10.1136/jcp.53.6.458. PMID: 10911804

41. Batta AG, Engen DE, Reiman HM, Winkelmann RK. Intravesical condyloma acuminatum with progression to verrucous carcinoma. *Urology*. 1990 Nov;36(5):457-64. doi: 10.1016/s0090-4295(90)80298-2. PMID: 2238308
42. Battifora H, Eisenstein R, McDonald JH. The human urinary bladder mucosa. An electron microscopic study. *Invest Urol*. 1964 Jan;1:354-61. PMID: 14113093
43. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol*. 2006 Feb;19(2):161-71. doi: 10.1038/modpathol.3800521. PMID: 16322750
44. Baydar DE, Tasar C. Carcinoid tumor in the urinary bladder: unreported features. *Am J Surg Pathol*. 2011 Nov;35(11):1754-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823455eb. PMID: 21997698
45. Begg R. The colloid adenocarcinomata of the bladder valut arising from the epithelium of the urachal canal: With a critical survey of the tumours of the urachus. *Br J Surg*. 1931 Jan;18:422-64 doi: 10.1002/bjs.1800187108
46. Beilan JA, Lawton A, Hajdenberg J, Rosser CJ. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature. *BMC Urol*. 2013 Apr 29;13:22. doi: 10.1186/1471-2490-13-22. PMID: 23627260
47. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev*. 2017 Mar;54:58-67. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28214651
48. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Rouprêt M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E, Reymundo C, Luque RJ, Comperat E. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*. 2014 Aug;465(2):199-205. doi: 10.1007/s00428-014-1601-y. Epub 2014 May 31. PMID: 24878757
49. Bertz S, Denzinger S, Otto W, Wieland WF, Stoehr R, Hofstaedter F, Hartmann A. Substaging by estimating the size of invasive tumour can improve risk stratification in pT1 urothelial bladder cancer-evaluation of a large hospital-based single-centre series. *Histopathology*. 2011 Oct;59(4):722-32. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03989.x. PMID: 22014053
50. Bissonnette ML, Kocherginsky M, Tretiakova M, Jimenez RE, Barkan GA, Mehta V, Sirintrapun SJ, Steinberg GD, White KP, Stricker T, Paner GP. The different morphologies of urachal adenocarcinoma do not discriminate genomically by micro-RNA expression profiling. *Hum Pathol*. 2013 Aug;44(8):1605-11. doi: 10.1016/j.humpath.2013.01.008. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23528864
51. Black AJ, Black PC. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res*. 2020 Oct;9(10):6565-6575. doi: 10.21037/tcr-20-2169. PMID: 35117266
52. Blanca A, Lopez-Beltran A, Lopez-Porcheron K, Gomez-Gomez E, Cimadamore A, Bilé-

- Silva A, Gogna R, Montironi R, Cheng L. Risk Classification of Bladder Cancer by Gene Expression and Molecular Subtype. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 4;15(7):2149. doi: 10.3390/cancers15072149. PMID: 37046810
53. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, Reuter VE, Al-Ahmadie H. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol*. 2012 Nov;25(11):1534-42. doi: 10.1038/modpathol.2012.112. Epub 2012 Jul 6.
 54. Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer*. 1989 Sep 15;64(6):1347-57. doi: 10.1002/1097-0142(19890915)64:6<1347::aid-cnrc2820640629>3.0.co;2-q. PMID: 2548704
 55. Bochner et al. (2017) AJCC cancer staging manual. 8th ed.
 56. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol*. 2003 Sep;170(3):964-9. doi: 10.1097/01.ju.0000073852.24341.4a. PMID: 12913751
 57. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):90-5. doi: 10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3. PMID: 12478111
 58. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315-30. doi: 10.1007/BF03262330. PMID: 14750899
 59. Boustead GB, Fowler S, Swamy R, Kocklebergh R, Hounsome L; Section of Oncology, BAUS. Stage, grade and pathological characteristics of bladder cancer in the UK: British Association of Urological Surgeons (BAUS) urological tumour registry. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):924-30. doi: 10.1111/bju.12468. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24447825
 60. Braslis KG, Jones A, Murphy D. Clear-cell transitional cell carcinoma. *Aust N Z J Surg*. 1997 Dec;67(12):906-8. doi: 10.1111/j.1445-2197.1997.tb07625.x. PMID: 9451354
 61. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
 62. Brimo F, Herawi M, Sharma R, Netto GJ, Epstein JI, Illei PB. Hepatocyte nuclear factor-1 β expression in clear cell adenocarcinomas of the bladder and urethra: diagnostic utility and implications for histogenesis. *Hum Pathol*. 2011 Nov;42(11):1613-9. doi: 10.1016/j.humpath.2011.01.007. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21496868
 63. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, Hulsbergen-van de Kaa CA, Kiemeny LA, Witjes JA. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based

- study. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1102-7. doi: 10.1016/j.juro.2012.06.020. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22901574
64. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. Epub 2012 Jul 25.
 65. Buza N, Cohen PJ, Pei Hui, Parkash V. Inverse p16 and p63 expression in small cell carcinoma and high-grade urothelial cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Surg Pathol*. 2010 Apr;18(2):94-102. doi: 10.1177/1066896909359914. Epub 2010 Feb 16.
 66. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014 Mar 20;507(7492):315-22. doi: 10.1038/nature12965. Epub 2014 Jan 29.
 67. Cai T, Nesi G, Boddi V, Mazzoli S, Dal Canto M, Bartoletti R. Prognostic role of the tumor-associated tissue inflammatory reaction in transitional bladder cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2006 Aug;16(2):329-34.
 68. Chaitin BA, Manning JT, Ordóñez NG. Hematologic neoplasms with initial manifestations in lower urinary tract. *Urology*. 1984 Jan;23(1):35-42. PMID: 6581644
 69. Chang A, Amin A, Gabrielson E, Illei P, Roden RB, Sharma R, Epstein JI. Utility of GATA3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus, and lung. *Am J Surg Pathol*. 2012 Oct;36(10):1472-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e318260cde7.
 70. Chang WC, Chang YH, Pan CC. Prognostic significance in substaging of T1 urinary bladder urothelial carcinoma on transurethral resection. *Am J Surg Pathol*. 2012 Mar;36(3):454-61. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823dafd3. PMID: 22261706
 71. Cheah AL, Billings SD, Goldblum JR, Carver P, Tanas MZ, Rubin BP. STAT6 rabbit monoclonal antibody is a robust diagnostic tool for the distinction of solitary fibrous tumour from its mimics. *Pathology*. 2014 Aug;46(5):389-95. doi: 10.1097/PAT.000000000000122. PMID: 24977739
 72. Chen YB, Epstein JI. Primary carcinoid tumors of the urinary bladder and prostatic urethra: a clinicopathologic study of 6 cases. *Am J Surg Pathol*. 2011 Mar;35(3):442-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e318208f96a. PMID: 21317716
 73. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, Bostwick DG. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer*. 1999 Jun 1;85(11):2469-74.
 74. Cheng L, Foster SR, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Montironi R. Inflammatory myofibroblastic tumors of the genitourinary tract--single entity or continuum? *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1235-40. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.049. Epub 2008 Aug 15. PMID: 18707729

75. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S70-95. doi: 10.1038/modpathol.2009.1.
76. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, Kuzel TM, Papavero V, Tretiakova M, Nigro K, Koch MO, Eble JN. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):957-62. doi: 10.1002/cncr.20456. PMID: 15329903
77. Cheng L, Zhang S, Alexander R, MacLennan GT, Hodges KB, Harrison BT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 2011 May;35(5):e34-46. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182159dec. PMID: 21490442
78. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, Fergany A, Hansel DE. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2011 Aug;24(8):1111-9. doi: 10.1038/modpathol.2011.69. PMID: 21516078
79. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, O'Connor R, Walker SR, Ambrogio L, Auclair D, McKenna A, Heinrich MC, Frank DA, Meyerson M. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet*. 2013 Feb;45(2):131-2. doi: 10.1038/ng.2522. PMID: 23313954
80. Choi W, Czerniak B, Ochoa A, Su X, Siefker-Radtke A, Dinney C, McConkey DJ. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2014 Jul;11(7):400-10. doi: 10.1038/nrurol.2014.129.
81. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP, McConkey DJ. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014 Feb 10;25(2):152-65. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.009. PMID: 24525232
82. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1172-8. doi: 10.1002/cncr.20903. PMID: 15700264
83. Chow YC, Lin WC, Tzen CY, Chow YK, Lo KY. Squamous cell carcinoma of the urachus. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):903-4. PMID: 10688007
84. Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol*. 2002 Jan;15(1):6-10. doi: 10.1038/modpathol.3880483.
85. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK

- expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 Apr;31(4):509-20. doi: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7. PMID: 17414097
86. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995 Aug;19(8):859-72. doi: 10.1097/00000478-199508000-00001. PMID: 7611533
87. Cohen SM. Comparative pathology of proliferative lesions of the urinary bladder. *Toxicol Pathol.* 2002 Nov-Dec;30(6):663-71. doi: 10.1080/01926230290166751. PMID: 12512866
88. Colarossi C, Pino P, Giuffrida D, Aiello E, Costanzo R, Martinetti D, Memeo L. Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the urinary bladder: a case report. *Diagn Pathol.* 2013 Feb 4;8:19. doi: 10.1186/1746-1596-8-19. PMID: 23379295
89. Colombo R, Hurle R, Moschini M, Freschi M, Colombo P, Colecchia M, Ferrari L, Lucianò R, Conti G, Magnani T, Capogrosso P, Conti A, Pasini L, Burgio G, Guazzoni G, Patriarca C. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. *Eur Urol Focus.* 2018 Jan;4(1):87-93. doi: 10.1016/j.euf.2016.06.004. PMID: 28753746
90. Compérat E, Roupert M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, Cussenot O, Samaratunga H. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology.* 2010 Dec;42(7):650-4. doi: 10.3109/00313025.2010.522173. PMID: 21080874
91. Compérat E, McKenney JK, Hartmann A, Hes O, Bertz S, Varinot J, Brimo F. Large nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathological study of 36 cases. *Histopathology.* 2017 Nov;71(5):703-710. doi: 10.1111/his.13280. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28805264
92. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011 Sep;35(9):1337-42. doi: 10.1097/PAS.0b013e318222a653. PMID: 21836490
93. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):610-30. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.610. PMID: 7884423
94. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3):458-66. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.042. Epub 2015 Jul 3.
95. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, Kiemeny L, Lotan Y, Pang K, Silverman DT, Znaor A, Catto JWF. Epidemiology of Bladder

- Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018 Dec;74(6):784-795. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001. Epub 2018 Sep 26.
96. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2007 May;4(5):254-60. doi: 10.1038/ncpuro0784.
97. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G. Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol.* 1983 Apr;129(4):730-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)52330-7.
98. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, Yeh JJ, Milowsky MI, Iyer G, Parker JS, Kim WY. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 25;111(8):3110-5. doi: 10.1073/pnas.1318376111. Epub 2014 Feb 11.
99. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, Messing EM, Miller SD, Peterson AC, Turk TM, Weitzel W; American Urological Association. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol.* 2012 Dec;188(6 Suppl):2473-81. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.078. Epub 2012 Oct 24.
100. Dawid de Vera MT, Prieto Cuadra JD, Álvarez Pérez M, Garrido-Aranda A, Alba Conejo E, Hierro Martín I. PD-L1 immunexpression and molecular characterization of histological subtypes in urothelial carcinoma. *Rev Esp Patol.* 2023 Jan-Mar;56(1):10-20. doi: 10.1016/j.patol.2022.09.002. PMID: 36599596
101. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, Siefker-Radtke AO. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol.* 2013 May;189(5):1656-61. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.084. PMID: 23159581
102. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(2):158-69. doi: 10.1038/ki.2008.129. Epub 2008 Apr 16.
103. Demicco EG, Park MS, Araujo DM, Fox PS, Bassett RL, Pollock RE, Lazar AJ, Wang WL. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Mod Pathol.* 2012 Sep;25(9):1298-306. doi: 10.1038/modpathol.2012.83. Epub 2012 May 11. PMID: 22575866
104. Denzinger S, Burger M, Fritsche HM, Bertz S, Hofstädter F, Wieland WF, Hartmann A, Otto W. Prognostic value of histopathological tumour growth patterns at the invasion front of T1G3 urothelial carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(4):282-7. doi: 10.1080/00365590902854354.

