

**UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES CANINO; PRESENTACION DE
UN CASO CLINICO.**

Por

Pedro Martin PEREIRA ACOSTA

TESIS DE GRADO presentado como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias

Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de caso

MONTEVIDEO

URUGUAY

2019

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Segundo miembro (Tutor):

Dr. Alejandro Benech.

Tercer miembro:

Cuarto miembro (Co-tutor):

Fecha:

Autores:

Br. Pedro Martin Pereira Acosta.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Veterinaria y sus docentes, que me transmitieron el sentir de esta noble profesión.

A mi Tutor Dr. Alejandro Benech por el apoyo en este último esfuerzo y a la Dra. Graciela Rodríguez por brindarme el caso clínico.

Al personal de Biblioteca por su profesionalismo y dedicación, sin ellos el navegar entre tanta información no hubiera sido posible.

A la Dra. Mirna Berrueta por su apoyo en todo este tiempo.

Y en especial a la persona que admiro por su dedicación y aporte invaluable a la Medicina Veterinaria, al Dr. Thomaz Pereira.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	5
RESUMEN.....	7
SUMMARY	7
INTRODUCCION.....	7
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
OBJETIVOS	50
CASO CLÍNICO.....	50
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIÓN.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....	61

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1.	Probabilidad de cáncer vesical según el tipo de Raza canina.....	Página 22.
Tabla 2.	Resultados del estudio informados para la terapia médica del CCT en caninos.....	Página 44.
Tabla 3.	Resumen cronológico del caso clínico.....	Página 56.
Figura 1.	Fotomicrografía de epitelio de transición de una vejiga urinaria contraída.....	Página 10.
Figura 2.	Carcinoma urotelial, grado I (Bajo grado)	Página 12.
Figura 3.	Carcinoma urotelial, grado II (alto grado)	Página 13.
Figura 4.	Carcinoma urotelial, grado III (grado alto)	Página 13.
Figura 5.	Carcinoma urotelial, grado III (alto grado). Infiltrativo.....	Página 15.
Figura 6.	Pólipo fibroepitelial.....	Página 17.
Figura 7.	Cistitis polipoide.....	Página 18.
Figura 8.	Grafica de prevalencia hospitalaria de cáncer de vejiga Canina.....	Página 20.
Figura 9.	Grado histológico para el carcinoma urotelial.....	Página 24.
Figura 10.	Estado clínico del cáncer vesical en caninos.....	Página 25.
Figura 11.	Imagen por cistoscopia de CCT en una vejiga canina.....	Página 33.
Figura 12.	Imágenes de cistoscopia de perros con CCT y material de biopsia obtenido.....	Página 35.
Figura 13.	Cistografía en un canino con CCT.....	Página 37.
Figura 14.	Imágenes ecográficas de CCT canino en vejiga urinaria....	Página 38.

Figura 15.	Imagen ecográfica de tumores de vejiga del músculo liso en un canino.....	Página 39.
Figura 16.	Imagen ecográfica de cistitis polipoide en dos caninos....	Página 40.
Figura 17.	Imagen fotográfica de un BEMS y un SEMS.....	Página 42.
Figura 18.	Imagen de un uretrocistograma retrógrado de contraste positivo en un canino macho con CCT de la próstata.....	Página 43.
Figura 19.	Asociación entre el estadio TNM en el diagnóstico y la supervivencia de caninos con CCT.....	Página 49.
Figura 20.	Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso.....	Página 51.
Figura 21.	Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso	Página 53.
Figura 22.	Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso.....	Página 54.
Figura 23.	Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso.....	Página 55.
Figura 24.	Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso.....	Página 55.
Figura 25.	Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso.....	Página 56.

RESUMEN

El carcinoma de células transicionales canino es una enfermedad oncológica maligna que afecta a la vejiga urinaria con baja frecuencia. Hasta el momento no se ha asociado a una causa específica, pero varios factores de riesgo como raza, edad, sexo y obesidad se han identificado como predisponente de esta enfermedad. La histopatología ha demostrado ser el método diagnóstico con mayor relevancia, ya que nos proporciona la información necesaria para establecer el estadio clínico de la masa tumoral. Los estudios imagenológicos indicados como son la cistografía y la ultrasonografía tienen utilidad complementaria y como herramienta de monitoreo en respuesta a los tratamientos. La predisposición primaria del tumor es frecuentemente localizarse en la zona del trigono vesical, generando en su progresión alteraciones anatómicas en las estructuras que conforman el sistema urinario en su conjunto, esto produce a corto plazo el deterioro de la función normal renal y consecuentemente la muerte de estos pacientes. Los diferentes tratamientos disponibles hasta el momento no han conseguido curar esta enfermedad y solo algunos fármacos como el Piroxicam han registrado tasas de remisión completa, pero en muy bajos porcentajes. Utilizando ciertos protocolos terapéuticos esta enfermedad es tratable ya que los tiempos de supervivencia que se han conseguido son alentadores. Para nuestro trabajo de tesis presentamos un caso clínico retrospectivo de un paciente canino macho de 6 años al cual se le diagnosticó prematuramente CCT. Al comparar la información actual disponible con nuestro caso clínico pudimos concluir que no hay grandes diferencias y específicamente con el uso de Firocoxib como tratamiento antitumoral logro estabilizar la progresión tumoral consiguiendo una supervivencia para esta enfermedad de 4 años.

SUMMARY

The canine transitional cell carcinoma is a malignant cancer disease affecting the urinary bladder with low frequency. So far it has not been associated with a specific cause, but several risk factors such as race, age, sex and obesity have been identified as predisposing disease. Histopathology has proven to be the most effective diagnostic method, since it provides the information needed to establish the clinical stage of the tumor mass. Imaging studies are indicated as cystography and ultrasonography have complementary usefulness and as a tool for monitoring response to treatment. Primary predisposition of the tumor is often located in the area of the trigone, generating in its progression, anatomical alterations of the structures that form the urinary system as a whole, producing short-term impairment of normal renal function and consequently the death of these patients. The different available treatments have failed to cure this disease so far and only some drugs such as Piroxicam recorded complete remission rates, but in very low percentages. Using certain therapeutic protocols this disease is treatable and the survival times achieved are encouraging. For our thesis we present a retrospective clinical case of a male canine patient 6 years, which was early diagnosed CCT. Comparing current available information could observe no difference from what specifically consulted and using Firocoxib specifically as an antitumor treatment, successfully stabilized tumor progression achieving a four years survival for this disease.

INTRODUCCION

Los tumores que involucran al sistema urinario inferior son poco frecuentes en comparación con las demás enfermedades oncológicas descritas para la especie canina (Mutsaers & Col, 2003), es así que su frecuencia no supera el 2% según las estadísticas de los grandes centros hospitalarios veterinarios de referencia a nivel mundial (Knapp & Col, 2014). En Uruguay y específicamente en nuestro Hospital de Clínicas Veterinarias de la UdeLaR esta enfermedad también ha sido documentada estadísticamente junto con el resto de las enfermedades oncológicas y su frecuencia no contradice a los registros de estos centros hospitalarios (Elgue & Col, 2012). Específicamente el carcinoma de células transicionales (CCT), un tumor de componente epitelial y agresivo, es el causante de la mayoría de los trastornos urinarios que se manifiesta por causa de estos procesos tumorales (Glickman & Col, 2004).

Hasta el momento no hay argumentaciones consistentes que justifiquen una etiología específica para la manifestación en su forma natural, pero si hay evidencia de la interacción de ciertos factores de riesgos involucrados para el carcinoma urotelial, y estudios epidemiológicos concuerdan con la existencia de predisposiciones como son la raza, el sexo y la edad (Fulkerson & Knaap, 2015).

El CCT canino ha sido estudiado y continua en monitoreo constante ya que posee grandes similitudes con el descrito para los humanos. El comportamiento, factor riesgo y respuesta a las diferentes modalidades terapéuticas hacen en la actualidad que las investigaciones sean complementarias entre la Medicina Veterinaria y la Medicina Humana, siendo los caninos involucrados en estos procesos oncológicos una fuente de enriquecimiento científico ya que la mayoría de los propietarios están dispuestos a aceptar nuevas terapéuticas para la prolongación del tiempo de vida de sus mascotas y con ello obtener resultados objetivos como fuente valorable para el tratamiento médico oncológico en las personas (Knapp & Col, 2014).

Por otro lado, hemos encontrado en diferentes publicaciones que el momento del diagnóstico es un punto a reevaluar por parte de la medicina veterinaria. Esto se relaciona a que lamentablemente los diagnósticos para el CCT en su mayoría son confirmados cuando los estadios del mismo están en su máxima progresión, lo que consecuentemente trae que los planteamientos terapéuticos no consiguen curar el cáncer en estos pacientes, pero si se puede tratar como cualquier enfermedad crónica (Meuten & Meuten, 2017)

En este trabajo presentaremos un caso clínico con diagnóstico histopatológico de CCT, perteneciente a un Cocker spaniel macho de 6 años tratado en Consultorio Médico Veterinario particular, en la ciudad de Montevideo y en el que se le realiza tratamiento quirúrgico con adyuvante farmacológico. Se realizará un trabajo comparativo con la bibliografía consultada y sus respectivas conclusiones.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y MORFOLÓGICAS DE LOS PROCESOS TUMORALES DE LA VEJIGA URINARIA DE LOS CANINOS.

Características histológicas normales de las vías urinarias excretoras.

Las características histológicas son similares exceptuando a la uretra. La pared se compone de tres capas: la túnica mucosa, la túnica muscular y la túnica adventicia.

El término antiguo de tejido de transición se considera en la actualidad errónea ya que en un principio se consideraba que este epitelio era una transición entre el epitelio plano estratificado y el epitelio cilíndrico. Al encontrarse únicamente en las vías urinarias excretoras es que adquiere la nueva denominación de urotelio.

Estas células tienen gran capacidad de acomodarse a las variaciones en la superficie. En estado contraído se distinguen muchas capas celulares de las cuales las más basales tienen forma cúbica y hacia la superficie van cambiando hasta adoptar un borde libre convexo. Estas células superficiales tienen una condensación eosinófila hacia la luz, pero son muy claras (Figura 1). El núcleo es redondo u oval y muchas de las células son binucleadas. Cuando el órgano está dilatado esta disposición se ve alterada ya que las células se van adaptando a esta nueva disposición y es normal encontrar entre una o dos capas de células de aspecto plano denominadas a veces como células en paragua.

El urotelio es poco permeable por lo que la orina no sufre modificaciones de importancia durante el pasaje por estas vías de excreción.

La túnica muscular está compuesta por una capa longitudinal interna y una capa circular externa de células musculares. La orina que es transportada a través de los uréteres por ondas peristáltica desemboca en la vejiga, en esta zona no hay válvulas o esfínteres para impedir que no se produzca reflujo hacia estos desde la vejiga en el momento de la micción, pero su recorrido diagonal y la contracción de los músculos vesicales contribuyen a que no ocurra, esto último importante para evitar infecciones urinarias ascendentes.

En la zona del trígono vesical se suele describir un esfínter interno, el músculo del esfínter vesical, una musculatura vesical lisa. Durante el vaciamiento vesical se contraen las capas musculares de la pared vesical por lo que se denomina en conjunto músculo detrusor vesical.