105. Dexeus F, Logothetis C, Hossan E, Samuels ML. Carcinoembryonic antigen and beta-human chorionic gonadotropin as serum markers for advanced urothelial malignancies. *J Urol*. 1986 Aug;136(2):403-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44882-8. PMID: 2426474
106. Díaz García JM. Análisis de microsátelites en el cromosoma nueve en pacientes con cáncer de vejiga. Implicaciones pronósticas. Tesis Doctoral Universidad de la Laguna 2002.
107. Dirnhofer S, Koessler P, Ensinger C, Feichtinger H, Madersbacher S, Berger P. Production of trophoblastic hormones by transitional cell carcinoma of the bladder: association to tumor stage and grade. *Hum Pathol*. 1998 Apr;29(4):377-82. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90119-8. PMID: 9563788
108. Domanowska E, Jozwicki W, Domaniewski J, Golda R, Skok Z, Wiśniewska H, Sujkowska R, Wolski Z, Jozwicka G. Muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the human bladder: multidirectional differentiation and ability to metastasize. *Hum Pathol*. 2007 May;38(5):741-6. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.001. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17306328
109. Donhuijsen K, Schmidt U, Richter HJ, Leder LD. Mucoid cytoplasmic inclusions in urothelial carcinomas. *Hum Pathol*. 1992 Aug;23(8):860-4. doi: 10.1016/0046-8177(92)90395-j.
110. Douglas J, Sharp A, Chau C, Head J, Drake T, Wheeler M, Geldart T, Mead G, Crabb SJ. Serum total hCG β level is an independent prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1759-66. doi: 10.1038/bjc.2014.89. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24556622
111. Downs TM, Kibel AS, DeWolf WC. Primary lymphoma of the bladder: a unique cystoscopic appearance. *Urology*. 1997 Feb;49(2):276-8. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00449-9. PMID: 9037297
112. . Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):390-5. doi: 10.1038/modpathol.2013.164. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24030747
113. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol*. 1996 Oct;9(10):989-94. PMID: 8902836
114. Drew PA, Murphy WM, Civantos F, Speights VO. The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. *Hum Pathol*. 1996 Mar;27(3):248-52. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90064-7. PMID: 8600038
115. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, Malmström PU; Members of the Urothelial Cancer Group of the Nordic Association of Urology. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective,

- randomized, Nordic study. *Eur Urol.* 2010 Jan;57(1):25-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.038. Epub 2009 Oct 6. PMID: 19819617
116. Ehdaie B, Maschino A, Shariat SF, Rioja J, Hamilton RJ, Lowrance WT, Poon SA, Al-Ahmadie HA, Herr HW. Comparative outcomes of pure squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma with squamous differentiation in patients treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2012 Jan;187(1):74-9. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.056. PMID: 22088332
117. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer.* 1981 Dec 15;48(12):2643-8. doi: 10.1002/1097-0142(19811215)48:12<2643::aid-cncr2820481216>3.0.co;2-c. PMID: 7306921
118. el-Mekresh MM, el-Baz MA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol.* 1998 Aug;82(2):206-12. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.00718.x. PMID: 9722755
119. El-Safadi S, Estel R, Mayser P, Muenstedt K. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 May;289(5):935-43. doi: 10.1007/s00404-013-3130-3. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24370958
120. El-Sebai I, Sherif M, el-Bolkainy MN, Mansour MA, Ghoneim MA. Verrucous squamous carcinoma of bladder. *Urology.* 1974 Oct;4(4):407-10. doi: 10.1016/0090-4295(74)90008-9. PMID: 4425016
121. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A. Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management. *Int J Clin Oncol.* 2005 Feb;10(1):20-5. doi: 10.1007/s10147-004-0457-6. PMID: 15729596
122. Ellsworth PI, Schned AR, Heaney JA, Snyder PM. Surgical treatment of verrucous carcinoma of the bladder unassociated with bilharzial cystitis: case report and literature review. *J Urol.* 1995 Feb;153(2):411-4. doi: 10.1097/00005392-199502000-00038. PMID: 7815602
123. Ely S. Personalized medicine: individualized care of cancer patients. *Transl Res.* 2009 Dec;154(6):303-8. doi: 10.1016/j.trsl.2009.08.001. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19931196
124. Engel RM, Wilkinson HA. Bladder exstrophy. *J Urol.* 1970 Nov;104(5):699-704. doi: 10.1016/s0022-5347(17)61814-7. PMID: 5486851
125. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998 Dec;22(12):1435-48. doi: 10.1097/00000478-199812000-00001.

126. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e6-e19. doi: 10.1097/PAS.0000000000000238. PMID: 25029122
127. Farrow GM, Utz DC, Rife CC. Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res*. 1976 Jul;36(7 PT 2):2495-501.
128. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF. Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res*. 1977 Aug;37(8 Pt 2):2794-8.
129. Faysal MH, Freiha FS. Primary neoplasm in vesical diverticula. A report of 12 cases. *Br J Urol*. 1981 Apr;53(2):141-3. doi: 10.1111/j.1464-410x.1981.tb03153.x. PMID: 6786409
130. Ferwana M, Firwana B, Hasan R, Al-Mallah MH, Kim S, Montori VM, Murad MH. Pioglitazone and risk of bladder cancer: a meta-analysis of controlled studies. *Diabet Med*. 2013 Sep;30(9):1026-32. doi: 10.1111/dme.12144.
131. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol*. 1986 May;135(5):920-2. doi: 10.1016/s0022-5347(17)45923-4.
132. Flores MR, Ruiz MR, Florian RE, De Leon W, Jose LS. Pan-urothelial verrucous carcinoma unrelated to schistosomiasis. *BMJ Case Rep*. 2009;2009:bcr08.2008.0787. doi: 10.1136/bcr.08.2008.0787. Epub 2009 Apr 17. PMID: 21686630
133. Folpe AL. MyoD1 and myogenin expression in human neoplasia: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2002 May;9(3):198-203. doi: 10.1097/00125480-200205000-00003. PMID: 11981115
134. Folpe AL, McKenney JK, Bridge JA, Weiss SW. Sclerosing rhabdomyosarcoma in adults: report of four cases of a hyalinizing, matrix-rich variant of rhabdomyosarcoma that may be confused with osteosarcoma, chondrosarcoma, or angiosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2002 Sep;26(9):1175-83. doi: 10.1097/00000478-200209000-00008. PMID: 12218574
135. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1558-75. doi: 10.1097/01.pas.0000173232.22117.37. PMID: 16327428
136. Fox M, Power RF, Bruce AW. Diverticulum of the bladder--presentation and evaluation of treatment of 115 cases. *Br J Urol*. 1962 Sep;34:286-98. doi: 10.1111/j.1464-410x.1962.tb09459.x. PMID: 13959030
137. Franssen van de Putte EE, Otto W, Hartmann A, Bertz S, Mayr R, Bründl J, Breyer J, Manach Q, Compérat EM, Boormans JL, Bosschieter J, Jewett MAS, Stoehr R, van

- Leenders GJLH, Nieuwenhuijzen JA, Zlotta AR, Hendricksen K, Rouprêt M, Burger M, van der Kwast TH, van Rhijn BWG. Metric substage according to micro and extensive lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018 Aug;36(8):361.e7-361.e13. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.05.007. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29880460
138. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):737-45. doi: 10.1001/jama.2011.1142. PMID: 21846855
139. Freeman A, Geddes N, Munson P, Joseph J, Ramani P, Sandison A, Fisher C, Parkinson MC. Anaplastic lymphoma kinase (ALK 1) staining and molecular analysis in inflammatory myofibroblastic tumours of the bladder: a preliminary clinicopathological study of nine cases and review of the literature. *Mod Pathol*. 2004 Jul;17(7):765-71. doi: 10.1038/modpathol.3800078. PMID: 15105807
140. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021 Mar;15(3):790-800. doi: 10.1002/1878-0261.12772. PMID: 32741068
141. Fritsche HM, Burger M, Denzinger S, Legal W, Goebell PJ, Hartmann A. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):1923-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.035. PMID: 18801525
142. Fukunaga M, Ushigome S. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis: a case report with immunohistochemical analysis and in situ hybridization for the Epstein-Barr viral genome. *Mod Pathol*. 1998 Dec;11(12):1252-6. PMID: 9872659
143. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. *Mod Pathol*. 2001 Jun;14(6):595-603. doi: 10.1038/modpathol.3880357. PMID: 11406662
144. Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, Bornemann J, Eltze E, Siegert S, Toma M, Villa L, Hartmann A, Knuechel R. Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. *Virchows Arch*. 2011 Mar;458(3):301-12. doi: 10.1007/s00428-010-1017-2.
145. Garavan F, Grainger R, Jeffers M. Endometrioid carcinoma of the urinary bladder complicating vesical Mullerianosis: a case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2004 Jun;444(6):587-9. doi: 10.1007/s00428-004-1010-8. PMID: 15221475
146. Gårdmark T, Bladström A, Hellsten S, Malmström PU; Members Of The Swedish National Bladder Cancer Registry. Analysis of clinical characteristics, management and survival of patients with Ta T1 bladder tumours in Sweden between 1997 and 2001. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(4):276-82. doi: 10.1080/00365590600744238.

147. Gatti G, Zurrída S, Gilardi D, Bassani G, dos Santos GR, Luini A. Urinary bladder metastases from breast carcinoma: review of the literature starting from a clinical case. *Tumori*. 2005 May-Jun;91(3):283-6. PMID: 16206659
148. Genega EM, Hutchinson B, Reuter VE, Gaudin PB. Immunophenotype of high-grade prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2000 Nov;13(11):1186-91. doi: 10.1038/modpathol.3880220.
149. Ghazizadeh M, Yamamoto S, Kurokawa K. Clinical features of urachal carcinoma in Japan: review of 157 patients. *Urol Res*. 1983;11(5):235-8. doi: 10.1007/BF00272286. PMID: 6659216
150. Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J. Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol*. 1998 Dec;29(12):1451-6. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90015-6. PMID: 9865832
151. Gofrit ON, Pizov G, Shapiro A, Duvdevani M, Yutkin V, Landau EH, Zorn KC, Hidas G, Pode D. Mixed high and low grade bladder tumors--are they clinically high or low grade? *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1693-6. doi: 10.1016/j.juro.2013.11.056.
152. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M, Shapiro A. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Oncol*. 2009 May-Jun;27(3):258-62. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.12.011.
153. Gómez-de María C, Ortiz-Rey JA, Fernández-Costas A, Martínez-Otero M, Gándara-Cortés M, Blanco-Fernández MJ, Barbosa-Barreiro MJ, San Miguel-Fraile MP, Castro-Iglesias M, Antón-Badiola I, González-Carreró J, López-Díez ME. [Tissue arrays: Two simple and economical methods for manual construction.]. *Arch Esp Urol*. 2018 Dec;71(10):832-839. PMID: 30560794
154. Gómez-Román JJ, Cobo ML, Val-Bernal JF. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma presenting as a bladder neoplasm. *Pathol Int*. 2008 Apr;58(4):249-52. doi: 10.1111/j.1440-1827.2008.02219.x. PMID: 18324919
155. Gontero P, Gillo A, Fiorito C, Oderda M, Pacchioni D, Casetta G, Peraldo F, Zitella A, Tizzani A, Ricceri F. Prognostic factors of 'high-grade' Ta bladder cancers according to the WHO 2004 classification: are these equivalent to 'high-risk' non-muscle-invasive bladder cancer? *Urol Int*. 2014;92(2):136-42. doi: 10.1159/000351961.
156. Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE, Olgac S. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol*. 2009 May;33(5):659-68. doi: 10.1097/PAS.0b013e31819aa4ae. PMID: 19252435
157. Grace DA, Winter CC. Mixed differentiation of primary carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1968 Jun;21(6):1239-43. doi: 10.1002/1097-0142(196806)21:6<1239::aid-cnrcr2820210627>3.0.co;2-e.

158. Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, Shepherd RR, Hearn SA, Walton JC. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1993 Mar 1;71(5):1835-41. doi: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1835::aid-cncr2820710519>3.0.co;2-5. PMID: 8448745
159. Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzl A, Roupret M, Karakiewicz PI, Scherr DS, Shariat SF. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol*. 2013 Apr;189(4):1214-21. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.079.
160. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol*. 1991 Jan;95(1):13-20. doi: 10.1093/ajcp/95.1.13. PMID: 1702926
161. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordóñez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer*. 1991 Apr 15;67(8):2165-72. doi: 10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2165::aid-cncr2820670827>3.0.co;2-m. PMID: 1706216
162. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, deVere White RW, Sarosdy MF, Wood DP Jr, Raghavan D, Crawford ED. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859-66. doi: 10.1056/NEJMoa022148. PMID: 12944571
163. Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res*. 2005 Mar 7;581(1-2):97-104. doi: 10.1016/j.mrgentox.2004.11.012. Epub 2004 Dec 16.
164. Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, Banks PM, Ayala AG, Srigley JR, Eagan PA, Ro JY. Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 1995 Nov;26(11):1207-14. doi: 10.1016/0046-8177(95)90195-7. PMID: 7590694
165. Gulmann C, Paner GP, Parakh RS, Hansel DE, Shen SS, Ro JY, Annaiah C, Lopez-Beltran A, Rao P, Arora K, Cho Y, Herrera-Hernandez L, Alsabeh R, Amin MB. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. *Hum Pathol*. 2013 Feb;44(2):164-72. doi: 10.1016/j.humpath.2012.05.018.
166. Guo CC, Czerniak B. Bladder Cancer in the Genomic Era. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Jun;143(6):695-704. doi: 10.5858/arpa.2018-0329-RA. PMID: 30672335
167. Guo CC, Gomez E, Tamboli P, Bondaruk JE, Kamat A, Bassett R, Dinney CP, Czerniak BA. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Hum Pathol*. 2009 Oct;40(10):1448-52. doi: 10.1016/j.humpath.2009.03.005. PMID: 19454359

168. Hailemariam S, Gaspert A, Komminoth P, Tamboli P, Amin M. Primary, pure, large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 1998 Oct;11(10):1016-20. PMID: 9796733
169. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006 Jun;67(6):1216-23. doi: 10.1016/j.urology.2005.12.014. PMID: 16765182
170. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knüchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA, Van der Kwast TH. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):321-32. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.008. Epub 2012 Oct 12.
171. Hansel et Lerner 2018 (Precision Molecular Pathology of Bladder Cancer). Harik LR, Merino C, Coindre JM, Amin MB, Pedeutour F, Weiss SW. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006 Jul;30(7):787-94. doi: 10.1097/01.pas.0000208903.46354.6f. PMID: 16819319
172. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E, Jeschke K, Tripolt C, Rauchenwald M. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *BJU Int*. 2013 Jul;112(1):68-73. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11661.x.
173. Herawi M, Drew PA, Pan CC, Epstein JI. Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra: cases diffusely mimicking nephrogenic adenoma. *Hum Pathol*. 2010 Apr;41(4):594-601. doi: 10.1016/j.humpath.2009.10.011. PMID: 20060152
174. Herr HW. Does cystoscopy correlate with the histology of recurrent papillary tumours of the bladder? *BJU Int*. 2001 Nov;88(7):683-5. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.02396.x.
175. Herr HW, Bochner BH, Sharp D, Dalbagni G, Reuter VE. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol*. 2007 Jul;178(1):74-8; discussion 78. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.022. PMID: 17499279
176. Hicks RM. The function of the golgi complex in transitional epithelium. Synthesis of the thick cell membrane. *J Cell Biol*. 1966 Sep;30(3):623-43. doi: 10.1083/jcb.30.3.623. PMID: 5971009
177. Hoang LL, Tacha DE, Qi W, Yu C, Bremer RE, Chu J, Haas TS, Cheng L. A newly developed uroplakin II antibody with increased sensitivity in urothelial carcinoma of the bladder. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jul;138(7):943-9. doi: 10.5858/arpa.2013-0221-OA.
178. Holmäng S, Borghede G, Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):779-82. PMID: 9474147
179. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma--a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2001 Apr;35(2):102-5. doi: 10.1080/003655901750170425. PMID: 11411650

180. Horner SA, Fisher HA, Barada JH, Eastman AY, Migliozi J, Ross JS. Verrucous carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1991 Jun;145(6):1261-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38595-6. PMID: 2033707
181. Hotakainen K, Lintula S, Jarvinen R, Paju A, Stenman J, Rintala E, Stenman UH. Overexpression of human chorionic gonadotropin beta genes 3, 5 and 8 in tumor tissue and urinary cells of bladder cancer patients. *Tumour Biol*. 2007;28(1):52-6. doi: 10.1159/000097703. PMID: 17139196
182. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019. Consultado el 15 de Noviembre 2020
183. Hu Z, Mudaliar K, Quek ML, Paner GP, Barkan GA. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol*. 2014 Apr;18(2):49-52. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013.11.002. PMID: 24370460
184. Huang W, Williamson SR, Rao Q, Lopez-Beltran A, Montironi R, Eble JN, Grignon DJ, Idrees MT, Emerson RE, Zhou XJ, Zhang S, Baldrige LA, Hahn NM, Wang M, Koch MO, Cheng L. Novel markers of squamous differentiation in the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2013 Oct;44(10):1989-97. doi: 10.1016/j.humpath.2013.04.005. PMID: 23806524
185. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
186. Ikegami H, Iwasaki H, Ohjimi Y, Takeuchi T, Ariyoshi A, Kikuchi M. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 patients. *Hum Pathol*. 2000 Mar;31(3):332-40. doi: 10.1016/s0046-8177(00)80247-6. PMID: 10746676
187. Iles RK. Ectopic hCGbeta expression by epithelial cancer: malignant behaviour, metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2007 Jan 2;260-262:264-70. doi: 10.1016/j.mce.2006.02.019. PMID: 17069968
188. Inamoto T, Matsuyama H, Komura K, Ibuki N, Fujimoto K, Shiina H, Sakano S, Nagao K, Mastumoto H, Miyake M, Tatsumi Y, Yasumoto H, Azuma H. Tumor Location Based Segmentation in Upper-Tract Urothelial Carcinoma Impacts on the Urothelial Recurrence-Free Survival: A Multi-Institutional Database Study. *Curr Urol*. 2020 Dec;14(4):183-190. doi: 10.1159/000499240. PMID: 33488336
189. Izquierdo-García FM, García-Díez F, Fernández I, Pérez-Rosado A, Sáez A, Suárez-Vilela D, Guerreiro-González R, Benítez-Alvarez M. Lymphoepithelioma-like

- carcinoma of the bladder: three cases with clinicopathological and p53 protein expression study. *Virchows Arch.* 2004 May;444(5):420-5. doi: 10.1007/s00428-004-1000-x. PMID: 15067546
190. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):260-5. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.009. PMID: 19395154
 191. Jequier S, Rousseau O. Sonographic measurements of the normal bladder wall in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Sep;149(3):563-6. doi: 10.2214/ajr.149.3.563. PMID: 3303881
 192. Jiang X, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Yu MC. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res.* 2007 Aug 1;67(15):7540-5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0048.
 193. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP Jr, Pontes JE, Grignon DJ. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jul;24(7):980-7. doi: 10.1097/00000478-200007000-00009.
 194. Jin D, Qian L, Xia J, Zhang R, Yang G, Zhang L, Xue W, Cao M, Dong L, Chen H. In vivo detection of circulating tumor cells predicts high-risk features in patients with bladder cancer. *Med Oncol.* 2023 Mar 8;40(4):113. doi: 10.1007/s12032-023-01977-z. PMID: 36884136
 195. Jones EC, Young RH. Myxoid and sclerosing sarcomatoid transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 25 cases. *Mod Pathol.* 1997 Sep;10(9):908-16. PMID: 9310954
 196. Jones MW. Primary Hodgkin's disease of the urinary bladder. *Br J Urol.* 1989 Apr;63(4):438. doi: 10.1111/j.1464-410x.1989.tb05236.x. PMID: 2713627
 197. Jones TD, Kernek KM, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Eble JN, Lin H, Pan CX, Tretiakova M, Baldrige LA, Cheng L. Thyroid transcription factor 1 expression in small cell carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical profile of 44 cases. *Hum Pathol.* 2005 Jul;36(7):718-23. doi: 10.1016/j.humpath.2005.04.007. PMID: 16084939
 198. Kahn DG, Rothman PJ, Weisman JD. Urethral T-cell lymphoma as the initial manifestation of the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1991 Nov;115(11):1169-70. PMID: 1747038
 199. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cheng L, Masterson TA, Cary KC, Pedrosa JA, Foster RS, Koch MO, Bihle R. Plasmacytoid bladder cancer: variant histology with aggressive behavior and a new mode of invasion along fascial planes. *Urology.* 2014 May;83(5):1112-6. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.035. PMID: 24582117

200. Kakizoe T, Matumoto K, Nishio Y, Ohtani M, Kishi K. Significance of carcinoma in situ and dysplasia in association with bladder cancer. *J Urol*. 1985 Mar;133(3):395-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)48994-4.
201. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):881-5. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00423-4. PMID: 16469571
202. Kardoust Parizi M, Enikeev D, Glybochko PV, Seebacher V, Janisch F, Fajkovic H, Chłosta PL, Shariat SF. Prognostic value of T1 substaging on oncological outcomes in patients with non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: a systematic literature review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020 Jun;38(6):1437-1449. doi: 10.1007/s00345-019-02936-y. PMID: 31493109
203. Kates M, Matoso A, Choi W, Baras AS, Daniels MJ, Lombardo K, Brant A, Mikkilineni N, McConkey DJ, Kamat AM, Svatek RS, Porten SP, Meeks JJ, Lerner SP, Dinney CP, Black PC, McKiernan JM, Anderson C, Drake CG, Bivalacqua TJ. Adaptive Immune Resistance to Intravesical BCG in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Implications for Prospective BCG-Unresponsive Trials. *Clin Cancer Res*. 2020 Feb 15;26(4):882-891. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1920. PMID: 31712383
204. Kaufmann O, Volmerig J, Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2000 May;113(5):683-7. doi: 10.1309/PYQC-17CB-063T-Q07J.
205. Keck B, Stoehr R, Wach S, Rogler A, Hofstaedter F, Lehmann J, Montironi R, Sibonye M, Fritsche HM, Lopez-Beltran A, Epstein JI, Wullich B, Hartmann A. The plasmacytoid carcinoma of the bladder--rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):346-54. doi: 10.1002/ijc.25700. PMID: 20878954
206. Keck B, Wach S, Stoehr R, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, Stöckle M, Taubert H, Wullich B, Hartmann A. Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013 Feb 8;13:71. doi: 10.1186/1471-2407-13-71. PMID: 23394492
207. Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, Wollan P, Bostwick DG. Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1997 Nov;21(11):1324-33. doi: 10.1097/00000478-199711000-00007. PMID: 9351570
208. Khaled HM, Bahnassi AA, Zekri AR, Kassem HA, Mokhtar N. Correlation between p53 mutations and HPV in bilharzial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2003 Sep-Oct;21(5):334-41. doi: 10.1016/s1078-1439(03)00014-0.
209. Khaliq W, Uzoaru I, Konchanin RP, Sapiente RA, Egnér JR. Solitary extramedullary plasmacytoma of the bladder: a case report and literature. *Oncology (Williston Park)*. 2010 Aug;24(9):832-5. PMID: 20923037

210. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol*. 2002 Nov;42(5):469-74. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00358-5. PMID: 12429156
211. Kilinc MF, Sonmez NC, Dalkilic A, Arisan S, Guney S. Analysis of results of recurrence and progression rates of high-grade Ta bladder cancer and comparison with results of high-grade T1. *Urologia*. 2014 Oct-Dec;81(4):237-41. doi: 10.5301/uro.5000072.
212. Kim IK, Lee JY, Kwon JK, Park JJ, Cho KS, Ham WS, Hong SJ, Yang SC, Choi YD. Prognostic factors for urachal cancer: a bayesian model-averaging approach. *Korean J Urol*. 2014 Sep;55(9):574-80. doi: 10.4111/kju.2014.55.9.574. PMID: 25237458
213. Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, Boorjian SA. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):405-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.020.
214. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M; Pheochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3):405-14. doi: 10.1530/ERC-13-0494. PMID: 24521857
215. 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. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
216. Kitamura H, Tsukamoto T, Shibata T, Masumori N, Fujimoto H, Hirao Y, Fujimoto K, Kitamura Y, Tomita Y, Tobisu K, Niwakawa M, Naito S, Eto M, Kakehi Y; Urologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomised phase III study of neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, doxorubicin, vinblastine and cisplatin followed by radical cystectomy compared with radical cystectomy alone for muscle-invasive bladder cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0209. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1192-8. doi: 10.1093/annonc/mdu126. PMID: 24669010
217. Knez VM, Barrow W, Lucia MS, Wilson S, La Rosa FG. Clear cell urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014 Aug 14;8:275. doi: 10.1186/1752-1947-8-275. PMID: 25124389
218. Kojima Y, Takasawa A, Murata M, Akagashi K, Inoue T, Hara M, Tokunaga Y, Minase T, Hasegawa T, Sawada N. A case of urothelial carcinoma, lipid cell variant. *Pathol Int*. 2013 Mar;63(3):183-7. doi: 10.1111/pin.12027. PMID: 23530563
219. Kösem M, Sengül E. Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2005;39(1):89-92. doi: 10.1080/00365590510007630. PMID: 15764280

220. Koss LG. The asymmetric unit membranes of the epithelium of the urinary bladder of the rat. An electron microscopic study of a mechanism of epithelial maturation and function. *Lab Invest.* 1969 Aug;21(2):154-68. PMID: 5804627
221. Koss LG. Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol.* 1979 Sep;10(5):533-48. doi: 10.1016/s0046-8177(79)80097-0.
222. Kotliar SN, Wood CG, Schaeffer AJ, Oyasu R. Transitional cell carcinoma exhibiting clear cell features. A differential diagnosis for clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. *Arch Pathol Lab Med.* 1995 Jan;119(1):79-81.
223. Kramer MW, Abbas M, Pertschy S, Becker JU, Kreipe HH, Kuczyk MA, Merseburger AS, Tezval H. Clear-cell variant urothelial carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Rare Tumors.* 2012 Oct 10;4(4):e48. doi: 10.4081/rt.2012.e48. PMID: 23372912
224. Kulaga A, Yilmaz A, Wilkin RP, Trpkov K. Epithelioid angiosarcoma of the bladder after irradiation for endometrioid adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2007 Feb;450(2):245-6. doi: 10.1007/s00428-006-0336-9. PMID: 17149614
225. Kunju LP, Mehra R, Snyder M, Shah RB. Prostate-specific antigen, high-molecular-weight cytokeratin (clone 34betaE12), and/or p63: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated prostate adenocarcinoma from urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2006 May;125(5):675-81. doi: 10.1309/V1RY-91NK-X5AR-W2Q5.
226. Kurosaka S, Irie A, Mizoguchi H, Okuno N, Iwabuchi K, Baba S. Advanced clear-cell adenocarcinoma of the bladder successfully treated by radical surgery with adjuvant chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2005 Oct;10(5):362-5. doi: 10.1007/s10147-005-0497-6. PMID: 16247666
227. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, Dreicer R, Hansel DE. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 Dec;31(12):1777-87. doi: 10.1097/PAS.0b013e31805c9cd9. PMID: 18043032
228. Lah K, Desai D, Hadway P, Perry-Keene J, Coughlin G. Primary vesical clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis: a rare case of mullerian origin. *Anticancer Res.* 2013 Feb;33(2):615-7. PMID: 23393356
229. Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB, Epstein JI. Use of *Ulex europaeus* agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol.* 1990 Jan;3(1):83-8.
230. Lee DH, Jeong JY, Song W. Prognostic Value of Programmed Death Ligand-1 Expression on Tumor-Infiltrating Immune Cells in Patients Treated with Cisplatin-Based Combination Adjuvant Chemotherapy Following Radical Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Onco Targets Ther.* 2021 Feb 5;14:845-855. doi: 10.2147/OTT.S291327. PMID: 33574678