La vejiga y los uréteres reciben inervación parasimpática y simpática. Los nervios de la vejiga forman un plexo en la adventicia vesical, el plexo vesical. Las fibras simpáticas parecen ser sensitivas sin acción directa sobre la micción. Las fibras parasimpáticas provienen de los segmentos sacro segundo y cuarto y favorecen el vaciamiento vesical al actuar sobre la contracción de las capas musculares del detrusor (Geneser, F, 2000)

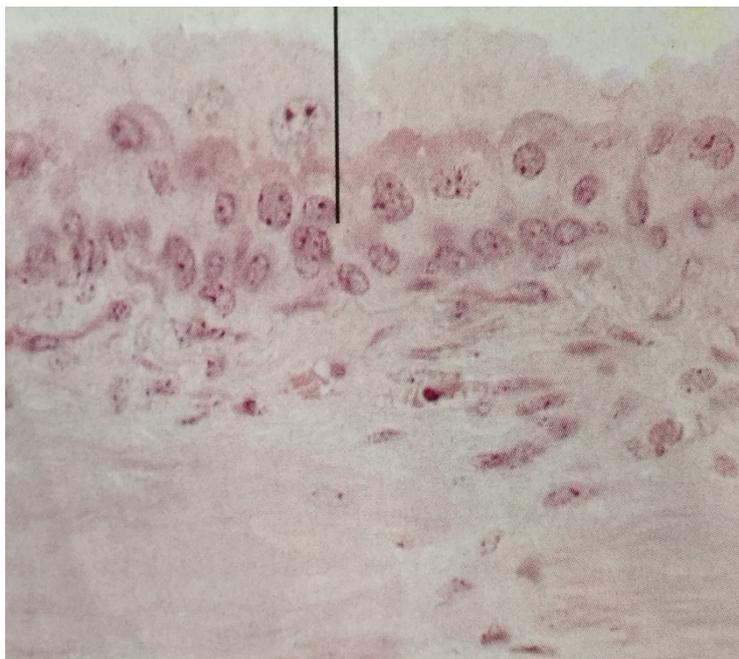


Figura 1: Fotomicrografía de epitelio de transición de una vejiga urinaria contraída. Tomado de Geneser 2000

Tumores primarios de la vejiga urinaria.

Tumores epiteliales:

La mayoría de los tumores identificados en el sistema urinario inferior en las diferentes especies de animales y en particular para la especie canina tiene un origen epitelial y sus aspectos diferenciales están en su morfología o arquitectura, posicionamiento dentro de la vejiga y su extensión a los estratos más profundos o estructuras anatómicas próximas (Pamukcu, 1974).

Del 85% a 90% se clasifican histológicamente como malignos y de 50% a 90% de éstos desarrollan metástasis. Por otro lado, los de origen benigno, de poca frecuencia, son de interés por las similitudes que pueden ser mal interpretadas y diagnosticados como carcinomas uroteliales.

También es importante el reconocimiento de pólipos y cistitis polipoide, no neoplásicos, para el diagnóstico diferencial (Meuten & Meuten, 2017).

Papiloma:

Esta tumoración epitelial benigna (Patrick & Col, 2006) no es frecuente en los animales domésticos excepto en el ganado bovino como consecuencia del consumo de Helechos como mayor causa (Pamukcu, 1974).

Desde el punto de vista diagnóstico, es importante determinar las características histológicas para la diferenciación de pólipos y cistitis polipoide siendo dos procesos no neoplásicos que se observan en la vejiga de los caninos y equívocamente se los interpreta como tumor papilar.

La morfología observada es de proyecciones papilares con crecimiento exofítico, con un base o tallo fibrosos en ausencia de células inflamatorias y recubierto por células uroteliales (células de transición) normales, a su vez estas células normales no invaden el tallo, así como no se las identifica en la sustancia propia de la base del papiloma, el grosor de esta cobertura no es mayor a 6 capas de células uroteliales y la citología es normal (Meuten & Meuten, 2017)

Adenoma:

Es una tumoración que se presenta en la vejiga urinaria de los caninos con baja probabilidad de ocurrencia y se caracteriza por tener un crecimiento de tipo benigno desarrollándose a partir de las glándulas preexistentes. Estas estructuras glandulares se separan entre sí por tejido conectivo y su recubrimiento es por una sola capa de células (Pamukcu, 1974).

Otra de sus características está en el tipo de revestimiento, que para estos es epitelial con disposición columnar, bien diferenciado, sin rasgo de anaplasia celular y no se infiltran a las capas musculares profundas (Meuten & Meuten, 2017).

Carcinoma de células transicionales (CCT):

Este es un tumor maligno que deriva del epitelio de transición o urotelio del tracto urinario, con comportamiento infiltrativo y expansivo, con la capacidad de hacer metástasis a distancia o regional y teniendo su origen primario para la mayoría de los casos en zonas no extraíbles de la vejiga urinaria (Patrick & Col, 2006).

Puede progresar en cualquier sitio dentro de la vejiga urinaria, desde la pelvis renal, uretra prostática o hasta la uretra distal, pero es común encontrarlo en la zona del triángulo vesical, en la cual no hay una justificación hasta el momento que explique esta preferencia como sitio primario.

Para la mayoría de los casos observados se identifica como una masa solitaria, pero también de forma múltiple en donde compromete a todo el estrato mucoso vesical dificultando la determinación del foco tumoral primario (Meuten & Meuten, 2017)

Estos tumores en su crecimiento forman estructuras papilares que se proyectan en el lumen de la vejiga urinaria o pueden sobresalir de la mucosa como no papilar o placa. En estos últimos en algunos estudios se conoce como carcinoma "in situ", una neoplasia intra urotelial, en donde el epitelio de la superficie contiene células que son citológicamente malignas. Esta presentación es de importancia y se diagnostica en los humanos, no siendo del mismo modo para las poblaciones caninas que se han estudiado ya que los reportes para estos casos son escasos (Patrick & Col, 2006).

Una de las características importantes para los carcinomas uroteliales papilares y que se explicará más precisamente con otro título en este trabajo, es que se pueden

clasificar y categorizar en grados según, su apariencia, alteración citológica, capacidad infiltrativa y alcance a otros sitios próximos o distantes de la vejiga urinaria (Pamukcu, 1974).

Los carcinomas uroteliales papilar de bajo grado tienen una apariencia general ordenada (Figura 2), morfológicamente son similares a los papilomas pero el grosor del epitelio es mayor a seis capas de células, el tamaño, la forma nuclear y la textura de la cromatina varían así como las figuras mitóticas que son poco frecuentes y que generalmente están dispuestas en la mitad basilar, las papilas que se forman adyacentes pueden verse en algunos casos fusionadas, no siendo una característica distintiva. Por otro lado, estas tumoraciones papilares no invaden el estroma lo que se las puede caracterizar en resumen como de aspecto papilar no infiltrativo.

En el otro extremo de las clasificaciones están los carcinomas uroteliales papilares de grado alto, estos tienen un aspecto completamente desordenado y una clara falta de polaridad (Figura 3 y 4). Arquitectónicamente las células están organizadas irregularmente al igual que el epitelio de recubrimiento, el aspecto citológico es marcadamente pleomórfico y las figuras mitóticas incluyen formas atípicas que pueden identificarse en todos los niveles (Patrick & Col, 2006).

Estos carcinomas de alto grado son de comportamiento infiltrativo ya que son capaces de identificarse invadiendo la lámina propia y el estroma de sus propios tallos (Figura 5).

Estos últimos son los que mayor interés tienen ya que son reportados con mayor frecuencia a diferencia de los de bajo grado (Pamukcu, 1974).

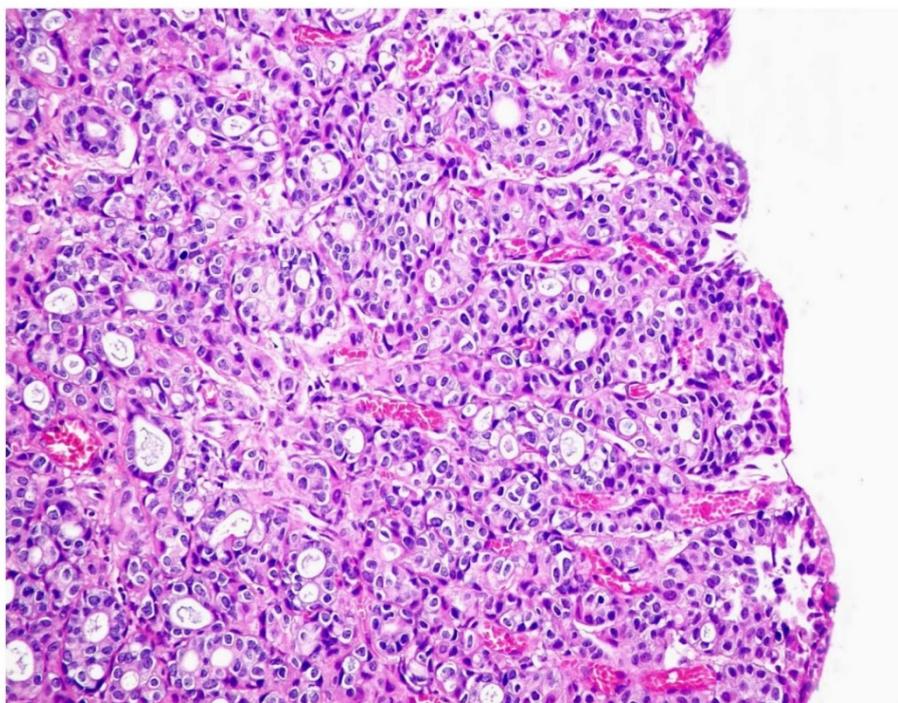


Figura 2: Carcinoma urotelial, grado I (bajo grado). Obsérvese la variación en la arquitectura y las características citológicas y la diálisis glandular. Tomado de Patrick 2006.

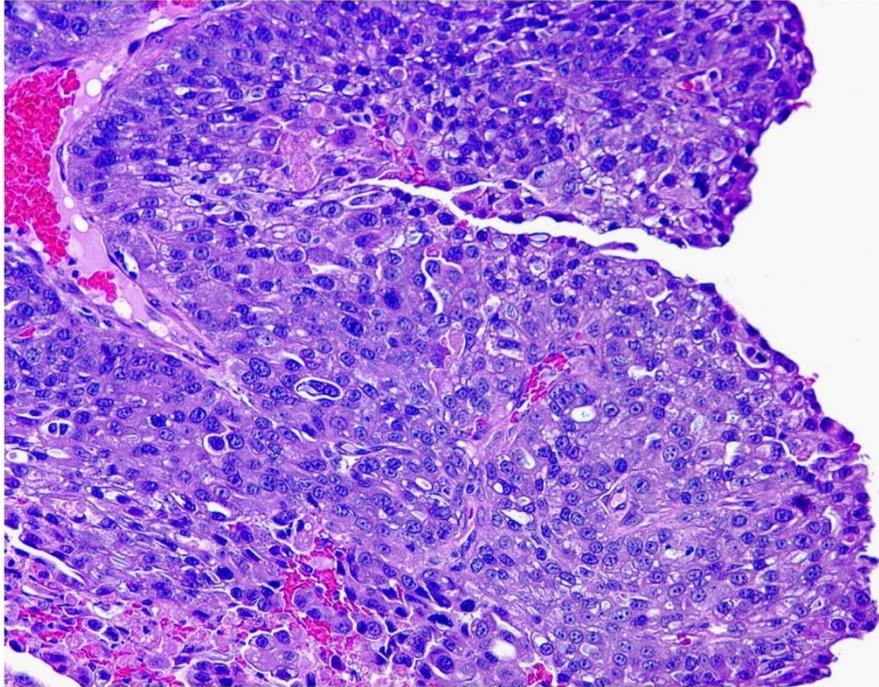


Figura 3: Carcinoma urotelial, grado II (alto grado). Observe la variación marcada en la arquitectura y las características citológicas. Tomado de Patrick 2006.

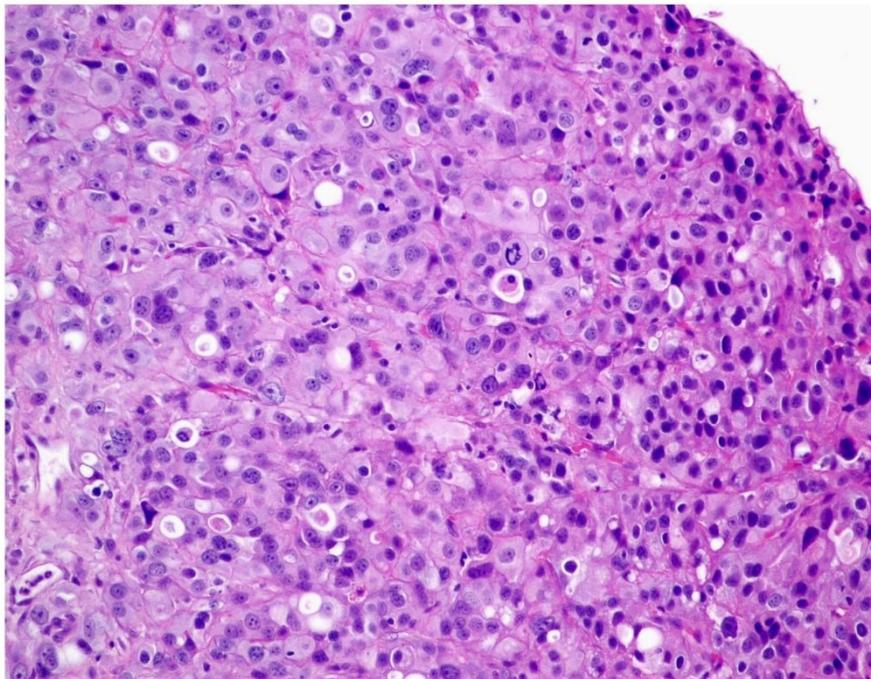


Figura 4: Carcinoma urotelial, grado III (grado alto). Observe la variación marcada en la características arquitectura y las citológicas. Tomado de Patrick 2006.

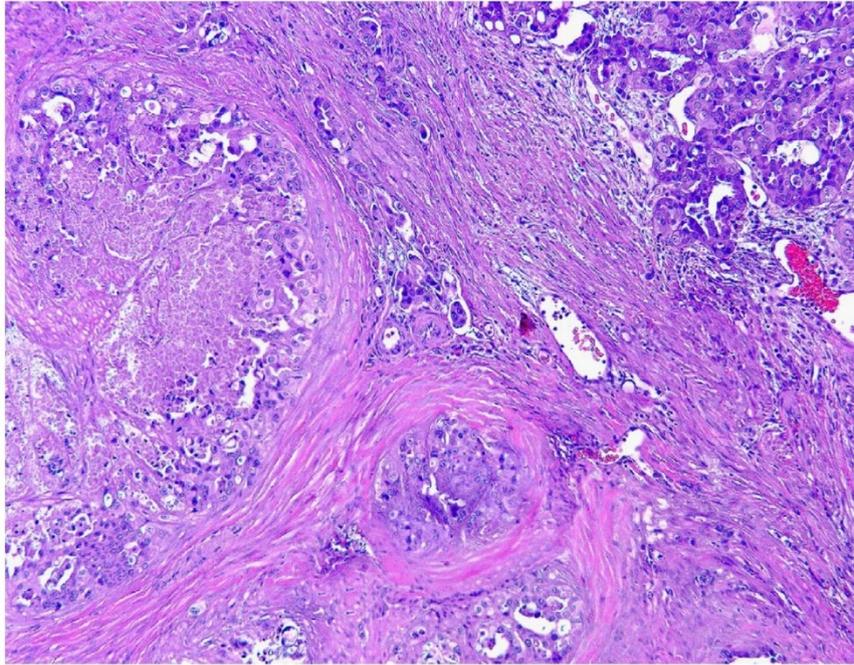


Figura 5: Carcinoma urotelial, grado III (alto grado) con invasión muscular. Tomado de Patrick 2006.

Adenocarcinoma:

Se considera que el origen es la metaplasia del epitelio de células transicionales y su comportamiento es maligno (Meuten & Meuten, 2017)

Estos son de aspecto similar a los carcinomas uroteliales y se observan como zonas focalizadas donde hay compromiso de la mucosa vesical en forma de proceso ulcerativo o polipoide (Pamukcu, 1974).

Las características histológicas distintivas están dadas cuando se identifican formaciones tubulares acinares o directamente se aprecian glándulas, donde a estas últimas a veces se las puede ver con contenido de secreción acumulado en su lumen, aportando más argumentación diferencial. Por otro lado, el epitelio de revestimiento es columnar, con células cuboides, así como presencia de células caliciformes y algunas células de transición, pero la característica que sobresale es la presencia de estructuras glandulares (Meuten & Meuten, 2017).

Los tres adenocarcinomas más importantes que pueden asociarse a la vejiga urinaria son, el adenocarcinoma prostático, uterino y rectal (Pamukcu, 1974), por lo que es importante reconocer si el carcinoma es primario o es una extensión directa de un adenocarcinoma de la próstata, útero o recto. Por lo general todas estas lesiones metastásicas estarán alojadas en la pared vesical y no en la mucosa, exceptuando al adenocarcinoma prostático que sí puede hacerlo en la mucosa vesical por progresión y luego infiltrarse extendiéndose a la pared, por lo tanto, para cualquier presunción diagnóstica de adenocarcinoma de la vejiga en canino macho, deberíamos descartar como tumor primario a la próstata (Meuten & Meuten, 2017).

Carcinoma de células escamosas:

Es un tumor con baja frecuencia para los caninos, morfológicamente no son papilares y su progresión no es infiltrativa (Meuten & Meuten, 2017), se pueden observar con bordes engrosados, elevados y enrollados con algunos centros de erosión marcados lo cual a simple vista podría ser difícil la diferenciación con el CCT. Su aspecto histológico no difiere de otros carcinomas de células escamosas observados en otros órganos (Pamukcu, 1974) y es así que en aquellos que adoptan ciertas formas que puedan confundirse con un carcinoma urotelial, se diferenciarán de éstos por la queratinización del citoplasma, puentes intercelulares y la formación de perlas de queratina (Meuten & Meuten, 2017).

Los CCT con presencia de focos de células escamosas deben clasificarse como una variante de este mismo o con metaplasia escamosa (Patrick, 2006.) ya que del mismo modo que los CCT son capaces de manifestar metástasis a distancia de su origen primario (Pamukcu, 1974).

Carcinoma indiferenciado:

Es una denominación que se utiliza cuando no es posible el reconocimiento de algún tipo celular y son tumores muy anaplásicos. No es aplicable a los tumores vesicales que pueden reconocerse como un tipo histológico.

Histológicamente las células se agrupan formando láminas sólidas, sin una arquitectura o patrón citológico reconocible y el citoplasma es indistinto, con núcleos ovalados o redondos y muchas veces apiñados (Meuten & Meuten, 2017).

Tumores mesenquimales:

Los tumores de origen mesenquimal ocupan el 10% de las neoplasias de la vejiga en los caninos, por lo que no son frecuentes (Meuten & Meuten, 2017).

Estos no son diferentes a los encontrados en otras ubicaciones y pueden surgir de cualquier estructura no epitelial como base en la vejiga urinaria y son tanto de origen muscular como vascular.

Los más habituales son el leiomioma y leiomiosarcoma, siguiéndole el hemangioma y hemangiosarcoma (Pamukcu, 1974) y por último en rara ocurrencia el rabdomiosarcoma (Meuten & Meuten, 2017).

Leiomioma y leiomiosarcoma:

Sus características morfológicas e histológicas son similares a los demás tumores musculares lisos ubicados en otros órganos y observándose como abultamientos o nodulaciones blancas bronceadas que sobresalen a la luz de la vejiga. Surgen del músculo liso en la pared vesical, organizándose en largos cordones de células con forma ahusada y su ocurrencia es más habitual en zona vesical inferior o genital (Pamukcu, 1974).

Cuando la organización histológica y/o las características celulares son anaplásicas o si hay invasión con células gigantes y recuento mitótico alto, entonces el tumor se clasifica como leiomiosarcoma y a pesar de la clasificación maligna la metástasis es

rara de observar, pero la infiltración localizada y una eventual recurrencia es posible (Meuten & Meuten, 2017).

Hemangioma y hemangiosarcoma:

Los tumores angioendoteliales son de escasa ocurrencia como tumoración en la vejiga urinaria de los caninos (Pamukcu, 1974). Aparecen de manera macroscópica e histológicamente como tumores de vasos sanguíneos que se ven en otros lugares, pudiendo ser benignos o malignos. La apariencia macroscópica puede confundirse con pólipos, traumatismos o neoplasias congestionadas (Meuten & Meuten, 2017)

Rabdomiosarcoma:

Son poco frecuentes y se desconoce el origen exacto de sus células, pero se cree que son progenitoras miogénicas, mioblasticas o células madre pluripotenciales de la cresta urogenital. El hecho de que las células madre mesenquimales puedan tener una diferenciación miogénica en tejidos sin músculo esquelético, también explica cómo se forman los rabdomiosarcomas en órganos que no hay este tipo de tejido muscular.

En la vejiga urinaria de los caninos forma una estructura en forma de racimo por lo que también se lo denomina botrioides, surgiendo de la submucosa del triángulo o como una masa polipoide que sobresale en el lumen de la vejiga y que por lo general tienen una capa de tejido conectivo en el tumor y el urotelio. (Meuten & Meuten, 2017)

Tumores Fibroblásticos:

Estas tumoraciones sí son de encontrarse en los caninos y tienen un comportamiento tanto benigno como maligno.

Fibroma y fibrosarcoma se han reportado como tumores primarios en la vejiga de los caninos y el aspecto histológico no difiere de los encontrados en otros órganos (Pamukcu, 1974).

Su ubicación en la vejiga se relaciona con la pared, específicamente entre los estratos musculares y mucosos (Figura 6). No se observan como una masa encapsulada, aunque las limitaciones son marcadas de las demás estructuras (Meuten & Meuten, 2017).

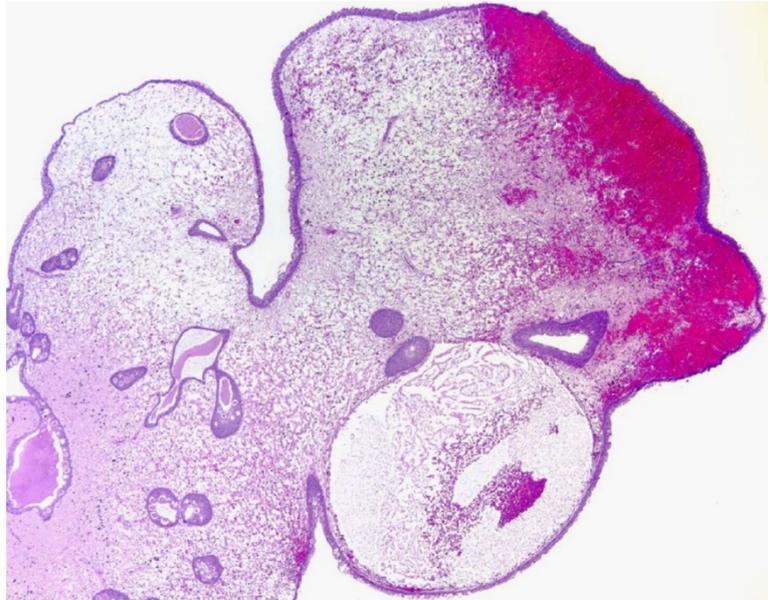


Figura 6: Pólipo fibroepitelial. Obsérvese el núcleo estroma fibrovascular debajo del urotelio de espesor normal. El borde de ataque suele ser hemorrágico. Tomado de Patrick 2006.

Tumores secundarios de la vejiga urinaria.

La vejiga urinaria del canino al igual que los demás órganos son susceptibles a contaminarse con células cancerígena provenientes de otros tejidos cercanos o distantes generando que se produzcan afecciones del tipo tumoral, pero en calidad secundaria. Este el caso de los tumores malignos primarios adyacentes como ser los prostáticos, rectales y uterinos o por implantación desde localizaciones del tracto urinario superior, como el linfosarcoma renal (Pamukcu, 1974).

Cambios no neoplásicos en el urotelio normal.