231. Lee KH, Ryu SB, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Choi C. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int.* 2006 Nov;56(11):688-93. doi: 10.1111/j.1440-1827.2006.02031.x. PMID: 17040293
232. Lee TK, Miyamoto H, Osunkoya AO, Guo CC, Weiss SW, Epstein JI. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 51 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr;34(4):502-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf326d. PMID: 20154594
233. Leivo MZ, Sahoo D, Hamilton Z, Mirsadraei L, Shabaik A, Parsons JK, Kader AK, Derweesh I, Kane C, Hansel DE. Analysis of T1 Bladder Cancer on Biopsy and Transurethral Resection Specimens: Comparison and Ranking of T1 Quantification Approaches to Predict Progression to Muscularis Propria Invasion. *Am J Surg Pathol.* 2018 Jan;42(1):e1-e10. doi: 10.1097/PAS.0000000000000964. PMID: 29076872
234. Leroy X, Gonzalez S, Zini L, Aubert S. Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 May;31(5):770-3. doi: 10.1097/01.pas.0000213410.48805.16. PMID: 17460462
235. Leuschner I, Harms D, Mattke A, Koscielniak E, Treuner J. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder and vagina: a clinicopathologic study with emphasis on recurrent disease: a report from the Kiel Pediatric Tumor Registry and the German CWS Study. *Am J Surg Pathol.* 2001 Jul;25(7):856-64. doi: 10.1097/00000478-200107000-00003. PMID: 11420456
236. Levi AW, Potter SR, Schoenberg MP, Epstein JI. Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):457-60.
237. Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011 Jul 15;204(2):217-23. doi: 10.1093/infdis/jir248.
238. Li W, Liang Y, Deavers MT, Kamat AM, Matin SF, Dinney CP, Czerniak B, Guo CC. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants. *Am J Clin Pathol.* 2014 Dec;142(6):864-71. doi: 10.1309/AJCP1J0JPJBPSUXF. PMID: 25389341
239. Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2018 Feb 27;11(1):31. doi: 10.1186/s13045-018-0578-4. PMID: 29482595
240. Li YP, Han WW, Yang Y, He LJ, Zhang WP. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Urinary Bladder and Ureter in Children: Experience of a Tertiary Referral Center. *Urology.* 2020 Nov;145:229-235. doi: 10.1016/j.urology.2020.07.050. PMID: 32777366
241. Liang Y, Heitzman J, Kamat AM, Dinney CP, Czerniak B, Guo CC. Differential expression of GATA-3 in urothelial carcinoma variants. *Hum Pathol.* 2014 Jul;45(7):1466-72. doi: 10.1016/j.humpath.2014.02.023. PMID: 24745616
242. Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, Tomczak MF, Horwitz BH, Freeman GJ, Sharpe AH. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune

- responses. *Eur J Immunol*. 2003 Oct;33(10):2706-16. doi: 10.1002/eji.200324228. PMID: 14515254
243. Lim M, Adsay NV, Grignon D, Osunkoya AO. Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation: a study of 14 cases. *Mod Pathol*. 2009 Oct;22(10):1280-6. doi: 10.1038/modpathol.2009.97. PMID: 19593329
244. Lim MG, Adsay NV, Grignon DJ, Osunkoya AO. E-cadherin expression in plasmacytoid, signet ring cell and micropapillary variants of urothelial carcinoma: comparison with usual-type high-grade urothelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Feb;24(2):241-7. doi: 10.1038/modpathol.2010.187. PMID: 20818341
245. Lin Y, Wang Y, Wu Q, Jin H, Ma G, Liu H, Wang M, Zhang Z, Chu H. Association between obesity and bladder cancer recurrence: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018 May;480:41-46. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.039. PMID: 29408169
246. Lindberg MR, Fisher C, Thway K, Cao D, Cheville JC, Folpe AL. Leiomyosarcoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 34 cases. *J Clin Pathol*. 2010 Aug;63(8):708-13. doi: 10.1136/jcp.2010.077883. PMID: 20702472
247. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF, Boorjian SA. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol*. 2013 May;189(5):1670-5. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.006. PMID: 23142686
248. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjö Dahl G, Hallden C, Chebil G, Veerla S, Ryden T, Månsson W, Liedberg F, Höglund M. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res*. 2010 May 1;70(9):3463-72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213. PMID: 20406976
249. Lindgren D, Sjö Dahl G, Lauss M, Staaf J, Chebil G, Lövgren K, Gudjonsson S, Liedberg F, Patschan O, Månsson W, Fernö M, Höglund M. Integrated genomic and gene expression profiling identifies two major genomic circuits in urothelial carcinoma. *PLoS One*. 2012;7(6):e38863. doi: 10.1371/journal.pone.0038863. PMID: 22685613
250. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, Jiang H, Ding Q. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol*. 2015 Jun;47(6):951-8. doi: 10.1007/s11255-015-0980-6. PMID: 25894962
251. Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, Sella A, Ayala AG, Ro JY, Pilat S. Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience. *J Urol*. 1989 Jan;141(1):33-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)40578-7.
252. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, de Torres I, Mazerolles C, Wang M, Cheng L. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell

- variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):371-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cd385b. PMID: 20139762
253. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Regueiro JC. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2009 Oct;40(10):1461-6. doi: 10.1016/j.humpath.2009.02.016. PMID: 19467692
254. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol*. 2006 Nov;37(11):1371-88. doi: 10.1016/j.humpath.2006.05.009.
255. Lopez-Beltran A, Escudero AL, Cavazzana AO, Spagnoli LG, Vicioso-Recio L. Sarcomatoid transitional cell carcinoma of the renal pelvis. A report of five cases with clinical, pathological, immunohistochemical and DNA ploidy analysis. *Pathol Res Pract*. 1996 Dec;192(12):1218-24. doi: 10.1016/S0344-0338(96)80154-3. PMID: 9182292
256. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Sep;55(9):641-7. doi: 10.1136/jcp.55.9.641. PMID: 12194991
257. Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch*. 2001 Jun;438(6):552-7. doi: 10.1007/s004280000378. PMID: 11469686
258. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004 Aug;46(2):170-6. doi: 10.1016/j.eururo.2004.03.017.
259. Lopez-Beltran A, Nogales F, Donné CH, Sayag JL. Adenocarcinoma of the urachus showing extensive calcification and stromal osseous metaplasia. *Urol Int*. 1994;53(2):110-3. doi: 10.1159/000282649. PMID: 7801415
260. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol*. 1998 May;159(5):1497-503. doi: 10.1097/00005392-199805000-00023. PMID: 9554341
261. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol*. 2009 Jul;40(7):1023-8. doi: 10.1016/j.humpath.2009.01.001. PMID: 19297008
262. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Blanca A, Montironi R. Squamous differentiation in primary urothelial carcinoma of the urinary tract as seen by MAC387 immunohistochemistry. *J Clin Pathol*. 2007 Mar;60(3):332-5. doi: 10.1136/jcp.2006.038802.
263. Lott S, Lopez-Beltran A, Montironi R, MacLennan GT, Cheng L. Soft tissue tumors of the urinary bladder Part II: malignant neoplasms. *Hum Pathol*. 2007 Jul;38(7):963-977. doi: 10.1016/j.humpath.2007.03.016. PMID: 17574946

264. Lu J, Ramirez RA. The Role of Checkpoint Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ochsner J*. 2017 Winter;17(4):379-387. PMID: 29230122
265. Lu J, Zhang Y, Wu C, Chu C, Liu Z, Cao Y. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on predicting chemotherapy response and survival in patients with T1 stage bladder cancer after bladder-preserving treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Mar 3;51(3):424-433. doi: 10.1093/jjco/hyaa219. PMID: 33319245
266. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, Dinney CP, Siefker-Radtke A. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol*. 2013 Aug;64(2):307-13. doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.020. PMID: 22564397
267. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol*. 1998 May;159(5):1624-9. doi: 10.1097/00005392-199805000-00058. PMID: 9554367
268. Maeda M, Funahashi Y, Katoh M, Fujita T, Tsuruta K, Gotoh M. Malignant bladder pheochromocytoma with SDHB genetic mutation. *Aktuelle Urol*. 2013 Sep;44(5):381-2. doi: 10.1055/s-0033-1345147. PMID: 23807799
269. Mahran MR, el-Baz M. Verrucous carcinoma of the bilharzial bladder. Impact of invasiveness on survival. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27(2):189-92. doi: 10.3109/00365599309181247. PMID: 8351470
270. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, Saltel E, Erdogan S, Stinson WA, Cagiannos I, Morash C. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):1111-4. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.047 PMID: 16626859
271. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Morash C, Green J. Multicentric clear cell adenocarcinoma in the urinary bladder and the urethral diverticulum: evidence of origin of clear cell adenocarcinoma of the female lower urinary tract from Müllerian duct remnants. *Histopathology*. 2000 Apr;36(4):380-2. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.0855e.x. PMID: 10841652
272. Majhail NS, Elson P, Bukowski RM. Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature. *Cancer*. 2003 Mar 15;97(6):1436-41. doi: 10.1002/cncr.11199. PMID: 12627507
273. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):247-56. doi: 10.1016/j.eururo.2009.04.038. PMID: 19409692
274. Manocha U, Kardos J, Selitsky S, Zhou M, Johnson SM, Breslauer C, Epstein JI, Kim WY, Wobker SE. RNA Expression Profiling of Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of

- the Bladder Reveals a Basal-Like Molecular Subtype. *Am J Pathol*. 2020 Jan;190(1):134-144. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.09.007. PMID: 3161017
275. Marconis JT. Primary Hodgkin's (paragranulomatous type) disease of the bladder. *J Urol*. 1959 Feb;81(2):275-81. doi: 10.1016/s0022-5347(17)66005-1. PMID: 13631815
276. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 2018 Mar 15;11(1):39. doi: 10.1186/s13045-018-0582-8. PMID: 29544515
277. Marin-Acevedo JA, Soyano AE, Dholaria B, Knutson KL, Lou Y. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018 Jan 12;11(1):8. doi: 10.1186/s13045-017-0552-6. PMID: 29329556
278. Martignoni G, Pea M, Zampini C, Brunelli M, Segala D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Mar;32(2):140-59. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.006. PMID: 25804448
279. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol*. 1989 Mar;42(3):250-3. doi: 10.1136/jcp.42.3.250.
280. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Oliver RT, Baithun SI. Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(3):273-7. doi: 10.1007/BF00822032. PMID: 2494806
281. Martin SA, Sears DL, Sebo TJ, Lohse CM, Cheville JC. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):292-300. doi: 10.1097/00000478-200203000-00002. PMID: 11859200
282. Martín-Lacave I. y García-Caballero T. Atlas de inmunohistoquímica. Caracterización de células tejidos y órganos normales. Ed. Diaz de Santos 2012
283. Martínez A, Ferron G, Mery E, Gladieff L, Delord JP, Querleu D. Peritoneal pseudomyxoma arising from the urachus. *Surg Oncol*. 2012 Mar;21(1):1-5. doi: 10.1016/j.suronc.2009.12.004. Epub 2010 Feb 26. PMID: 20189378
284. Marzouka NA, Eriksson P, Rovira C, Liedberg F, Sjö Dahl G, Höglund M. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Sci Rep*. 2018 Feb 27;8(1):3737. doi: 10.1038/s41598-018-22126-x. PMID: 29487377
285. Mason EF, Sadow PM, Wagner AJ, Remillard SP, Flood TA, Belanger EC, Hornick JL, Barletta JA. Identification of succinate dehydrogenase-deficient bladder paragangliomas. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1612-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e318293d83c. PMID: 23797725

286. Mattes MD, Kan CC, Dalbagni G, Zelefsky MJ, Kollmeier MA. External beam radiation therapy for small cell carcinoma of the urinary bladder. *Pract Radiat Oncol.* 2015 Jan-Feb;5(1):e17-22. doi: 10.1016/j.prro.2014.03.013. PMID: 2541342
287. May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, Gilfrich C, Borchardt R, Hoschke B, Kaufmann O, Gunia S. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol.* 2010 May;57(5):850-8. doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.052.
288. McConkey DJ, Choi W, Dinney CP. New insights into subtypes of invasive bladder cancer: considerations of the clinician. *Eur Urol.* 2014 Oct;66(4):609-10. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.006. PMID: 24877661
289. McCredie M, Stewart JH, Day NE. Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. *Int J Cancer.* 1993 Jan 21;53(2):245-9. doi: 10.1002/ijc.2910530212.
290. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol.* 2001 Aug;25(8):1074-8. doi: 10.1097/00000478-200108000-00013.
291. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol.* 2001 Mar;25(3):356-62. doi: 10.1097/00000478-200103000-00010.
292. McKenney JK, Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. *Semin Diagn Pathol.* 2005 Feb;22(1):69-87. doi: 10.1053/j.semmp.2005.11.005.
293. McPherson VA, Ott M, Tweedie EJ, Izawa JI. Case report and review of the literature: Rectal linitis plastica secondary to the lipoid cell variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Can Urol Assoc J.* 2012 Dec;6(6):431-4. doi: 10.5489/cuaj.11239. PMID: 2328265
294. Mearini E, Zucchi A, Costantini E, Fornetti P, Tiacci E, Mearini L. Primary Burkitt's lymphoma of bladder in patient with AIDS. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1397-8. PMID: 11832748
295. Melamed MR, Voutsas NG, Grabstald H. Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer.* 1964 Dec;17:1533-45. doi: 10.1002/1097-0142(196412)17:12<1533::aid-cnrc2820171205>3.0.co;2-7.
296. Mentzel T, Katenkamp D. Sclerosing, pseudovascular rhabdomyosarcoma in adults. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of three cases. *Virchows Arch.* 2000 Apr;436(4):305-11. doi: 10.1007/s004280050451. PMID: 10834531