Los cambios metaplásicos del urotelio normal y los procesos infiltrativos manifiestan signos clínicos similares a los que producen la mayoría de los tumores uroteliales y deben ser diferenciados ya que pueden ser confundidos con tumores malignos o benignos de la vejiga urinaria (Meuten & Meuten, 2017).

Existe información escasa de estudios control con relación a estos cambios en la vejiga normal de los caninos, además hay cierta controversia sobre la implantación de las proliferaciones y los cambios metaplásicos. Algunos plantean que estas respuestas irritativas o inflamatorias son indicativos de inestabilidad de la mucosa o una variante normal del urotelio, otros consideran que son potencialmente pre cancerígenas (Lage & Col, 1989) pero lo que sí es relevante de estos cambios es que pueden ser confundidos con procesos tumorales vesicales (Pamukcu, 1974).

Los cambios proliferativos que se pueden manifestar en la vejiga urinaria de los caninos son los nidos de Von Brunn, cistitis glandular, cistitis quística e hiperplasia simple (Lage & Col, 1989).

Nidos de Von Brunn:

Los nidos de Von Brunn son grupos de células epiteliales de transición ubicadas en la lámina propia con o sin conexión a la zona superficial, pudiendo ser de consistencia sólida o tener un pequeño lumen centralizado (Figura 7) (Pamukcu, 1974).

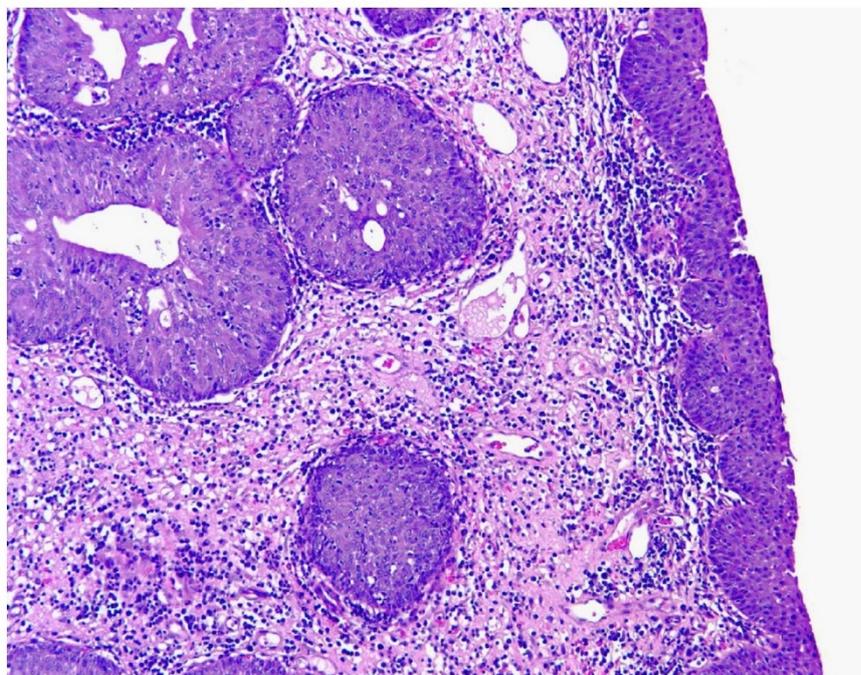


Figura 7: La alta magnificación de una cistitis polipoide muestra la presencia de von Brunn (cistitis proliferativa). Tomado de Patrick, 2006.

Estos cambios uroteliales son los más observados ya que según un estudio encuentran en un 80% de los casos y en vejiga de caninos viejos sin enfermedad diagnosticada. Si bien en las personas estas proliferaciones son pre cancerígenas, en los ejemplares caninos positivos a estos cambios no se les ha encontrado una etiología para esta proliferación y esta calificación aún queda por profundizar (Lage & Col, 1989).

Hiperplasia simple:

La hiperplasia simple se caracteriza por un número elevado de células en el urotelio que producen un engrosamiento difuso o focal del epitelio, estas células tienen anomalías nucleares mínimas o no la tienen, así como no se observan que adopten estructuras de forma papilar.

Este cambio proliferativo es frecuente al igual que los nidos de Von Brunn y su preferencia es en la zona del trigono vesical, pero se lo puede encontrar en otras ubicaciones de la vejiga. Es un proceso común de encontrar en caninos viejos (Lage & Col, 1989).

Cistitis glandular/quística:

La cistitis glandular y cistitis quística no parecen ser cambios normales en la vejiga de los caninos, pero en teoría pueden ser por una progresión de los nidos de Von Brunn o puede haber algún factor que lo precipite como es la irritación o infección como estímulo para la progresión. Sin embargo, en un estudio estos procesos fueron evidenciados de forma muy escasa, en donde las observaciones indicaron que ocurría en caninos de edad avanzada, suponiendo que se desarrollan en ausencia de irritación y/o inflamación (Lage & Col, 1989).

Metaplasia:

La metaplasia escamosa simple se presenta cuando el urotelio se transforma parcial o completamente en epitelio escamoso normal y la queratinización de la superficie puede o no estar presente, además estos cambios pueden presentarse en forma de focos o de manera difusa en varios sitios de la vejiga urinaria y se considera que es un cambio normal en los caninos de edad avanzada (Lage & Col, 1989).

FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD.

Los procesos tumorales benignos y malignos que se manifiestan en el sistema urinario inferior comprenden entre el 1,5% y 2% de todas las enfermedades oncológicas descritas para la especie canina, y en particular el CCT es la forma maligna frecuentemente diagnosticada con un pronóstico vital poco alentador (Mutsaers & Col, 2003). El resto de los tumores en la vejiga urinaria que se diagnostican, pero en menor frecuencia se corresponden a, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, rhabdomyosarcoma, fibroma y otros de origen mesenquimal (Norris & Col, 1985).

En los últimos años la frecuencia de cáncer vesical en perros se ha observado en aumento según los (VDMB) registros obtenidos en bases de datos de hospitales veterinarios en Estados Unidos y Canadá (Figura 8) (Knaap & Col, 2000). Específicamente en el 2010 el 0,7 % de los pacientes caninos que visitaron estos centros hospitalarios presentaron alguna forma de tumor vesical, y la forma común de presentación es como CCT (Fulkerson & Knaap, 2015).

Hospital Prevalence of Canine Bladder Cancer (N=1290) VMDB

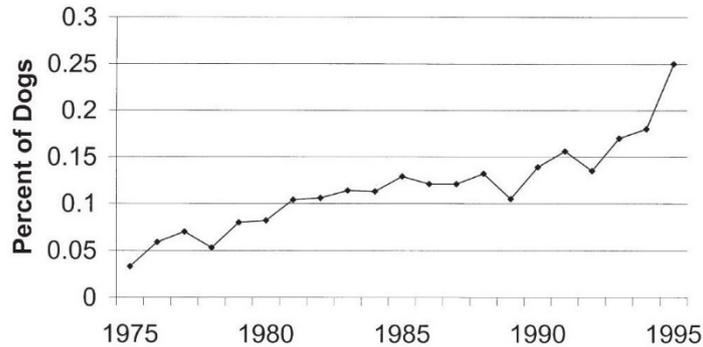


Figura 8: Prevalencia hospitalaria de cáncer de vejiga canina. Base de datos médicos veterinarios (n=1.290). Tomado de Knapp, D. W. 2000.

La mayor proporción de los CCT con casi el 90% son invasivos de grado intermedio a alto en contraste con los superficiales que tienen una frecuencia extremadamente baja. El promedio de ocurrencia etaria es entre los 9 a 11 años. La metástasis se presenta en el 16% de los pacientes en el que se realiza el diagnóstico de CCT y el 50% en los que se realiza necropsia posterior a la muerte. Siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la estadificación de tumores, el 78% se presentan como (T2) y el 20% como (T3) (Knaap & Col, 2014).

Otros estudios confirman que en las hembras el cáncer de vejiga en comparación con machos se observa con mayor proporción. Registros de caninos con CCT han manifestado una relación MACHO: HEMBRA: 1,75:1 a 1,95:1 (Fulkerson & Knaap, 2015). Estas diferencias podrían estar dadas por la limitada permanencia de los carcinógenos en la mucosa vesical debido al comportamiento de marcado que tienen los machos enteros (Henry, 2003).

ETIOLOGÍA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES.

Se considera que el CCT canino que se presenta en forma natural tiene una etiología multifactorial. Factores de riesgo como ser la raza (Ej.: Scottish Terrier), sexo, obesidad, exposición a tóxicos ambientales, uso de productos tópicos para el control de ectoparásitos y tratamientos farmacológicos específicos, como el uso de la Ciclofosfamida, no parecerían tener potencial para la enfermedad por sí solos; sin embargo, adquieren importancia cuando se asocian entre ellos y estudios realizados han arrojado resultados con cierta significancia para el CCT (Fulkerson & Knaap, 2015).

Por otra parte, en Medicina humana las investigaciones epidemiológicas con respecto al CCT o también denominado carcinoma urotelial han encontrado evidencias sustentables para afirmar que es consecuencia de la exposición a ciertos tóxicos ambientales ocupacionales y a tóxicos domésticos (Ej.: Humo de tabaco, Herbicidas). Además, al igual que en las poblaciones caninas afectadas por estos tumores, tienen una alta incidencia dentro del grupo de tumores vesicales, por lo

tanto, esto promueve a realizar estudios de casos y controles en estas poblaciones con el objetivo de evaluar estos efectos y de algún modo trasladarlos a las investigaciones médicas en los seres humanos.

Existe significancia estadística como para argumentar que ciertos productos son capaces de algún modo interactuar en detrimento de la homeostasis del urotelio vesical y que además estos son más agresivos en los caninos identificados como de riesgo. Es así que se describen ciertos tóxicos de uso tópico para el control de ectoparásitos como de riesgo, en su mayoría usados en baños de inmersión y donde el control de dosificación se consideró desmedido o no se mantuvo el tiempo entre aplicaciones, presumiendo en las descripciones de estos estudios que los carcinógenos involucrados son parte de los ingredientes inertes del mismo y no el principio activo como causante. Esto tiene sustento en conocimientos previos y publicados en otros estudios epidemiológicos en medicina humana en que ciertos destilados del petróleo manipulados indebidamente en periodos largos de tiempo fueron la causa de riesgo para estas personas con CCT (Glickman & Col, 2015).

También se encontró una diferencia significativa aún mayor de padecer cáncer de vejiga si los animales que son tratados con estos productos tienen la condición de ser obesos, argumentando que la permanencia de los residuos tóxicos del producto que ingresan por vía percutánea, cuando no se respetan los volúmenes de dosificación y tiempo de permanencia, se van depositando en el tejido adiposo y posteriormente siguen la ruta de eliminación renal culminando en la vejiga urinaria. Según el tiempo de permanencia van formando parte de la masa heterogénea del sedimento urinario y es en esa instancia en la cual estos residuos tóxicos podrían tener interacción activa con en el urotelio vesical generando su efecto carcinogénico (Glickman & Col, 2015).

La raza que se conocen como Scottish Terriers fue estudiada y se encontró que tienen 18 veces más probabilidad de presentar CCT al compararla con razas del tipo mixtas (Tabla 1). Otras razas conocidas que tuvieron diferencias fueron las Shetland con 4,5 veces, Fox Terriers de pelo largo con 3,2 veces y el West Highland con 3,0 veces, confirmando con estos datos que el CCT es una enfermedad oncológica hereditaria.

Tabla 1: Probabilidad de cáncer vesical según el tipo de Raza canina. Tomado de Knapp 2000.