297. Mhaweck P, Uchida T, Pelte MF. Immunohistochemical profile of high-grade urothelial bladder carcinoma and prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2002 Nov;33(11):1136-40. doi: 10.1053/hupa.2002.129416
298. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC, Giovannucci EL. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1390-7. doi: 10.1056/NEJM199905063401803.
299. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, Langfort R, Waloszczyk P, Biernat W, Lasota J, Wang Z. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014 Jan;38(1):13-22. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182a0218f.
300. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67280-1.
301. Miller A. The aetiology and treatment of diverticulum of the bladder. *Br J Urol.* 1958 Mar;30(1):43-56. doi: 10.1111/j.1464-410x.1958.tb03503.x. PMID: 13523181
302. Miller RJ, Holmäng S, Johansson SL, Lele SM. Small cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: clinicopathologic and immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Dec;135(12):1565-9. doi: 10.5858/arpa.2010-0690-OA. PMID: 22129185
303. Mills SE, Bova GS, Wick MR, Young RH. Leiomyosarcoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989 Jun;13(6):480-9. doi: 10.1097/00000478-198906000-00004. PMID: 2658632
304. Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, Boumansour P, Lee CT. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 1;34(16):1945-52. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9797. PMID: 27001593
305. Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, de la Rosa-Kehrmann F, Chantada-Abal V, Lozano F, Ribal MJ, Rodríguez Fernández E, Castiñeiras Fernández J, Concepción Masip T, Requena-Tapia MJ, Moreno-Sierra J, Hevia M, Gómez Rodríguez A, Martínez-Ballesteros C, Ramos M, Amón Sesmero JH, Pizá Reus P, Bohorquez Barrientos A, Rioja Sanz C, Gomez-Pascual JA, Hidalgo Zabala E, Parra Escobar JL, Serrano O. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol.* 2014 Feb;191(2):323-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.049.
306. Miyamoto H, Sharma RB, Illei PB, Epstein JI. Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010 Mar;34(3):418-22. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ce5066. PMID: 20154589

307. Moch et al. 2016 (WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th Ed.)
308. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782
309. Mohajeri A, Tayebwa J, Collin A, Nilsson J, Magnusson L, von Steyern FV, Brosjö O, Domanski HA, Larsson O, Sciort R, Debiec-Rychter M, Hornick JL, Mandahl N, Nord KH, Mertens F. Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 Oct;52(10):873-86. doi: 10.1002/gcc.22083. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23761323
310. Moinzadeh A, Latini J, Hamawy KJ. Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder within a diverticulum. *Urology*. 2003 Jul;62(1):145. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00242-5. PMID: 12837455
311. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, Richardson RL, Zincke H, Burch PA. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer*. 2007 Dec 1;110(11):2434-40. doi: 10.1002/ncr.23070. PMID: 17932892
312. Monn MF, Kaimakliotis HZ, Pedrosa JA, Cary KC, Bihrlé R, Cheng L, Koch MO. Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. *Urol Oncol*. 2015 Jan;33(1):18.e15-18.e20. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.10.001. PMID: 25459358
313. Montgomery EA, Shuster DD, Burkart AL, Esteban JM, Sgrignoli A, Elwood L, Vaughn DJ, Griffin CA, Epstein JI. Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary tract: a clinicopathologic study of 46 cases, including a malignant example inflammatory fibrosarcoma and a subset associated with high-grade urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006 Dec;30(12):1502-12. doi: 10.1097/01.pas.0000213280.35413.1b. PMID: 17122505
314. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug;116(2):180-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58737-6. PMID: 820877
315. Morotti RA, Nicol KK, Parham DM, Teot LA, Moore J, Hayes J, Meyer W, Qualman SJ; Children's Oncology Group. An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. *Am J Surg Pathol*. 2006 Aug;30(8):962-8. doi: 10.1097/0000478-200608000-00005. PMID: 1686196

316. Mostofi FK, Thomson RV, Dean al JR. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1955 Jul-Aug;8(4):741-58. doi: 10.1002/1097-0142(1955)8:4<741::aid-cncr2820080417>3.0.co;2-c. PMID: 13240656
317. Mouli S, Casalino DD, Nikolaidis P. Imaging features of common and uncommon bladder neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2012 Mar;50(2):301-16, vi. doi: 10.1016/j.rcl.2012.02.001. PMID: 2249844
318. Mourad WA, Khalil S, Radwi A, Peracha A, Ezzat A. Primary T-cell lymphoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998 Mar;22(3):373-7. doi: 10.1097/00000478-199803000-00014. PMID: 9500781
319. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol*. 2008 Sep-Oct;26(5):451-64. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.02.016.
320. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):747-52. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08241.x. PMID: 19076139
321. Mukhopadhyay S, Shrimpton AE, Jones LA, Nsouli IS, Abraham NZ Jr. Carcinosarcoma of the urinary bladder following cyclophosphamide therapy: evidence for monoclonal origin and chromosome 9p allelic loss. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):e8-11. doi: 10.1043/1543-2165(2004)1282.0.CO;2. PMID: 14692829
322. Munichor M, Szvalb S, Cohen H, Bitterman W. Mixed adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma arising in the urachus. A case report and review of the literature. *Eur Urol*. 1995;28(4):345-7. doi: 10.1159/000475079. PMID: 8575505
323. Murphy WM, Deana DG. The nested variant of transitional cell carcinoma: a neoplasm resembling proliferation of Brunn's nests. *Mod Pathol*. 1992 May;5(3):240-3. PMID: 149592
324. Navarro Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control*. 2007 Feb;18(1):7-27. doi: 10.1007/s10552-006-0057-z
325. Nakajo M, Nakajo M, Fukukura Y, Jinguji M, Shindo T, Nakabeppu Y, Kamimura K, Yoneyama T, Takumi K, Yoshiura T. Diagnostic performances of FDG-PET/CT and diffusion-weighted imaging indices for differentiating benign pheochromocytoma from other benign adrenal tumors. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1655-65. doi: 10.1007/s00261-014-0291-x. PMID: 25382022
326. Nakanishi K, Kawai T, Suzuki M, Torikata C. Prognostic factors in urachal adenocarcinoma. A study in 41 specimens of DNA status, proliferating cell-nuclear antigen immunostaining, and argyrophilic nucleolar-organizer region counts. *Hum Pathol*. 1996 Mar;27(3):240-7. doi: 10.1016/s0046-8177(96)90063-5. PMID: 8600037

327. Nascimento AF, Fletcher CD. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults. *Am J Surg Pathol.* 2005 Aug;29(8):1106-13. PMID: 16006807
328. Nepple KG, Lightfoot AJ, Rosevear HM, O'Donnell MA, Lamm DL; Bladder Cancer Genitourinary Oncology Study Group. Bacillus Calmette-Guérin with or without interferon α -2b and megadose versus recommended daily allowance vitamins during induction and maintenance intravesical treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010 Nov;184(5):1915-9. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.147. PMID: 20846688
329. Newman J, Antonakopoulos GN. The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study. *J Anat.* 1989 Oct;166:135-50. PMID: 2621133
330. Newton WA Jr, Webber B, Hamoudi AB, Gehan EA, Maurer HM. Early history of pathology studies by the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Pediatr Dev Pathol.* 1999 May-Jun;2(3):275-85. doi: 10.1007/s100249900124. PMID: 10191352
331. Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, Osunkoya AO, Ben-Dor D, Amin MB. Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):417-24. doi: 10.1097/PAS.0b013e318186c45e. PMID: 19011563
332. Nishiyama N, Kitamura H, Maeda T, Takahashi S, Masumori N, Hasegawa T, Tsukamoto T. Clinicopathological analysis of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: prognostic value and clinical reliability of the 2004 WHO classification system. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Nov;43(11):1124-31. doi: 10.1093/jjco/hyt120.
333. Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2002 Feb;167(2 Pt 1):502-5. doi: 10.1097/00005392-200202000-00012.
334. Nodit PG, Bienvenu JM. Rhabdomyosarcoma of the Urinary Bladder Occurring in an Adult. *Urology.* 2022 Jun;164:306-307. doi: 10.1016/j.urology.2021.10.018.
335. Ohan H, Minassian G, Minassian H, Farooq T, Zdilla MJ. Retinoblastoma in Infancy with Subsequent Bladder Leiomyosarcoma in Adulthood: Genomic Considerations. *Urology.* 2020 Jun;140:38-40. doi: 10.1016/j.urology.2020.03.010. PMID: 32197986
336. Ohsawa M, Mishima K, Suzuki A, Hagino K, Doi J, Aozasa K. Malignant lymphoma of the urethra: report of a case with detection of Epstein-Barr virus genome in the tumour cells. *Histopathology.* 1994 Jun;24(6):525-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb00570.x. PMID: 8063280
337. Oliva E, Amin MB, Jimenez R, Young RH. Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol.* 2002 Feb;26(2):190-7. doi: 10.1097/00000478-200202000-00005. PMID: 11812940

338. Oliva E, Quinn TR, Amin MB, Eble JN, Epstein JI, Srigley JR, Young RH. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jun;24(6):785-96. doi: 10.1097/00000478-200006000-00003. PMID: 10843280
339. Owens CL, Epstein JI. Significance of denuded urothelium in papillary urothelial lesions. *Am J Surg Pathol*. 2007 Feb;31(2):298-303. doi: 10.1097/01.pas.0000213333.02240.d0.
340. Pacella M, Gallo F, Gastaldi C, Ambruosi C, Carmignani G. Primary malignant melanoma of the bladder. *Int J Urol*. 2006 May;13(5):635-7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01375.x. PMID: 16771743
341. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, Rao P, Ro JY, Hansel DE, Shen SS, Lopez-Beltran A, Aron M, Luthringer DJ, De Peralta-Venturina M, Cho Y, Amin MB. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2014 Jul;45(7):1473-82. doi: 10.1016/j.humpath.2014.02.024. PMID: 24780825
342. Paner GP, Barkan GA, Mehta V, Sirintrapun SJ, Tsuzuki T, Sebo TJ, Jimenez RE. Urachal carcinomas of the nonglandular type: salient features and considerations in pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2012 Mar;36(3):432-42. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823fe49c. PMID: 22301493
343. Paner GP, Cox RM, Richards K, Akki A, Gokden N, Lopez-Beltran A, Krausz T, McKenney JK, Steinberg GD. Pseudoangiosarcomatous urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 2014 Sep;38(9):1251-9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000241. PMID: 25133708
344. Paner GP, McKenney JK, Barkan GA, Yao JL, Frankel WL, Sebo TJ, Shen SS, Jimenez RE. Immunohistochemical analysis in a morphologic spectrum of urachal epithelial neoplasms: diagnostic implications and pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jun;35(6):787-98. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182189c11. PMID: 21572312
345. Paner GP, McKenney JK, Epstein JI, Amin MB. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in adults: predilection for alveolar morphology with anaplasia and significant morphologic overlap with small cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jul;32(7):1022-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181650e4a. PMID: 18469707
346. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol*. 2017 May;24(3):113-127. doi: 10.1097/PAP.0000000000000152. PMID: 28398951
347. Paner GP, Shen SS, Lapetino S, Venkataraman G, Barkan GA, Quek ML, Ro JY, Amin MB. Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Jan;33(1):91-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181804727. PMID: 18936687

348. Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, Amin MB. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jan;27(1):1-10. doi: 10.1097/00000478-200301000-00001.
349. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008 Sep;(218):12-20. doi: 10.1080/03008880802285032. PMID: 19054893
350. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999 Mar 15;80(6):827-41. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990315)80:6<827::aid-ijc6>3.0.co;2-p.
351. Partanen S, Asikainen U. Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol.* 1985 Mar;16(3):313-5. doi: 10.1016/s0046-8177(85)80020-4. PMID: 2982721
352. Patriarca C, Di Pasquale M, Giunta P, Bergamaschi F. CD138-positive plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Surg Pathol.* 2008 Apr;16(2):215-7. doi: 10.1177/1066896907306847. PMID: 18417684
353. Patschan O, Sjö Dahl G, Chebil G, Lövgren K, Lauss M, Gudjonsson S, Kollberg P, Eriksson P, Aine M, Månsson W, Fernö M, Liedberg F, Höglund M. A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2015 Nov;68(5):824-32; discussion 835-6. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.021. PMID: 25770486
354. Pawade J, Banerjee SS, Harris M, Isaacson P, Wright D. Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the urinary bladder. *Histopathology.* 1993 Aug;23(2):147-51. doi: 10.1111/j.1365-2559.1993.tb00472.x. PMID: 8406386
355. Pearls R. Cancer and Tuberculosis. *American Journal of Epidemiology* 1929;9:97-159
356. Pedersen-Bjergaard J, Jønsson V, Pedersen M, Hou-Jensen K. Leiomyosarcoma of the urinary bladder after cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 1995 Feb;13(2):532-3. doi: 10.1200/JCO.1995.13.2.532. PMID: 7844616
357. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Jun;3(6):327-40. doi: 10.1038/ncpuro0510.
358. Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, Bagnardi V, Negri E, Islami F, Scotti L, Bellocco R, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012 Jun;23(6):1586-93. doi: 10.1093/annonc/mdr460.
359. Pereg D, Lishner M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer. *J Intern Med.* 2005 Aug;258(2):115-23. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01519.x.
360. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslén LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning

- PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602
361. Perret L, Chaubert P, Hessler D, Guillou L. Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of eight cases and a review of the literature. *Cancer*. 1998 Apr 15;82(8):1535-49. PMID: 9554532
362. Pettus JA, Al-Ahmadie H, Barocas DA, Koppie TM, Herr H, Donat SM, Dalbagni G, Reuter VE, Olgac S, Bochner BH. Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):370-5. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.031. Epub 2007 Jul 26.
363. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2000 Sep;24(9):1286-90. doi: 10.1097/00000478-200009000-00013. PMID: 10976704
364. Pinthus JH, Haddad R, Trachtenberg J, Holowaty E, Bowler J, Herzenberg AM, Jewett M, Fleshner NE. Population based survival data on urachal tumors. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2042-7; discussion 2047. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00263-1. PMID: 16697798
365. Pitt MA, Morphopoulos G, Wells S, Bisset DL. Pseudoangiosarcomatous carcinoma of the genitourinary tract. *J Clin Pathol*. 1995 Nov;48(11):1059-61. doi: 10.1136/jcp.48.11.1059. PMID: 8543633
366. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schoenberg MP, Witjes JA, Kiemeny LA. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol*. 2010 Mar;183(3):915-20. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.018. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083267
367. Pusiol T, Morichetti D, Zorzi MG. "Pure" primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: case report, literature review and diagnostic criteria. *Pathologica*. 2014 Jun;106(2):82-5. PMID: 25291874
368. Queipo FJ, Unamunzaga GM, Negro BF, Fuertes SG, Cortés MÁ, Tejedor EC, Mañas CMB, Ariño AB, Sjö Dahl G, Beorlegui C. Immunohistochemistry subtyping of urothelial carcinoma is feasible in the daily practice. *Virchows Arch*. 2022 Aug;481(2):191-200. doi: 10.1007/s00428-022-03361-0. PMID: 35731280
369. Raman R, Vaena D. Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:367354. doi: 10.1155/2015/367354. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26161397
370. Rambau PF, Chalya PL, Jackson K. Schistosomiasis and urinary bladder cancer in North Western Tanzania: a retrospective review of 185 patients. *Infect Agent Cancer*. 2013 May 24;8(1):19. doi: 10.1186/1750-9378-8-19. PMID: 23705833

371. Raspollini MR, Montironi R, Mazzucchelli R, Cimadamore A, Cheng L, Lopez-Beltran A. pT1 high-grade bladder cancer: histologic criteria, pitfalls in the assessment of invasion, and substaging. *Virchows Arch.* 2020 Jul;477(1):3-16. doi: 10.1007/s00428-020-02808-6. PMID: 3229692
372. Ravich A, Stout AP, Ravich RA. Malignant Granular Cell Myoblastoma Involving the Urinary Bladder. *Ann Surg.* 1945 Mar;121(3):361-72. doi: 10.1097/00000658-194503000-00010. PMID: 17858577
373. Rebola J, Aguiar P, Blanca A, Montironi R, Cimadamore A, Cheng L, Henriques V, Lobato-Faria P, Lopez-Beltran A. Predicting outcomes in non-muscle invasive (Ta/T1) bladder cancer: the role of molecular grade based on luminal/basal phenotype. *Virchows Arch.* 2019 Oct;475(4):445-455. doi: 10.1007/s00428-019-02593-x. PMID: 31240474
374. Redondo-Gonzalez E, de Castro LN, Moreno-Sierra J, Maestro de las Casas ML, Vera-Gonzalez V, Ferrari DG, Corchado JM. Bladder carcinoma data with clinical risk factors and molecular markers: a cluster analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:168682. doi: 10.1155/2015/168682. PMID: 25866762
375. Regalado JJ. Mixed micropapillary and trophoblastic carcinoma of bladder: report of a first case with new immunohistochemical evidence of urothelial origin. *Hum Pathol.* 2004 Mar;35(3):382-4. doi: 10.1016/j.humpath.2003.09.012. PMID: 15017598
376. Reuter VE. Sarcomatoid lesions of the urogenital tract. *Semin Diagn Pathol.* 1993 May;10(2):188-201. PMID: 8367626
377. Rey-Cárdenas M, Guerrero-Ramos F, Gómez de Liaño Lista A, Carretero-González A, Bote H, Herrera-Juárez M, Carril-Ajuria L, Martín-Soberón M, Sepulveda JM, Billalabeitia EG, Castellano D, de Velasco G. Recent advances in neoadjuvant immunotherapy for urothelial bladder cancer: What to expect in the near future. *Cancer Treat Rev.* 2021 Feb;93:102142. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102142. PMID: 33453566
378. Reyes CV, Soneru I. Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer.* 1985 Nov 15;56(10):2530-3. doi: 10.1002/1097-0142(19851115)56:10<2530::aid-cnrcr2820561035>3.0.co;2-4. PMID: 2994881
379. Ricardo-Gonzalez RR, Nguyen M, Gokden N, Sangoi AR, Presti JC Jr, McKenney JK. Plasmacytoid carcinoma of the bladder: a urothelial carcinoma variant with a predilection for intraperitoneal spread. *J Urol.* 2012 Mar;187(3):852-5. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.145. PMID: 22245324
380. Rieder JM, Parsons JK, Gearhart JP, Schoenberg M. Primary squamous cell carcinoma in unreconstructed exstrophic bladder. *Urology.* 2006 Jan;67(1):199. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.008. PMID: 16413365
381. Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol.* 1987 Sep;11(9):668-73. doi: 10.1097/00000478-198709000-00002. PMID: 3631381

382. Ro JY, Shen SS, Lee HI, Hong EK, Lee YH, Cho NH, Jung SJ, Choi YJ, Ayala AG. Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 May;32(5):752-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e318159af9e. PMID: 1837941
383. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Lonigro RJ, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Wang R, Su F, Iyer MK, Roychowdhury S, Siddiqui J, Pienta KJ, Kunju LP, Talpaz M, Mosquera JM, Singer S, Schuetze SM, Antonescu CR, Chinnaiyan AM. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*. 2013 Feb;45(2):180-5. doi: 10.1038/ng.250 PMID: 23313952
384. Rodig N, Ryan T, Allen JA, Pang H, Grabie N, Chernova T, Greenfield EA, Liang SC, Sharpe AH, Lichtman AH, Freeman GJ. Endothelial expression of PD-L1 and PD-L2 down-regulates CD8+ T cell activation and cytotoxicity. *Eur J Immunol*. 2003 Nov;33(11):3117-26. doi: 10.1002/eji.200324270. PMID: 14579280
385. Rodríguez D, Preston MA, Barrisford GW, Olumi AF, Feldman AS. Clinical features of leiomyosarcoma of the urinary bladder: analysis of 183 cases. *Urol Oncol*. 2014 Oct;32(7):958-65. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.01.025. PMID: 25027684
386. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, Gupta A, Vazina A, Gilad A, Sagalowsky AI, Lerner SP, Schoenberg MP. Clinical outcomes following radical cystectomy for primary nontransitional cell carcinoma of the bladder compared to transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2048-53; discussion 2053. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00317-X. PMID: 16697800
387. Rotellini M, Fondi C, Paglierani M, Stomaci N, Raspollini MR. Clear cell carcinoma of the bladder in a patient with a earlier clear cell renal cell carcinoma: a case report with morphologic, immunohistochemical, and cytogenetical analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010 Jul;18(4):396-9. doi: 10.1097/PAI.0b013e3181d57dce. PMID: 20216403
388. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):71-83. doi: 10.1093/annonc/mdx686. PMID: 29069302
389. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, Cowan N, Böhle A, Van Rhijn BW, Kaasinen E, Palou J, Shariat SF; European Association of Urology. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):1059-71. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.032.
390. Rouprêt M, Seisen T, Compérat E, Larré S, Mazerolles C, Gobet F, Fétissov F, Fromont G, Safsaf A, d'Arcier BF, Celhay O, Validire P, Rozet F, Irani J, Soulié M, Pfister C; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladder carcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol*. 2013 Jun;189(6):2069-76. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.120 PMID: 23201497

391. Rowland RG, Eble JN. Bladder leiomyosarcoma and pelvic fibroblastic tumor following cyclophosphamide therapy. *J Urol*. 1983 Aug;130(2):344-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)51142-8. PMID: 6876288
392. Rubin JP, Kasznica JM, Davis CA 3rd, Carpinito GA, Hirsch EF. Transitional cell carcinoma in a urachal cyst. *J Urol*. 1999 Nov;162(5):1687-8. PMID: 1052490
393. Rudzinski ER, Anderson JR, Lyden ER, Bridge JA, Barr FG, Gastier-Foster JM, Bachmeyer K, Skapek SX, Hawkins DS, Teot LA, Parham DM. Myogenin, AP2 β , NOS-1, and HMGA2 are surrogate markers of fusion status in rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Am J Surg Pathol*. 2014 May;38(5):654-9. doi: 10.1097/PAS.000000000000195. PMID: 24618610
394. Sahin AA, Myhre M, Ro JY, Sneige N, Dekmezian RH, Ayala AG. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. *Acta Cytol*. 1991 May-Jun;35(3):277-80. PMID: 1710402
395. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*. 2012 Feb;79(2):379-83. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.072. PMID: 22112287
396. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardón A, Rothman N, Silverman DT. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jul;15(7):1348-54. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0021.
397. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Pathology*. 2012 Aug;44(5):407-18. doi: 10.1097/PAT.0b013e3283560172. PMID: 22777074
398. Samaratunga H, Fairweather P, Purdie D. Significance of stromal reaction patterns in invasive urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2005 Jun;123(6):851-7. doi: 10.1309/EE8R-TB6X-1611-G6TU.
399. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2004 Jul;45(1):55-64. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01895.x. PMID: 15228444
400. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, Hansel DE, Iczkowski KA, Lopez-Beltran A, Oliva E, Paner GP, Reuter VE, Ro JY, Shah RB, Shen SS, Tamboli P, McKenney JK. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2010 Sep;34(9):1367-76. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ec86b3. PMID: 20717002
401. Sangoi AR, Higgins JP, Rouse RV, Schneider AG, McKenney JK. Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact. *Mod Pathol*. 2009 May;22(5):660-7. doi: 10.1038/modpathol.2009.16. PMID: 19270645

402. Sarma KP. Squamous cell carcinoma of the bladder. *Int Surg.* 1970 May;53(5):313-9. PMID: 419270
403. Schniederjan SD, Osunkoya AO. Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol.* 2009 Aug;22(8):1057-65. doi: 10.1038/modpathol.2009.65. PMID: 19377442
404. Schulz GB, Todorova R, Braunschweig T, Rodler S, Volz Y, Eismann L, Pfitzinger P, Jokisch F, Buchner A, Stief C, Mayr D, Casuscelli J. PD-L1 expression in bladder cancer: Which scoring algorithm in what tissue? *Urol Oncol.* 2021 Oct;39(10):734.e1-734.e10. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.06.001. PMID: 34261585
405. Schwartz LE, Khani F, Bishop JA, Vang R, Epstein JI. Carcinoma of the Uterine Cervix Involving the Genitourinary Tract: A Potential Diagnostic Dilemma. *Am J Surg Pathol.* 2016 Jan;40(1):27-35. doi: 10.1097/PAS.0000000000000524.
406. Sjødahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, Patschan O, Aine M, Fernö M, Ringnér M, Månsson W, Liedberg F, Lindgren D, Höglund M. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Jun 15;18(12):3377-86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T. Epub 2012 May 2.
407. Sjødahl G, Lövgren K, Lauss M, Patschan O, Gudjonsson S, Chebil G, Aine M, Eriksson P, Månsson W, Lindgren D, Fernö M, Liedberg F, Höglund M. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol.* 2013 Sep;183(3):681-91. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.013. PMID: 23827819
408. Shah JB, McConkey DJ, Dinney CP. New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res.* 2011 May 1;17(9):2608-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2770.
409. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1650-5. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.04.009. Epub 2012 May 17.
410. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions. *J Urol.* 1984 Jan;131(1):1-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50167-6. PMID: 6361280
411. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001 Aug;88(3):209-16. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x. PMID: 11488731
412. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004 Mar;93(4):485-90. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x. PMID: 15008714

413. Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol.* 2006 Jun;37(6):726-34. doi: 10.1016/j.humpath.2006.01.027
414. Shim JW, Cho KS, Choi YD, Park YW, Lee DW, Han WS, Shim SI, Kim HJ, Cho NH. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch.* 2008 Apr;452(4):353-62. doi: 10.1007/s00428-008-0585-x. Epub 2008 Mar 1.
415. Shimada K, Nakamura M, Konishi N. A case of urothelial carcinoma with triple variants featuring nested, plasmacytoid, and lipoid cell morphology. *Diagn Cytopathol.* 2009 Apr;37(4):272-6. doi: 10.1002/dc.21018. PMID: 19217039
416. Shinohara T, Misawa K, Sano H, Okawa Y, Takada A. Pseudomyxoma peritonei due to mucinous cystadenocarcinoma in situ of the urachus presenting as an inguinal hernia. *Int J Clin Oncol.* 2006 Oct;11(5):416-9. doi: 10.1007/s10147-006-0594-1. PMID: 17058142
417. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int.* 2004 Jan;93(2):216-20. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04588.x. PMID: 14690486
418. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208.
419. Sikic D, Keck B, Wach S, Taubert H, Wullich B, Goebell PJ, Kahlmeyer A, Olbert P, Isfort P, Nimphius W, Hartmann A, Giedl J; Bridge Consortium. Immunohistochemical subtyping using CK20 and CK5 can identify urothelial carcinomas of the upper urinary tract with a poor prognosis. *PLoS One.* 2017 Jun 20;12(6):e0179602. doi: 10.1371/journal.pone.0179602. eCollection 2017. PMID: 28632777
420. Silver SA, Epstein JI. Adenocarcinoma of the colon simulating primary urinary bladder neoplasia. A report of nine cases. *Am J Surg Pathol.* 1993 Feb;17(2):171-8. doi: 10.1097/0000478-199302000-00008. PMID: 842211
421. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, Young A, de Peralta-Venturina M, Amin MB. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2005 Jun;29(6):747-54. doi: 10.1097/01.pas.0000163362.78475.63.
422. Smith SC, Mohanty SK, Kunju LP, Chang E, Chung F, Carvalho JC, Paner GP, Hansel DE, Luthringer DJ, de Peralta-Venturina MN, Amin MB. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology.* 2014 Jul;65(1):132-8. doi: 10.1111/his.12360.
423. Snyderwine EG, Sinha R, Felton JS, Ferguson LR. Highlights of the eighth international conference on carcinogenic/mutagenic N-substituted aryl compounds. *Mutat Res.* 2002 Sep 30;506-507:1-8. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00146-x.