Breed and risk of bladder cancer in pet dogs		
Breed	Odds ratio	95% Confidence interval
Mixed breed	1.0*	
All pure breeds	0.74	0.62–0.88
Scottish Terrier	18.09	7.30–44.86
Beagle	4.15	2.14–8.05
Shetland Sheepdog	4.46	2.48–8.03
Wire Hair Fox Terrier	3.20	1.19–8.63
West Highland White Terrier	3.02	1.43–6.40
Miniature Poodle	0.86	0.55–1.35
Miniature Schnauzer	0.92	0.54–1.57
Doberman Pinscher	0.51	0.30–0.87
Labrador Retriever	0.46	0.30–0.69
Golden Retriever	0.46	0.30–0.69
German Shepherd	0.40	0.26–0.63

Note: Summary of data from 1,290 dogs with transitional cell carcinoma (TCC) and 1,290 institution- and age-matched control dogs without TCC in the Veterinary Medical Data Base.

* Reference category.

En un estudio en donde se busca determinar en estas razas predispuestas que riesgo tiene la exposición a un herbicida conocido de uso frecuente ambiental doméstico, (2,4 diclorofenoxiacético) y compararlas con otras consideradas como no riesgosas, encuentra que este carcinógeno tiene potencialidad para causar CCT en todos los caninos expuestos y además argumenta la hipótesis de que es un enfermedad oncológica con interacción genética hereditaria dado que los resultados describen un aumento significativo de 4,4 veces mayor de padecer el cáncer vesical en las razas de riesgo (Glickman & Col, 2004).

Buscando argumentaciones para prevenir la aparición de CCT en estas razas riesgosas, se encontró que el consumo de cualquier tipo de vegetal más de tres veces por semana disminuye un 70% el riesgo de CCT para estas razas, en particular la Scottish Terrier, pudiendo ser adoptada como medida profiláctica para esta patología en particular, pero también como beneficio para la salud en general para los caninos (Raghavan & Col, 2005).

El sistema urinario es el que rara vez se ve involucrado comparado con otros sistemas en reacciones adversas como consecuencia al uso de agentes anticancerígenos y solo algunas complicaciones específicas se han observado como de importancia clínica en los pacientes caninos con cáncer, siendo uno de estos agentes la Ciclofosfamida como causante potencial nefrotóxico, cistitis hemorrágica estéril (SHC) y en lo que nos respecta a este trabajo como predisponente a CCT (Couto, 1990).

La ciclofosfamida es un agente alquilante que se utiliza como protocolo quimioterápico multimodal en las enfermedades neoplásicas, como ser el linfoma y también para enfermedades autoinmunes. Los metabolitos residuales de esta droga se eliminan por orina generando su acción tóxica en la submucosa produciendo

edema, hemorragia y fibrosis del epitelio, lo cual estos cambios negativos en el urotelio pueden ser un estímulo para la activación de células cancerígenas vesicales (Charney & Col, 2003). En un estudio en caninos se determinó que usando una dosis mínima 5 mg/kg fue suficiente para causar estas reacciones agresivas en el urotelio vesical (Philips & Col, 2018).

CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Cuando nos disponemos a buscar cuales son las bases para la clasificación del CCT y los tumores que afectan el sistema urinario nos encontramos que en medicina veterinaria no existe hasta el momento un criterio unificado. Además, entendemos que se ocupan de las características clínicas, epidemiológicas y arquitectónicas, en vez de una correlación entre los aspectos histológicos y la progresión clínica de la enfermedad, como sí sucede en las investigaciones para CCT en medicina humana. Se han diseñado varios sistemas para clasificar los tumores de vejiga en base de su comportamiento biológico y por lo tanto proporcionan un mecanismo para estimar histológicamente el riesgo de progresión tumoral, sugiriendo que el patrón de crecimiento, tipo celular, diferenciación tumoral (o grado) y profundidad de invasión, necesitaban ser determinado (Valli & Col, 1995).

El examen histológico es imprescindible porque confirma el diagnóstico citológico y además informa sobre el grado histológico del tumor, dato de fundamental importancia para el clínico ya que determina el abordaje terapéutico a seguir.

El grado de un carcinoma estará determinado por las características de las células neoplásicas y por la extensión e invasión del tumor hacia los tejidos subyacentes.

En medicina humana la clasificación morfológica para los tumores uroteliales fue informada en 1973 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y luego modificada en 1998, 2004, 2010, y 2012. La recomendación de 2012 incluye el papiloma urotelial y cuatro grados de CCT (dos bajos y dos altos). Los grados se asignan en función de los grados histológicos de anaplasia celular, mitosis e invasión. Los tumores con menos características anaplásicas reciben grados más bajos y los tumores con numerosas características se califican más alto

En medicina humana los criterios de clasificación mencionados anteriormente son posibles de implementar, en cambio, para la medicina veterinaria, estos datos no son factibles de registrar, procesar y clasificar debidamente por diferentes limitaciones. Una de las diferencias importantes con el CCT humano, es el momento en el cual se confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos para los caninos, ya que estos están en un estadio avanzado en donde no hay lesiones tempranas o proliferativas que puedan justificar tener dos grados bajos, como sí sucede en medicina humana. Resultados estadísticos retrospectivos que arrojan que el 90% de los CCT canino son invasivos, de alto grado y por lo tanto en un estadio avanzado; confirman que no se justifican varias subdivisiones; recomendando que en caninos simplemente deben ser calificadas de bajo grado (no invasivo) o alto grado (invasivo) (Figura 9). Los criterios entre estos dos grados son claros, por lo tanto, los grados se pueden asignar de manera consistente.

Box 15.1 Grading urothelial carcinoma of bladder

Urothelial papilloma

Papillae, ≤7 cell layers, no cellular atypia, nuclei uniform chromatin fine, nucleoli inconspicuous, no mitoses

Grade 1 urothelial carcinoma (low grade)

Papillae or flat, ≥7 cell layers, orderly cell to cell; minimal cellular atypia; nuclei uniform, nucleoli inconspicuous to visible, rare to no mitoses; no invasion

Grade 2 urothelial carcinoma (low grade)

Papillae or flat, orderly cell to cell; mild cellular atypia; mild nuclear abnormalities: enlarged nuclei, nucleoli visible, rare to no mitoses; no invasion

Grade 3 urothelial carcinoma (high grade)

Papillae or flat, loss of cell polarity; moderate cellular atypia; moderate nuclear abnormalities: chromatin clumped, nucleoli visible; mitoses common; invasion of lamina propria ±

Grade 4 urothelial carcinoma (high grade)

Papillae or flat, loss of cell polarity, disorganized growth; cellular atypia marked; marked nuclear pleomorphism: chromatin clumped, nucleoli prominent; mitoses numerous, some abnormal; invasion beyond lamina propria

Grades are assigned based on the histologic degrees of anaplasia, mitoses and invasion. Distinction of two types of low grade and two types of high grade

UC may not be needed in animals until tumors can be identified early and or we have accurate outcome assessments. It would be less subjective and more consistent between pathologists to have low and high grade UC for animals. Cattle with enzootic hematuria have a wide variety of bladder tumors.

Grades of urothelial tumors in animals

Urothelial papilloma

Papillae, ≤7 cell layers, focal, no cellular or nuclear atypia, no mitoses or invasion. Inverted, papilloma projects below surface but does not invade, cells identical to papilloma, reported in cattle

Urothelial carcinoma low grade

Papillae or flat, orderly cell to cell; cellular atypia mild to moderate; nuclear abnormalities present: enlarged nuclei, nucleoli visible, rare to no mitoses; no invasion

Urothelial carcinoma high grade

Papillae or flat, loss of cell polarity, disorganized growth; marked cellular atypia; marked nuclear pleomorphism: chromatin clumped, nucleoli prominent; mitoses numerous, some abnormal; invasion present, state depth of infiltration and if UC in blood vessels or lymphatics

Source: Adapted from Cheng, L., MacLennan, G.T., et al. (2012) Histologic grading of urothelial carcinoma; a reappraisal. *Hum Pathol* 43:2097–2108.

Figura 9: Grado histológico para el carcinoma urotelial. Tomado de Meuten y Meuten 2017

El parámetro más fácil de evaluar es la invasión. Los carcinomas uroteliales de bajo grado no tienen invasión; están confinados a la mucosa. Los carcinomas uroteliales de alto grado penetran en la membrana mas profundas. Se debe informar la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de células tumorales en los vasos linfáticos o sanguíneos. Se puede informar que los niveles de invasión están dentro de la lamina propia, submucosa, muscular o transmural, sin embargo, estas observaciones varían entre las secciones y áreas muestreadas. Otro parámetro que debería ser definido es la actividad mitótica. En los de bajo grado tendrían algunas o no tendrán, en cambio en los de alto grado será numerosa la actividad mitótica. La atipia nuclear no es tan clara como la invasión o actividad mitótica, pero será leve en los de bajo grado y marcada en los de alto grado. La actividad mitótica y la atipia nuclear son parámetros confiables y son características críticas para evaluar en pequeñas muestras de biopsia que impiden la evaluación de invasión. Las características celulares también se pueden usar, pero no son tan confiables como la morfología nuclear para asignar un grado. Es así que en los de alto grado hay perdida de la polaridad celular, la capa celular paraguas está ausente y la capa celular basal esta desorganizada o no se visualiza. (Meuten & Meuten 2017).

Una vez obtenido el grado tumoral, es importante utilizar un criterio unificado y de modo internacional que permita según la extensión de la enfermedad oncológica proporcionar un método para transmitir las observaciones clínicas de un caso a otro sin ambigüedad, permitiendo que el clínico veterinario pueda realizar un pronóstico presuntivo y decidir qué tratamiento en base a esta clasificación del estado actual de la enfermedad obtendrá el mejor éxito.

Para esto se necesita un sistema de clasificación en el cual los criterios descriptivos sean aplicados en todos los sitios e independientemente del tratamiento, los cuales se complementarán con los informes histopatológicos posteriores (Figura 10).

Por lo tanto, el sistema TNM cumple con estos requisitos ya que proporciona un dispositivo de comunicación básico de información, así como una guía para el pronóstico y la posterior terapia.

Clinical stage (TNM) of canine bladder cancer [44]	
T: Primary tumor	
Tis	Carcinoma in situ
T0	No evidence of primary tumor
T1	Superficial papillary tumor
T2	Tumor invading the bladder wall, with induration
T3	Tumor invading neighboring organs (prostate, uterus, vagina, and pelvic canal)
N: Regional lymph node (internal and external iliac lymph node)	
N0	No regional lymph node involved
N1	Regional lymph node involved
N2	Regional lymph node and juxta regional lymph node involved
M: Distant metastases	
M0	No evidence of metastasis
M1	Distant metastasis present

Figura 10: Estado clínico del cáncer vesical en caninos. Tomado de Knapp 2000

Esta clasificación en base al sistema TNM es propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la estadificación, mediante el cual describe su tamaño (T), alcance a ganglios regionales (N) y la metástasis a distancia (M). Estas características se las subclasifica por su grado de variabilidad, en cuanto al tamaño en T0, T1, T2 y T3, la confirmación o no de extensión a ganglios linfáticos regionales en N0, N1, y N2; y la presencia o ausencia de metástasis a distancia en M0 y M1 (Owen, 1980).

SIGNOS CLÍNICOS ASOCIADOS A CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES.

Los CCT ocurren frecuentemente en caninos gerontes a una edad promedio de 9 a 11 años y la ocurrencia en animales jóvenes es posible, aunque con baja probabilidad.

El trigono es la zona anatómica de la vejiga urinaria en donde drenan los uréteres y se continúa para formar la uretra proximal. Muchos casos diagnosticados por necropsia observan en esta zona progresión del CCT provocando una parcial o total obstrucción de las vías urinarias altas, la uretra proximal y próstata a menudo también se encuentran infiltradas con estas células neoplásicas ya sea en los estadios avanzados e infiltrativos o por focos metastásicos.