424. So JS, Epstein JI. GATA3 expression in paragangliomas: a pitfall potentially leading to misdiagnosis of urothelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2013 Oct;26(10):1365-70. doi: 10.1038/modpathol.2013.76. PMID: 2359915
425. Soon PS, Lynch W, Schwartz P. Breast cancer presenting initially with urinary incontinence: a case of bladder metastasis from breast cancer. *Breast*. 2004 Feb;13(1):69-71. doi: 10.1016/j.breast.2003.09.005. PMID: 14759720
426. Soria F, Dutto D, Gontero P. Clinical and biological markers for risk-stratification of T1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 2022 Sep 1;32(5):517-522. doi: 10.1097/MOU.0000000000001014. PMID: 35849699
427. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D; Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 Sep;16(6):405-13. doi: 10.1016/j.clon.2004.02.007. PMID: 15487132
428. Soyulu A, Aydin NE, Yilmaz U, Kutlu R, Güneş A. Urothelial carcinoma featuring lipid cell and plasmacytoid morphology with poor prognostic outcome. *Urology*. 2005 Apr;65(4):797. doi: 10.1016/j.urology.2004.10.005. PMID: 15833536
429. Spencer BA, McBride RB, Hershman DL, Buono D, Herr HW, Benson MC, Gupta-Mohile S, Neugut AI. Adjuvant intravesical bacillus calmette-guérin therapy and survival among elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *J Oncol Pract*. 2013 Mar;9(2):92-8. doi: 10.1200/JOP.2011.000480. PMID: 23814517
430. Spina B, Pacella E, Intorini C, Boccardo F, Lopez-Beltran A, Ricci F. Primary bladder angiosarcoma with no apparent previous exposure to carcinogens: a case report. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2013 Dec;35(6):349-52. PMID: 24617041
431. Stenhouse G, McRae D, Pollock AM. Urachal adenocarcinoma in situ with pseudomyxoma peritonei: a case report. *J Clin Pathol*. 2003 Feb;56(2):152-3. doi: 10.1136/jcp.56.2.152. PMID: 12560399
432. Stenzl A, Hennenlotter J, Schilling D. Can we still afford bladder cancer? *Curr Opin Urol*. 2008 Sep;18(5):488-92. doi: 10.1097/MOU.0b013e32830b8925. PMID: 18670272
433. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan JM, Matullo G, Fletcher T, Benhamou S, Taylor JA, Placidi D, Zhang ZF, Steineck G, Rothman N, Kogevinas M, Silverman D, Malats N, Chanock S, Wu X, Karagas MR, Andrew AS, Nelson HH, Bishop DT, Sak SC, Choudhury A, Barrett JH, Elliot F, Corral R, Joshi AD, Gago-Dominguez M, Cortessis VK, Xiang YB, Gao YT, Vineis P, Sacerdote C, Guarrera S, Polidoro S, Allione A, Gurzau E, Koppova K, Kumar R, Rudnai P, Porru S, Carta A, Campagna M, Arici C, Park SS, Garcia-Closas M; International Consortium of Bladder Cancer. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res*. 2009 Sep 1;69(17):6857-64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1091. Epub 2009 Aug 25.

434. Sukov WR, Cheville JC, Amin MB, Gupta R, Folpe AL. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the urinary bladder: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33(2):304-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181854929. PMID: 1897177
435. Sukov WR, Cheville JC, Carlson AW, Shearer BM, Piatigorsky EJ, Grogg KL, Sebo TJ, Sinnwell JP, Ketterling RP. Utility of ALK-1 protein expression and ALK rearrangements in distinguishing inflammatory myofibroblastic tumor from malignant spindle cell lesions of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 2007 May;20(5):592-603. doi: 10.1038/modpathol.3800776. PMID: 17396140
436. Sung MT, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Tan PH, Cheng L. Histogenesis of clear cell adenocarcinoma in the urinary tract: evidence of urothelial origin. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 1;14(7):1947-55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4147. PMID: 18381932
437. Sufrin G, Keogh B, Moore RH, Murphy GP. Secondary involvement of the bladder in malignant lymphoma. *J Urol*. 1977 Aug;118(2):251-3. doi: 10.1016/s0022-5347(17)57961-6. PMID: 330884
438. Suryavanshi M, Sanz-Ortega J, Sirohi D, Divatia MK, Ohe C, Zampini C, Luthringer D, Smith SC, Amin MB. S100P as a Marker for Urothelial Histogenesis: A Critical Review and Comparison With Novel and Traditional Urothelial Immunohistochemical Markers. *Adv Anat Pathol*. 2017 May;24(3):151-160. doi: 10.1097/PAP.000000000000150. PMID: 28398953
439. Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, Maher VE, Fernandes LL, Karuri S, Tang S, Sridhara R, Schroeder J, Goldberg KB, Ibrahim A, McKee AE, Pazdur R, Beaver JA. FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *Oncologist*. 2019 Apr;24(4):563-569. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0084. PMID: 30541754
440. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmäng S, Lee R, Kim SP, Stenzl A, Lotan Y. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):253-62. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.006. PMID: 24472711
441. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T, de Reijke TM; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):766-73. doi: 10.1016/j.eururo.2009.12.024. PMID: 20034729
442. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, De Nunzio C, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar CA, Inman BA, N'Dow J, Oddens JR, Babjuk M. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After

- Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):231-44. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.050. PMID: 2609183
443. Takahashi R, Nakano S, Namura K, Yamada N, Uchida R, Fuchida S, Okano A, Okamoto M, Ochiai N, Shimazaki C. Plasmacytoma of the urinary bladder in a renal transplant recipient. *Int J Hematol.* 2005 Apr;81(3):255-7. doi: 10.1532/IJH97.04148. PMID: 15814337
444. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol.* 2007 Aug;20(8):828-34. doi: 10.1038/modpathol.3800823. Epub 2007 Jun 1. PMID: 17541442
445. Tamas EF, Stephenson AJ, Campbell SC, Montague DK, Trusty DC, Hansel DE. Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 May;133(5):791-6. doi: 10.1043/1543-2165-133.5.791. PMID: 19415955
446. Tavora F, Epstein JI. Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma. *Hum Pathol.* 2009 Oct;40(10):1391-8. doi: 10.1016/j.humpath.2009.04.002.
447. Tavora F, Montgomery E, Epstein JI. A series of vascular tumors and tumorlike lesions of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 2008 Aug;32(8):1213-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816293c5. PMID: 18580491
448. Teoh JY, Chan NH, Mak SM, Lo AW, Leung CY, Hui Y, Law IC, Fan CW, Cheung FK, Chan SW, Yiu MK, Man CW, So HS, Cheung HY, Hou SS, Ng CF. Inflammatory myofibroblastic tumours of the urinary bladder: multi-centre 18-year experience. *Urol Int.* 2015;94(1):31-6. doi: 10.1159/000358732. PMID: 25059529
449. Thallinger C, Füreder T, Preusser M, Heller G, Müllauer L, Höller C, Prosch H, Frank N, Swierzewski R, Berger W, Jäger U, Zielinski C. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors : Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr.* 2018 Feb;130(3-4):85-91. doi: 10.1007/s00508-017-1285-9. PMID: 29098404
450. Thomas AA, Stephenson AJ, Campbell SC, Jones JS, Hansel DE. Clinicopathologic features and utility of immunohistochemical markers in signet-ring cell adenocarcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009 Jan;40(1):108-16. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.022. PMID: 18789486
451. Tian W, Guner G, Miyamoto H, Cimino-Mathews A, Gonzalez-Roibon N, Argani P, Li X, Sharma R, Subhawong AP, Rezaei K, Bivalacqua TJ, Epstein JI, Bishop JA, Netto GJ. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. *Hum Pathol.* 2015 Jan;46(1):58-64. doi: 10.1016/j.humpath.2014.09.007.
452. Tong GX, Weeden EM, Hamele-Bena D, Huan Y, Unger P, Memeo L, O'Toole K. Expression of PAX8 in nephrogenic adenoma and clear cell adenocarcinoma of the lower

urinary tract: evidence of related histogenesis? *Am J Surg Pathol*. 2008 Sep;32(9):1380-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816b1020. PMID: 18670350

453. Trias I, Algaba F, Condom E, Español I, Seguí J, Orsola I, Villavicencio H, García Del Muro X. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol*. 2001 Jan;39(1):85-90. doi: 10.1159/000052417. PMID: 1117394
454. Tsuzuki T, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. ALK-1 expression in inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 2004 Dec;28(12):1609-14. doi: 10.1097/00000478-200412000-00009. PMID: 15577680
455. Tudor J, Cantley RL, Jain S. Primary small cell carcinoma arising from a bladder diverticulum. *J Urol*. 2014 Jul;192(1):236-7. doi: 10.1016/j.juro.2014.04.044. PMID: 24747653
456. Vakar-López F, Abrams J. Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Mar;124(3):455-9. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<0455:BSCCOI>2.0.CO;2. PMID: 10705407
457. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):493-500. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.045. PMID: 21664041
458. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJ, Bostrom PJ, van der Aa MN, Kakiashvili DM, Bangma CH, Jewett MA, Zlotta AR. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):378-84. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.026. PMID: 22036775
459. Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, Silva EG, Ro JY, Deavers MT. Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol*. 2001 Jul;20(3):252-9. doi: 10.1097/00004347-200107000-00008. PMID: 11444201
460. Venyo AK. Microcystic variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol*. 2013;2013:654751. doi: 10.1155/2013/654751. PMID: 24363668
461. Venyo AK. Melanoma of the urinary bladder: a review of the literature. *Surg Res Pract*. 2014;2014:605802. doi: 10.1155/2014/605802. PMID: 25374957
462. Villanueva CM, Cantor KP, King WD, Jaakkola JJ, Cordier S, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer*. 2006 Apr 15;118(8):2040-7. doi: 10.1002/ijc.21587.
463. Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003 Sep;27(9):1243-52. doi: 10.1097/00000478-200309000-00008. PMID: 12960809

464. Wadhwa K, Singh R, Solomon LZ. Bladder extramedullary plasmacytoma and synchronous bladder urothelial transitional cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Open Access J Urol*. 2011 Feb 15;3:25-7. doi: 10.2147/OAJU.S10897. eCollection 2011. PMID: 24198632
465. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*. 1999;62(2):69-75. doi: 10.1159/000030361.
466. Walther M, O'Brien DP 3rd, Birch HW. Condylomata acuminata and verrucous carcinoma of the bladder: case report and literature review. *J Urol*. 1986 Feb;135(2):362-5. doi: 10.1016/s0022-5347(17)45640-0. PMID: 3511293
467. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, Hemstreet Iii GP, Kessinger A. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma*. 2010;2010:454792. doi: 10.1155/2010/454792. PMID: 20706685
468. Wang L, Feng C, Ding G, Ding Q, Zhou Z, Jiang H, Wu Z. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Tumour Biol*. 2014 Apr;35(4):2989-95. doi: 10.1007/s13277-013-1384-9.
469. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J, Yang XJ. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2001 Nov;25(11):1380-7. doi: 10.1097/00000478-200111000-00005. PMID: 11684954
470. Wang T, Niu X, Zhong B. Molecular classification of patients with NMIBC predicts the efficacy of intravesical chemotherapy with pirarubicin, pharmorubicin and gemcitabine-immunohistochemistry-based classification. *Jpn J Clin Oncol*. 2022 May 31;52(6):642-649. doi: 10.1093/jjco/hyac042. PMID: 35348732
471. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther*. 2016 Aug 12;9:5023-39. doi: 10.2147/OTT.S105862. eCollection 2016. PMID: 27574444
472. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol*. 2010 Feb;41(2):163-71. doi: 10.1016/j.humpath.2009.07.015. PMID: 19800100
473. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, Lee CT, Shah RB. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*. 2007 Jul;70(1):69-74. doi: 10.1016/j.urology.2007.03.033.
474. Wazait HD, Chahal R, Sundurum SK, Rajkumar GN, Wright D, Aslam MM. MALT-type primary lymphoma of the urinary bladder: clinicopathological study of 2 cases and review of the literature. *Urol Int*. 2001;66(4):220-4. doi: 10.1159/000056619. PMID: 11385310