Los procesos benignos y malignos del urotelio vesical de los caninos tienen observaciones clínicas similares y la hematuria es en la mayoría de veces la causa de asistir al veterinario (Caywood & Col, 1980). Estos síntomas leves en muchos casos son tratados de manera genérica como cualquier proceso inflamatorio urinario inferior, pero posteriormente recurren. Los signos clínicos que acompaña a la hematuria son polaquiuria, tenesmo y en casos avanzados la estranguria con manifestación de signos de intoxicación urémico o más grave aún puede presentarse con ruptura vesical por distensión vesical excesiva y posterior uroabdomen (Henry, 2003).

En la medicina humana la presencia de hematuria si bien es causada por varios procesos patológicos, se la considera como causa suficiente para evaluar en pruebas rápidas si la hematuria es causada por algún proceso infiltrativo del urotelio vesical, como lo es el CCT en los humanos y de esa manera hacer un diagnóstico rápido. En los caninos la hematuria asociada a procesos patológicos urinarios agresivos es subestimada por lo dicho anteriormente y por los datos que indican tasas bajas para el diagnóstico prematuros, por lo tanto, un buen reconocimiento del origen de la hematuria para el tracto urinario ayudará en los posteriores tratamientos (Knapp & Col, 2000).

La hematuria cuando se produce en la zona ventral y ventrolateral de la vejiga urinaria así como el trigono y uretra proximal son observados al final de la micción, esto es debido a que las células sanguíneas se van acumulando en el fondo de la vejiga y cuando esta es vaciada en casi su totalidad la hematuria por consiguiente es observada en el final de la micción, pero también se pueden manifestar en todo el ciclo de la misma cuando son casos graves, dificultando diferenciarlo de los procesos patológicos a nivel urinario superior como son los renales y los de uréteres.

Las coagulopatías, procesos traumáticos y litiasis también pueden generar hematuria tanto en todo el vaciado como al final, pero una anamnesis podría desestimar estas otras causas (Forrester, 2004).

La polaquiuria o el aumento de la frecuencia de micción menos frecuente que la hematuria, es un padecimiento que puede ser consecuencia de una cistitis asociada

o a una reducción de la capacidad de llenado de la vejiga por ocupación de una masa o por ambos procesos conjuntamente, en otras ocasiones se puede observar incontinencia urinaria por la obstrucción parcial del flujo de orina o por alteración del músculo detrusor, esta incontinencia es la conocida como paradójica. Una completa o parcial obstrucción de la uretra proximal pueden causar disuria, incontinencia urinaria y disminución del flujo de orina, además de la distensión por acumulo de orina e hidronefrosis, signos referibles a falla renal o combinación de estos. Una obstrucción de los uréteres en la zona del triángulo también puede causar estos signos que refieren a uropatía (Caywood & Col, 1980).

Es importante destacar que estos signos también lo producen otras patologías del tracto urinario inferior, como son los procesos inflamatorios de origen infeccioso o físicos como la litiasis vesical que tienen las mismas manifestaciones por lo que es importante antes de enfocarse a un diagnóstico de carcinoma urotelial descartar tales procesos probables de ocurrencia (Fulkerson & Knapp, 2015).

Ocasionalmente los caninos con CCT pueden manifestar signos clínicos no relacionados a procesos patológicos urinarios directamente, si no a manifestaciones por los procesos de metástasis. La osteopatía hipertrófica ha sido reportada como un signo asociado, aunque se considera rara la (HPO) puede producir la manifestación de claudicación en la marcha de estos pacientes como reflejo de dolor (Henry, 2003).

En un estudio en donde se realizó necropsia a 42 caninos encontraron que 37 tenían proceso metastásico. Los cuales se distribuyeron en 18 casos para pulmón, 15 para ganglios regionales, 7 para músculo esquelético, 5 para tracto gastrointestinal y glándulas suprarrenales, 4 para hueso y próstata, 3 para hígado riñón y uretra, 2 para médula ósea, hipófisis, corazón y uréter, 1 caso de cada uno para tiroides, páncreas, ovario y útero. Por lo que la metástasis suele ocurrir en varios tejidos, pero el parénquima pulmonar y ganglios regionales son los sitios más habituales (Valli & Col, 1995).

En el examen clínico físico debemos incluir además de la palpación abdominal en busca de masas en zona hipocondriaca, un examen rectal en el que nos permite evidenciar un engrosamiento uretral y del triángulo vesical, así como agrandamiento de ganglios ilíacos o masas en dicha región.

Cuando nos planteamos la sospecha de CCT debemos acompañar estos exámenes con, hemograma completo, perfil bioquímico sérico, análisis de orina con cultivo, y estudios de imagen para confirmar o descartar alteraciones estructurales tanto en la vejiga, uréteres y uretra, así como también en las zonas próximas a estas estructuras (Knapp & McMillan 2013).

Una característica a considerar es que estas neoplasias en su etapa inicial son silentes por lo cual no vamos a detectar anomalías por el examen clínico físico, a medida que van progresando estos tumores los signos son similares a los que produce una cistitis y en la mayoría de las veces es una complicación frecuente de estas neoplasias vesicales, las bacterias fácilmente invaden la superficie necrótica y ulcerativa de la neoplasia induciendo como respuesta un proceso inflamatorio (Caywood & Col, 1980).

En un estudio que trata de establecer la importancia que tiene la infección urinaria en los pacientes caninos con CCT encuentra que el 25% tienen un cultivo de orina positivo al momento del diagnóstico del tumor y un 50% con cultivo positivo durante el tratamiento de CCT. Este aumento de los positivos durante el tratamiento estaría explicado por varias razones y una causa relevante es por los procesos inmunodepresión de algunos quimioterápicos.

Los microorganismos comúnmente aislados son *Staphylococcus* spp, *E. Coli* y *Streptococcus* spp, y de estos los más probables de producir infección del tracto urinario son los del microbiota colónico.

Otro dato interesante a considerar es que el sexo y localización tumoral son características que pueden indicar probabilidad de riesgo de infección urinaria ya que han encontrado que las hembras son más propensas que los machos a desarrollar infección, si bien no hay una explicación que dé respuestas a estas diferencias, la disposición anatómica de la uretra en la hembra podría estar explicando esto, en cuanto a la ubicación tumoral en relación a la infección se observó que las localizaciones tumorales ubicadas en las zonas más próximas a la uretra son más probables de tener infección urinaria, indicando estos estudios la importancia de un monitorio para la infección del tracto urinario, ya que un proceso infeccioso a este nivel, no detectado en un paciente con CCT y no tratado, puede llevar a una insuficiencia renal, pielonefritis, disfunción del tracto urinario inferior, septicemia, prostatitis, discoespondilitis, anemia y ser la razón de una sobrevivencia corta en el padecimiento de un cáncer urotelial (Budreckis & Col, 2015).

DIAGNÓSTICO

El CCT cuando se encuentra en una etapa temprana generalmente no produce anomalías detectables por los exámenes clínicos físicos y solo son evidentes en estos exámenes cuando están en una etapa progresiva (Caywood & Col, 1980), por lo tanto cuando sospechamos de un carcinoma urotelial, debemos iniciar un examen genérico del paciente canino y de ese modo obtener una situación completa, incluyendo un hemograma completo y un perfil bioquímico sérico, lo que aporta información indirecta de las funciones vitales además de evidenciar por las respuestas inmunológicas la existencia de procesos inflamatorios o de alteraciones homeostáticas.

Un análisis de orina será también un estudio a priori con un enfoque más directo ya que detectamos alteraciones en la propia vejiga urinaria y si es posible deberá ir acompañado de un cultivo de orina (Knapp & McMillan, 2013), pero el diagnóstico definitivo de neoplasia vesical y más aún para el CCT deberá basarse en la demostración de la existencia de una masa urotelial junto con la demostración citológica o histopatológica de células neoplásicas en dicha masa. Como método indirecto para evidenciar estas tumoraciones se usarán técnicas de imagen tales

como, la radiografía simple, cistografía contrastada y ecografía o directamente visualizando el tumor por la técnica de cistoscopia o laparotomía exploratoria.

Además de la confirmación neoplásica y para los casos en particular de CCT, las muestras de tejido obtenido por biopsia se les podrá asignar grado tumoral según un sistema modificado por la OMS, progresión infiltrativa a capas profundas e irrigación (Henry, 2003). Luego se harán estudios de imagen complementarios para estadificar en los casos positivos por medio de la radiografía de tórax, la ultrasonografía abdominal e imagen del tracto urinario (Knapp & McMillan 2013).

Otras de las pruebas diagnóstica no común en medicina veterinaria son los marcadores biológicos para usar en el sedimento urinario, que para el caso de los carcinomas uroteliales se han desarrollado en forma específica y como modelo experimental para humanos. Estos marcadores en la actualidad no han podido sustituir a otras pruebas de diagnóstico ya conocidas debido a que tienen una alta sensibilidad y baja especificidad para detectar células tumorales, pero es una prueba con potencial para la detección de estos procesos en los estadios prematuros o aún curables, por lo tanto, dan la posibilidad de potenciar los resultados terapéuticos y permitir un monitoreo de las respuestas de los ensayos para eficacia farmacológica (Meuten & Meuten, 2017).

Uroanálisis:

El análisis de orina en los pacientes caninos con tumores epiteliales o mesenquimales tendrán como resultado en un 90% de los casos alteraciones inespecíficas para estos procesos oncológicos y lo más común de encontrar en estas muestras es, hematuria, piuria, proteinuria y bacteriuria.

La hematuria es la patología clínica más frecuente asociada a CCT, pero otros procesos patológicos en el sistema urinario también la generan, por lo que muchas veces que se observa clínicamente hematuria se desconoce la existencia de carcinoma urotelial, y cuando se logra asociar esta patología clínica con una masa vesical su estadio es avanzado, infiltrado y con metástasis, seguramente la hematuria asociada se deba a una cistitis concurrente y/o alteración física de los vasos sanguíneos del tumor o los adyacentes por infiltración de la masa (Meuten & Meuten, 2017).

En el sedimento urinario además de la hematuria podemos identificar otras anomalías como, piuria y células epiteliales displásicas o metaplásicas, que probablemente sean consecuencia indistinta de procesos inflamatorios del tracto urinario por infección o por procesos neoplásicos.

Las células neoplásicas y en lo que refiere a las células uroteliales malignas, pueden ser evidenciadas entre un 30% a 70% en los sedimentos de orina de los caninos con carcinoma urotelial, pero estos datos deben ser tomados en la base de que los procesos inflamatorios pueden causar cambios displásicos en las células epiteliales, lo que hacen que parezcan malignas (Forresters, 2004). Si bien el análisis de orina es una de las primeras pruebas que se realiza en busca de CCT, debemos tener precaución al momento de obtener estas muestras si la colecta no es por micción ya

que se ha visto que estos tumores pueden ser sembrados en otro sitio y la cistocentesis como método de recolección de orina podrían causarlo (Henry, 2003).

Marcadores biológicos:

Los CCT tienen la posibilidad de ser identificados de manera no invasiva en los sedimentos de orina por medio de marcadores específicos, en su mayoría son utilizados en medicina humana como método diagnóstico y pronóstico, así como forma de seguimiento en los tratamientos para carcinoma urotelial. Una de las justificaciones por las cuales vemos de manera alentadora el uso de estos biomarcadores es por la necesidad de la detección temprana de estas neoplasias urinarias, ya que hemos argumentado las causas por las cuales el diagnóstico en los caninos es reservado, por lo tanto, el uso de estos facilitara esta pesquisa y por lo tanto una mejor prognosis para estos pacientes (Allen & Col, 1996).

La alta sensibilidad que tienen es porque son capaces de detectar anomalías en las células exfoliadas que se fueron depositando en el sedimento urinario o por proteínas que son liberadas por estas células neoplásicas, en cambio la especificidad es por la exclusividad que tienen para estas neoplasias por lo tanto no deberían tener interferencia con otros procesos del tipo hiperplásicos o inflamatorios del urotelio. Sin embargo, por diferentes razones estos marcadores tienen falsos positivos y negativos por presencia de proteína de bajo peso molecular en la orina que de algún modo atravesaron los filtros glomerulares o bien por enfermedades concurrentes dentro o fuera del tracto urinario que elevan las concentraciones de biomarcadores en la orina, lo cual deberían de conocerse previamente antes de concluir en un diagnóstico positivo (Meuten & Meuten, 2017).

La BTA es una prueba de detección rápida para CCT, que se utiliza en humanos y con ciertas modificaciones también para uso veterinario (V-BTA® Test). Ésta consiste en la aglutinación de anticuerpos contra complejos de glicoproteínas asociadas a tumor de vejiga canino y detectable en una cantidad escasa (0,5 ml) de orina dentro de las 48 horas (Henry, 2003). Este biomarcador desarrollado para la detección de carcinoma urotelial en las personas tiene una sensibilidad superior a la esperada por la citología, en cambio la especificidad es muy baja, ya que afecciones inflamatorias benignas como la hematuria y la piuria pueden dar resultados falsos positivos (Rhijn & Col, 2009).

Fue evaluado en un estudio del tipo prospectivo en caninos sanos, enfermos de CCT y con alteraciones urinarias causadas por procesos sin asociar con el CCT, encontrando en esta prueba una alta sensibilidad para el carcinoma urotelial y una baja especificidad; por lo tanto es una prueba que se la podría considerar con potencial para detectar en la vejiga urinaria procesos patológicos asociados a cáncer urotelial, pero sus resultados de baja especificidad para el CCT limitan esta prueba y solo es aconsejable para el diagnóstico negativo (Henry, 2003).

Otro marcador biológico es el factor de crecimiento (bFGF), un péptido pro-angiogénico que es utilizado en humanos como marcador tumoral urológico y no urológico. En un estudio quedó demostrado que este factor de crecimiento tiene utilidad para la detección de CCT, ya que está presente en altas concentraciones en orina de caninos con carcinoma urotelial y que además estas concentraciones no se

detectan en casos de caninos con infección del tracto urinario (ITU) (Allen & Col, 1996).

La inmunohistoquímica (IHQ) es otro método capaz de caracterizar las neoplasias del urotelio utilizando anticuerpos contra citoqueratinas (CK) y en la medicina humana las citoqueratinas utilizadas para detección de neoplasias uroteliales son las CK7 y CK20. Las células superficiales del urotelio se caracterizan por tener una membrana altamente especializada que forman placas de apariencia rígida y proporcionan el recubrimiento apical al urotelio, un folículo luminal grueso y un filamento citoplasmático forman lo que se denomina membrana asimétrica (AUM), encargada de estabilizar esta superficie apical cuando la vejiga urinaria manifiesta los cambios volumétricos normales. Los componentes relacionados a la (AUM) y detectables por (IHQ) son cuatro nanopartículas proteínas transmembranas denominadas UROPLAKIN (UP) Ia, Ib, II y III, a su vez estas (UP) tienen especificidad para el urotelio de transición y sus neoplasias.

En un estudio en donde intenta caracterizar la inmunoreactividad de los anticuerpos monoclonales para UPIII, CK7 y CK20 en la vejiga urinaria canina encuentra que el 91% de los CCT primarios, el 80% de los metastásicos y todos los papilomas de células de transición son positivos para UPIII. Aunque se debe tener en cuenta que los falsos negativos podrían ser causados por las pequeñas muestras que se obtienen por algunos métodos de biopsia, los resultados obtenidos para el UPIII podrían considerarse un marcador diagnóstico de elección en las neoplasias uroteliales y específicamente para CCT (Ramos & Col, 2003).

Otro estudio de detección en orina para carcinoma urotelial es la que se conoce como fluorescencia in situ híbrida (FISH), que es una técnica con capacidad de marcar y evidenciar en ciertos sitios de los cromosomas humanos cambios que son premonitorios de cáncer.

En un estudio en caninos se testea sabiendo que los carcinomas uroteliales caninos y de manera específica tienen una impronta molecular caracterizada por ganancias en los cromosomas Canis Familiaris CFA13, CFA36 y una pérdida en el par 19.

En una prueba evaluativa para esta técnica encuentra justificación consistente ya que pudo demostrarse en las muestras de tejido que el 97% ganó en CFA13, 84% ganó en CFA36 y el 77% perdió CFA19, otras pruebas, pero en este caso para muestras en orina demostraron que el 100% tuvo al menos dos aberraciones y un 50% mostró tres aberraciones indicando además haber alcanzado una especificidad y sensibilidad superior al 90%. Si bien esta prueba como método diagnóstico no es muy útil por sus altos costos, es una prueba que se puede utilizar como apoyo para otras pruebas diagnósticas ya que encuentran al menos una aberración cromosómica en el 100% de estas muestras en orina con carcinoma urotelial previamente confirmadas por histopatología (Meuten & Meuten, 2017).

Otro biomarcador en estudio es la proteína survivin, que tiene la particularidad como inhibidor de la apoptosis celular de sobre expresar en muchos tumores malignos incluidos el carcinoma urotelial, por esto mismo se utiliza como un indicador oncológico en los humanos por los métodos de detección como la IHC y la técnica PCR.

Sabiendo las similitudes compartidas entre caninos y humanos con respecto al CCT es que se evalúa la expresión de esta proteína en caninos sanos y enfermos de carcinoma vesical, encontrando posteriormente para esta técnica que la expresión de esta proteína a nivel nuclear es mayor en CCT que en muestras de urotelio normales. Si bien *survivin* se identifica en el citoplasma de las células normales caninas, ninguna de las muestras normales exhibió *survivin* nuclear y la *survivin* citoplasmática no difirió en la inmunoreactividad entre vejiga normal y CCT. La posibilidad de que la proteína *survivin* nuclear está presente en tejido con CCT, pero no en los normales juega un papel en la proliferación celular mediante apoptosis, pero es posible que no sea tan activa en el citoplasma. Al demostrarse que esta proteína queda evidenciada en las diferentes técnicas le otorgan potencialidad como herramienta para evaluar respuestas terapéuticas y pronósticas (Rankin & Col, 2008).

Biopsia:

Las muestras de biopsia serán realizadas por métodos que permiten obtener una cantidad representativa de tejido como para una óptima identificación de células cancerígenas y sin que sea un riesgo mayor que los daños ya ocasionan por la presencia del tumor mismo.

La biopsia percutánea por medio de la cateterización es uno de los métodos utilizados poco invasivo si la comparamos con otros métodos ya que no requiere de una anestesia y es rápida de ejecutar, pero no permite una visualización directa del tumor y la cantidad de muestra es relativamente escasa para una amplia interpretación histopatológica, así como también la probabilidad de siembra de células cancerosas en su recorrido con el catéter.

Por otra parte, la técnica de cistotomía y cistectomía parcial ofrecen ambas la ventaja de poder reconocer el tumor de forma directa, así como la obtención de una muestra representativa.

La aspiración con aguja fina (AAF) es un procedimiento comúnmente utilizado tanto en medicina humana como en medicina veterinaria para obtener muestras histopatológicas de una manera fácil y rápida, produciendo mínimas complicaciones (Vignoli & Col, 2007).

Las muestras observadas que sugieren proceso tumoral serán las que presenten células tumorales agrupadas, extremadamente grandes con marcada variabilidad citológicas y nuclear.

La diferenciación con procesos inflamatorios del urotelio son a veces difíciles de determinar para la mayoría de los casos cuando ambos coexisten, pero si estas muestras tienen células con anomalías en cantidades importantes y los indicios de que se debe primariamente a un proceso inflamatorio se asumirá que la probabilidad de corresponderse a un proceso tumoral vesical es mayor que la probabilidad de que corresponda a displasia o hiperplasia vesical, que en definitiva estos dos últimos son diferenciales importantes (Meuten & Meuten, 2017).

Otra particularidad que se ha estudiado para esta técnica es la posibilidad de implantación de células tumorales en el trayecto de la aguja, aunque es poco frecuente ya que en algunos estudios que describe esta posibilidad indica que se necesitan al menos un millón de células tumorales para producirlo y si la técnica es

guiada con ultrasonografía tendría menores probabilidades aun de ocurrencia, ya que si se contaminase, el número de células cancerosas sería en teoría insuficiente como para cumplir con la cantidad mínima requerida para la implantación, sumado a otros mecanismo como los autoinmunes que son capaces de atacar y eliminar estas células sembradas.

En las personas se ha evaluado que el riesgo de siembra tumoral aumenta con el tamaño de la aguja, así como con el número de pases, por lo que sugieren utilizar agujas de 22G o menores.

Otra opción para minimizar estos riesgos es optar por la cateterización transuretral, ya que en esta permite una manipulación externa de la vejiga la que también puede ser ayudada por ultrasonografía como forma de orientar la punta del catéter y así obtener una muestra con mejor calidad para la histopatología diagnóstica (Vignoli & Col, 2007).

Cistoscopia:

Un método cada vez más a disposición y efectivo para las hembras caninas es la cistoscopia, ella nos proporciona un enfoque mínimamente invasivo si las comparamos con las anteriores para obtener muestras de tejido de calidad, además por ser transuretral nos permite visualizar estas estructuras tubulares sin la necesidad de producir lesiones tisulares complejas (Figura 11) (Childress & Col, 2011)

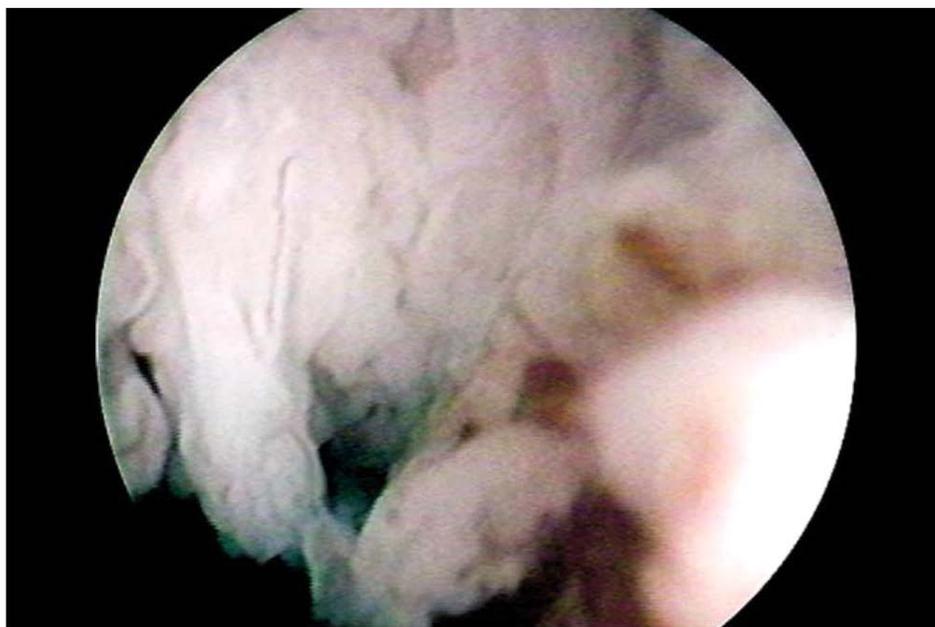


Figura 11: Carcinoma de células transicionales en una vejiga canina. Célula de transición carcinoma encontrado en la vejiga de una perra. La cistoscopia puede ser utilizado para biopsiar masas identificadas mediante ultrasonido o radiografías de contraste. El aumento asociado con las imágenes de cistoscopia a menudo permite la identificación de lesiones dentro de la uretra que son demasiado pequeñas para identificarse con otras modalidades de imagen. Las masas en la vejiga son frecuentemente asociados con la extensión de tejido neoplásico hacia la uretra. Tomado de Messer 2005

La cistoscopia o uroendoscopia es el uso de la fibra óptica para obtener en tiempo real imágenes del tracto urinario inferior permitiendo de ese modo un diagnóstico rápido y definitivo de las anomalías anatómicas o enfermedades vesicales y uretrales, para esto existen dos tipos de cistoscopios para uso en caninos, los rígidos que son preferibles para las hembras y los flexibles para machos (Messer & Col, 2005).