475. Weng M, Bai Y, Xu L, Chang C, Teng X. Comparison of PD-L1 detection methods, platforms and reagents in bladder cancer. *Ann Diagn Pathol.* 2022 Oct;60:151986. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151986. PMID: 3578063
476. West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999 Feb;53(2):292-7. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00517-2.
477. Westra WH, Grenko RT, Epstein J. Solitary fibrous tumor of the lower urogenital tract: a report of five cases involving the seminal vesicles, urinary bladder, and prostate. *Hum Pathol.* 2000 Jan;31(1):63-8. doi: 10.1016/s0046-8177(00)80200-2. PMID: 10665915
478. Weyerer V, Eckstein M, Compérat E, Juette H, Gaisa NT, Allory Y, Stöhr R, Wullich B, Roupêrêt M, Hartmann A, Bertz S. Pure Large Nested Variant of Urothelial Carcinoma (LNUC) Is the Prototype of an FGFR3 Mutated Aggressive Urothelial Carcinoma with Luminal-Papillary Phenotype. *Cancers (Basel).* 2020 Mar 24;12(3):763. doi: 10.3390/cancers12030763. PMID: 32213857
479. WHO Classification Of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Urinary and Male Genital Tumours (WHO Classification of Tumours, Vol. 7)
480. Williams S, Romaguera R, Kava B. Angiosarcoma of the bladder: case report and review of the literature. *ScientificWorldJournal.* 2008 May 22;8:508-11. doi: 10.1100/tsw.2008.79. PMID: 18516471
481. Williamson SR, Bunde PJ, Montironi R, Lopez-Beltran A, Zhang S, Wang M, MacLennan GT, Cheng L. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the urinary bladder with TFE3 gene rearrangement: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1619-26. doi: 10.1097/PAS.0b013e318293729d. PMID: 23797724
482. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, Shah RB, Montironi R, Tan PH, Wang M, Baldrige LA, MacLennan GT, Cheng L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol.* 2011 Apr;35(4):474-83. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820f709e. PMID: 21383609
483. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, Parikh S, Shah JB, Pisters LL, Guo CC, Henderson S, Czerniak BA, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol.* 2015 Apr;193(4):1129-34. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.092. PMID: 25254936
484. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):561-9. doi: 10.1097/01.ju.0000090967.08622.33. PMID: 14713760

485. Witjes JA. Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur Urol.* 2004 Feb;45(2):142-6. doi: 10.1016/j.eururo.2003.09.013.
486. Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):790-7. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.017. PMID: 16464532
487. Wong JT, Wasserman NF, Padurean AM. Bladder squamous cell carcinoma. *Radiographics.* 2004 May-Jun;24(3):855-60. doi: 10.1148/rg.243035153. PMID: 15143234
488. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, Lin DW. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2302-6; discussion 2307. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.038. PMID: 17936803
489. Wright JL, Porter MP, Li CI, Lange PH, Lin DW. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. *Cancer.* 2006 Aug 15;107(4):721-8. doi: 10.1002/cncr.22059. PMID: 16826584
490. www.gco.iarc.fr/ Globocan (Consultado el 12 de Abril del 2020)
491. www.melisagal.shinyapps.io/SIMCA/ SIMCA (consultado el 3 de Mayo del 2020).
492. www.redecan.org/redecan.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf REDECAN (consultado el 3 de Mayo del 2020).
493. Wu W, Tong Y, Zhao Q, Yu G, Wei X, Lu Q. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015 Mar 12;5:9051. doi: 10.1038/srep09051.
494. Yamashita R, Yamaguchi R, Yuen K, Niwakawa M, Tobisu K. Urothelial carcinoma (clear cell variant) diagnosed with useful immunohistochemistry stain. *Int J Urol.* 2006 Nov;13(11):1448-50. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01569.x. PMID: 17083402
495. Yeung C, Dinh T, Lee J. The health economics of bladder cancer: an updated review of the published literature. *Pharmacoeconomics.* 2014 Nov;32(11):1093-104. doi: 10.1007/s40273-014-0194-2. PMID: 25056838
496. Yin H, Leong AS. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. *Am J Clin Pathol.* 2004 May;121(5):679-87. doi: 10.1309/0KAT-YHQB-JD5X-HQ8J.
497. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, Kaag M, Fransen van de Putte EE, Horenblas S, Drabick JJ. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist.* 2016 Jun;21(6):708-15. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0440. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27053504

498. Yoshino T, Ohara S, Moriyama H. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2014 Nov 4;7:779. doi: 10.1186/1756-0500-7-779. PMID: 2536731
499. Young RH, Clement PB. Müllerianosis of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 1996 Jul;9(7):731-7. PMID: 8832555
500. Young RH, Scully RE. Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra. A report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1985 Nov;9(11):816-26. doi: 10.1097/00000478-198511000-00005. PMID: 2416225
501. Young RH, Wick MR. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with pseudosarcomatous stroma. *Am J Clin Pathol*. 1988 Aug;90(2):216-9. doi: 10.1093/ajcp/90.2.216.
502. Youssef R, Kapur P, Shariat SF, Arendt T, Kabbani W, Mosbah A, Abol-Enein H, Ghoneim M, Lotan Y. Prognostic value of apoptotic markers in squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):961-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10949.x. PMID: 22372762
503. Yu MC, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Ross RK. Arylamine exposures and bladder cancer risk. *Mutat Res*. 2002 Sep 30;506-507:21-8. doi: 10.1016/s0027-5107(02)00148-3.
504. Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T, Lee RK, Karakiewicz PI, Zerbib M, Scherr DS, Shariat SF. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(8):1889-97. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.001.
505. Zaghoul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghoul AS, Sedira MA, Khalil E. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol*. 2006 Jan-Feb;24(1):13-20. doi: 10.1016/j.urolonc.2005.05.027. PMID: 16414487
506. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, Weiderpass E, Roswall N, Buckland G, St-Jules DE, Overvad K, Kyrø C, Fagherazzi G, Kvaskoff M, Severi G, Chang-Claude J, Kaaks R, Nöthlings U, Trichopoulou A, Naska A, Trichopoulos D, Palli D, Grioni S, Mattiello A, Tumino R, Gram IT, Engeset D, Huerta JM, Molina-Montes E, Argüelles M, Amiano P, Ardanaz E, Ericson U, Lindkvist B, Nilsson LM, Kiemeny LA, Ros M, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Khaw KT, Wareham NJ, Knaze V, Romieu I, Scalbert A, Brennan P, Wark P, Vineis P, Riboli E, González CA. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer*. 2014 Oct 28;111(9):1870-80. doi: 10.1038/bjc.2014.459. PMID: 25121955
507. Zargar H, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, Bivalacqua TJ, Spiess PE, Black PC, Kassouf W; Collaborators. Neoadjuvant Dose Dense MVAC versus Gemcitabine and Cisplatin in Patients with cT3-4aN0M0 Bladder Cancer Treated with Radical

- Cystectomy. *J Urol*. 2018 Jun;199(6):1452-1458. doi: 10.1016/j.juro.2017.12.062. PMID: 29329894
508. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med*. 2001 Sep;58(9):590-6. doi: 10.1136/oem.58.9.590.
509. Zhang M, Wah C, Epstein JI. Metastatic renal cell carcinoma to the urinary bladder: a report of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014 Nov;38(11):1516-21. doi: 10.1097/PAS.0000000000000257. PMID: 25140895
510. Zhang Y, Huang J, Feng H, Tang Y. Primary multiple clear cell variant urothelial carcinomas of urinary bladder: a rare case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 May 15;7(6):3385-8. eCollection 2014. PMID: 25031765
511. Zhang Y, Zhu C, Curado MP, Zheng T, Boyle P. Changing patterns of bladder cancer in the USA: evidence of heterogeneous disease. *BJU Int*. 2012 Jan;109(1):52-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10283.x. PMID: 21592300
512. Zhao L, Antic T, Witten D, Paner GP, Taxy JB, Husain A, Gwin K, Mirza MK, Lingen MW, Tretiakova MS. Is GATA3 expression maintained in regional metastases?: a study of paired primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013 Dec;37(12):1876-81. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829e2525.
513. Zhong H, George S, Kauffman E, Guru K, Azabdaftari G, Xu B. Clinicopathologic characterization of intradiverticular carcinoma of urinary bladder - a study of 22 cases from a single cancer center. *Diagn Pathol*. 2014 Nov 26;9:222. doi: 10.1186/s13000-014-0222-8. PMID: 25425482
514. Zhong M, Tian W, Zhuge J, Zheng X, Huang T, Cai D, Zhang D, Yang XJ, Argani P, Fallon JT, Epstein JI. Distinguishing nested variants of urothelial carcinoma from benign mimickers by TERT promoter mutation. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jan;39(1):127-31. doi: 10.1097/PAS.0000000000000305. PMID: 25118812
515. Zhou M, Epstein JI, Young RH. Paraganglioma of the urinary bladder: a lesion that may be misdiagnosed as urothelial carcinoma in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jan;28(1):94-100. doi: 10.1097/00000478-200401000-00011. PMID: 14707870
516. Zincke H, Utz DC. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology*. 1986 Mar;27(3):288. doi: 10.1016/0090-4295(86)90296-7.
517. Zukerberg LR, Harris NL, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. *Am J Surg Pathol*. 1991 Jun;15(6):569-76. doi: 10.1097/00000478-199106000-00005. PMID: 2031529

ANEXO 1

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/03/2023 el estudio:

Título: Estudio de la Clasificación molecular mediante marcadores inmunohistoquímicos y expresión de PD-L1 en los carcinomas de vejiga no músculo invasivos de alto grado

Versión:

Promotor: Ángel Maximino Castro Iglesias

Investigador: Ángel Maximino Castro Iglesias

Código de Registro: 2023/132

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un **dictamen FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Nota: Les recordamos que, previo al inicio del estudio, precisan de la conformidad del centro y cumplir con los requisitos indicados en la Instrucción 2/2020, de la Secretaría Xeral Técnica de la Consellería de Sanidad, relativa al protocolo para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica.

Documento asinado dixitalmente por:
Asunción Verdejo González (14/04/2023 11:28)
<https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-T4G4-BOAH-OF40-TLND-JYXC-008N-9168-1464-5153-78>



Comité Territorial de Pontevedra – Vigo – Ourense
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complexo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple tanto en su composición, como en sus procedimientos normalizados de trabajo, los requisitos legales vigentes.
2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra - Vigo - Ourense es:
 - **Paulo Bueno Capeáns (presidente)**. Licenciado en Matemáticas. Experto en Protección de Datos.
 - **María de las Mercedes Guerra García (vicepresidenta)**. Farmacéutica de Atención Primaria.
 - **M^a Asunción Verdejo González (secretaria)**. Médica Especialista en Farmacología Clínica.
 - **Cristina Torreira Banzas (vicesecretaria)**. Médica Especialista en Análisis Clínicos.
 - **Marisol Aira Quintela**. Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - **Luis Anibarro García**. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - **Jorge Luis Arias Otero**. Licenciado en Físicas. Centro Tecnológico AIMEN.
 - **Ana Batalla Cebey**. Médica especialista en Dermatología y Venereología.
 - **Manuela Fernández Barreira**. Licenciada en Derecho.
 - **M^a Elena Gallardo Martín**. Médica Especialista en Oncología Médica.
 - **M^a Teresa López Monteagudo**. Médica Especialista en Medicina Interna.
 - **Adolfo Paradela Carreiro**. Farmacéutico de Atención Especializada.
 - **Eloy Sánchez Hernández**. Médico Especialista en Aparato Digestivo.
 - **Miriam Vázquez Campo**. Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda y a petición de quien proceda.

Firmado en Vigo digitalmente.

Documento asinado dixitalmente por:
Asunción Verdejo González (14/04/2023 11:28)
<https://sede.xunta.gal/cve?dive=SAOC-T4G4-B0AH-OF40-TLND-3YXC-308N-9168-1464-5153-78>



Comité Territorial de Pontevedra - Vigo - Ourense
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complexo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
<https://acis.sergas.es/cartafo/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>

ANEXO 2 CONFORMIDAD DE LA AUTORIDAD COMPETENTE PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL ÁREA SANITARIA DE VIGO



CONFORMIDAD DE LA AUTORIDAD COMPETENTE PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL ÁREA SANITARIA DE VIGO

D. Francisco Javier Puente Prieto, en calidad de Gerente del Área Sanitaria de Vigo, vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA

1. Que conoce la propuesta realizada por el promotor, D. Ángel Maximino Castro Iglesias, para que sea realizado en este Centro el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN** titulado: “**Estudio de la clasificación molecular mediante marcadores inmunohistoquímicos y expresión de PD-L1 en los carcinomas de vejiga no-músculo-invasivos de alto grado**” y coordinado por el **Dr. Ángel Maximino Castro Iglesias**, Facultativo Especialista del Servicio de Uroloxía, del Área Sanitaria de Vigo, Hospital Álvaro Cunqueiro, como Investigador Principal del estudio en el Centro.
2. Que el presente estudio no cuenta con ningún tipo de financiación ni conlleva la realización de pago alguno a ninguna de las partes implicadas.
3. Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Vigo, 25 de abril de 2023

Firma válida

Firmado digitalmente por: PUENTE PRIETO
FRANCISCO JAVIER / 36032006E
Fecha: 26-04-2023 10:30
Motivo: Firma electrónica de ensayos
clínicos

Fdo.: Francisco Javier Puente Prieto
Gerente Área Sanitaria de Vigo





El cáncer de vejiga es el tumor maligno más frecuente en el tracto urinario. El carcinoma de células uroteliales es el tipo histológico predominante. Los tumores no músculo invasivos y tienen una alta prevalencia debido a la baja tasa de progresión y a la larga supervivencia en otros. Los carcinomas no músculo invasivos de alto grado presentan un comportamiento clínico heterogéneo y su tratamiento es controvertido. En el momento actual se ha producido un avance acelerado en la genética y genómica molecular del cáncer. La validación de los marcadores moleculares presentes permitiría no solo nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de vejiga, sino también la identificación clínica de aquellos pacientes en los que un tratamiento agresivo precoz sería beneficioso.