En un estudio en donde evalúan la eficacia de este método como diagnóstico para el carcinoma urotelial canino encuentra que en las hembras es un método exitoso ya que se pudieron confirmar en el 96% de las biopsias como positivas para carcinoma urotelial, en cambio para los machos caninos el resultado no fue tan alentador ya que se confirma un 65% de éxito.

Las limitaciones del uso de la cistoscopia están dadas por varias razones a tener en cuenta, al utilizar los cistoscopios rígidos en los machos, su acceso transuretral a la vejiga urinaria se ve obstaculizado por la disposición anatómica de la uretra, en cambio en la hembra este problema no es tal y se correlaciona con la alta tasa efectiva diagnosticada.

Para poder alcanzar la vejiga en el macho con los soportes rígidos es necesario realizar una uretrotomía previamente, lo cual limita aún más este método diagnóstico, sin embargo, utilizando cistoscopios flexibles es posible realizarla, de igual modo tiene los inconvenientes en aquellos pacientes caninos con calibre uretral muy reducido la necesidad de cistoscopios de menor calibre además de flexibles.

Otra de las limitaciones están dadas en el tamaño de la muestra que se pueden obtener por cistoscopia rígida o flexible, ya que utilizan pinzas de biopsia muy pequeñas que limitan el tamaño y la calidad de la muestra, sin embargo se pueden utilizar modificaciones como son las canastas de recuperación de piedras de alambre (Figura 12), estas canastas se han utilizado para arrancar y recuperar muestras de biopsia en tumores de crecimiento papilar, obteniendo así mejores resultados que las pinzas de pinch en los CCT canino (Childress & Col, 2011).

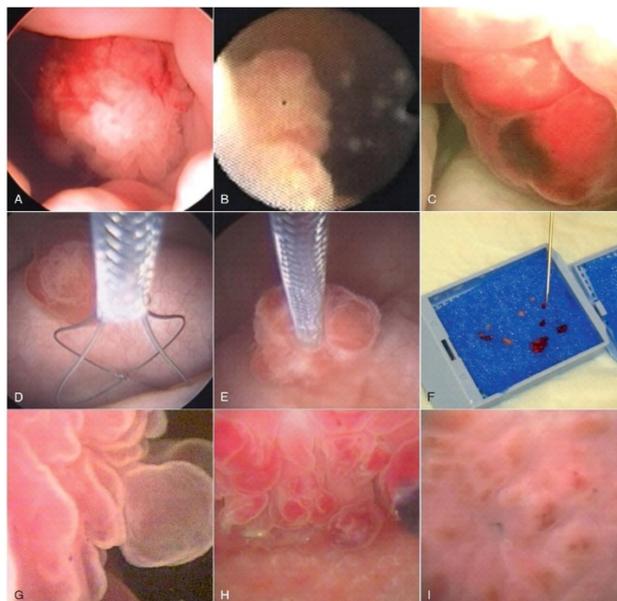


Figura 12: A a E, Imágenes de cistoscopia de perros con CCT y material de biopsia obtenido (F), e imágenes de perros con cistitis polipoidea (G a I). El CCT puede aparecer como una masa con forma de fronda ondulada o con menos frecuencia como lesiones similares a pólipos. Las imágenes obtenidas con cistoscopios rígidos típicamente utilizados en perras (A y C a E) son generalmente mejores que los obtenidos con alcances flexibles de menor diámetro utilizado en perros machos (B, imagen de un terrier escocés macho), aunque ambos tipos de cistoscopios permiten una visualización adecuada para la biopsia. El uso de una cesta de piedra de alambre cistoscópica (D y E) permite la recolección de biopsias más grandes independientemente del instrumento de biopsia utilizado, sin embargo las biopsias son relativamente pequeñas y colocar las muestras en un casete de tejido (F) puede facilitar el procesamiento. La cistitis polipoidea (G a I) aparece muy similar a CCT, pero se trata de manera diferente y tiene un mejor pronóstico que CCT. Perro con cistitis polipoidea antes (H) y después (I) un mes de tratamiento con clavamox solo sin otra terapia. Los pólipos habían retrocedido en > 80% (I) en el momento de resolución. Casos como este enfatizan la importancia de la histopatología en el diagnóstico de las masas del tracto urinario, especialmente al seleccionar la terapia, y más aún cuando los perros están participando en ensayos clínicos. (Cortesía de L.G. Adams, Universidad de Purdue.). Tomado de Knapp & McMillan 2013

En conclusión, esta técnica como método diagnóstico en los procesos patológicos de la vejiga canina se la puede considerar como un método valioso a pesar de sus limitaciones y juega un papel importante en la investigación clínica para el CCT canino, ya que es una técnica no invasiva que en su uso reiterado posibilita una mejor evaluación de estos procesos en respuestas a los tratamientos médicos (Brearley & Cooper, 1987).

Diagnóstico por imagen.

Los estudios imagenológicos que se utilizan para el diagnóstico de masa o proceso oncológico de la vejiga urinaria es la ecografía abdominal, radiografía simple abdominal y la cistografía o estudio de contraste.

Es importante entender que la información obtenida por la ecografía, radiografía simple y contrastada no deben tomarse como un diagnóstico definitivo para el CCT y solo se usarán para la confirmación de una masa vesical en la eventual presunción que producen ciertos signos clínicos asociados al sistema urinario inferior. También permitirá obtener información extra de los linfonodos regionales y evidenciar la existencia de metástasis a distancia, pero solo el resultado de la histopatología confirmará el diagnóstico.

Radiografía:

Particularmente la radiografía simple de la cavidad abdominal es útil para obtener una imagen global de todas las estructuras del sistema urinario y la calidad dependerá de las características del paciente al momento de realizar el estudio, ya que, como ejemplo en los pacientes con poca grasa abdominal o retroperitoneal, interfiere en la visualización de las diferentes estructuras y especialmente de la vejiga urinaria.

La pared de la vejiga es una estructura musculomembranosa constituida por los estratos mucoso, submucoso y muscular respectivamente y su espesor no es visible en las radiografías simples ya que la orina contenida en ella tiene la misma radiodensidad. Por lo tanto, no produce un contraste visual como para distinguir este contenido del continente y dejar en evidencia las patologías murales o de llenado vesical que se pretende con este estudio.

Por otro lado, la cistografía de contraste retrógrada, está indicada en pacientes con disuria, estranguria y hematuria, o como complemento en aquellos pacientes en donde las radiografías simples dejan dudas de la existencia de procesos vesicales como aumento o disminución de la silueta vesical, falta de visualización de la misma, localización anormal o masas abdominales caudales que podrían estar vinculadas a la vejiga urinaria.

El grosor de la pared vesical normal es de 1 mm aproximado, cuando este se observa engrosado posiblemente sea causado por un infiltrado celular o de lo contrario por proliferación de tejido fibroso. Estas infiltraciones celulares que son consecuencia de procesos neoplásicos también lo son por procesos inflamatorios localizados y hemorrágicos de diversa etiología.

Los defectos de llenado que pueden ser de diversas causas, también ocupan la luz de este órgano y de ese modo alteran su llenado, por lo tanto, la cistografía genera que el medio de contraste sea desplazado y quede evidenciado el defecto por contraste positivo, negativo o combinación dependiendo de lo utilizado.

Los defectos de llenado que interesan para las neoplasias uroteliales serán aquellos que se encuentran fijos a la pared vesical y el estudio para ello será el de doble contraste ya que dejará en evidencia estos procesos.

El diagnóstico por medio de la cistografía de doble contraste es porque la imagen resultante deja entrever un engrosamiento o una masa que protruye hacia la luz y puede por su característica adherirse a la superficie de dicha masa y delinear estructuras ulceradas como coágulos de sangre adheridos a la masa misma o sueltos en la luz, si es que coexisten simultáneamente (Figura 13). Esto demuestra que muchas veces es difícil diferenciar éstos de la masa neoplásica.

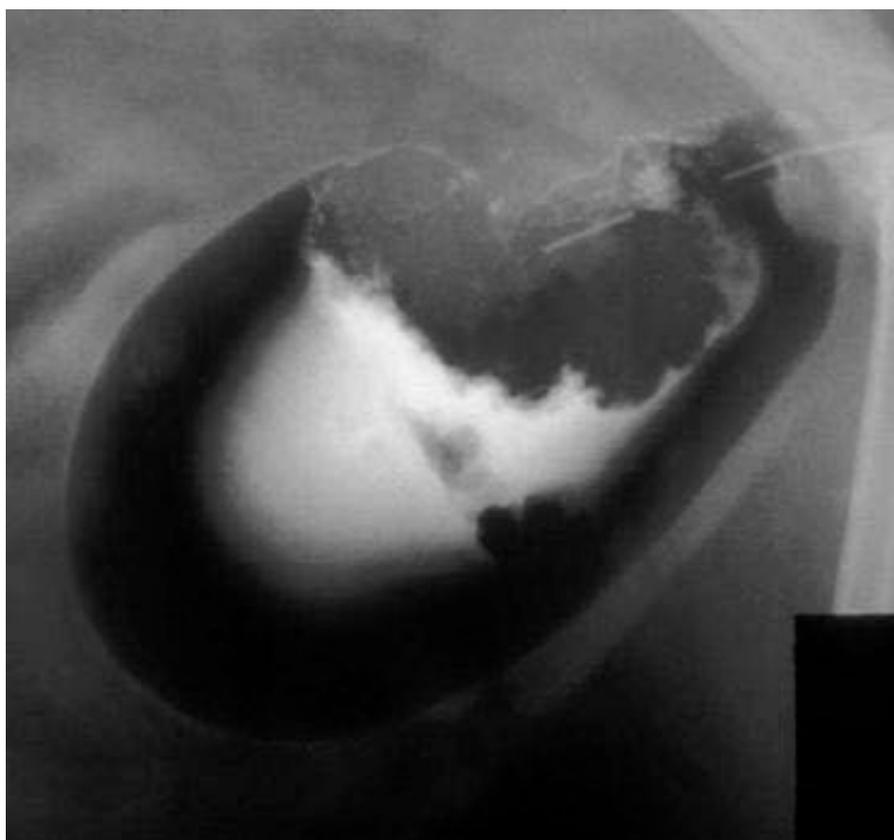


Figura 13: Cistografía en un canino con CCT. Tomado de Park 2000.

Por otro lado, si la masa está localizada en el trigono vesical, es conveniente realizar ampliación del estudio con el fin de descartar procesos obstructivos a nivel ureteral e hidronefrosis, para esto se pueden complementar con el urograma excretor ya que esta técnica (también de contraste) permite visualizar ambos uréteres y su permeabilidad en esa zona (Park and Wrigley 2000).

Ultrasonografía:

La ultrasonografía es otro método no invasivo de diagnóstico para el CCT, rápido de realizar y en donde obtener información de las alteraciones anatómicas de la vejiga urinaria son fáciles, ya que su acceso por medio de los traductores de frecuencia media es posible. Además, la distensión por orina de la vejiga urinaria es un medio con buen contraste para visualizar estos procesos neoplásicos brindando así buena calidad de imagen y con valor diagnóstico para masa compatible con neoplasia (Naughton & Col, 2012).

En CCT se caracteriza generalmente por presentarse como un engrosamiento focal de la pared vesical con una masa irregular y sésil que se extiende hacia la luz del órgano (Figura 14). Es comúnmente encontrado en la zona del trigono y pared dorsal de la vejiga urinaria pero también en otras partes de la misma (Sutherland-Smith and Penninck, 2015).

La pared de la vejiga puede verse afectada de manera difusa sin la necesidad de presentar una masa focal y el aspecto puede ser parecido al engrasamiento más uniforme que se aprecia en la cistitis grave (Nyland & Col, 2016). En algunas ocasiones se pueden ver zonas de mineralización y confundirse con cálculos (Figura 14F).

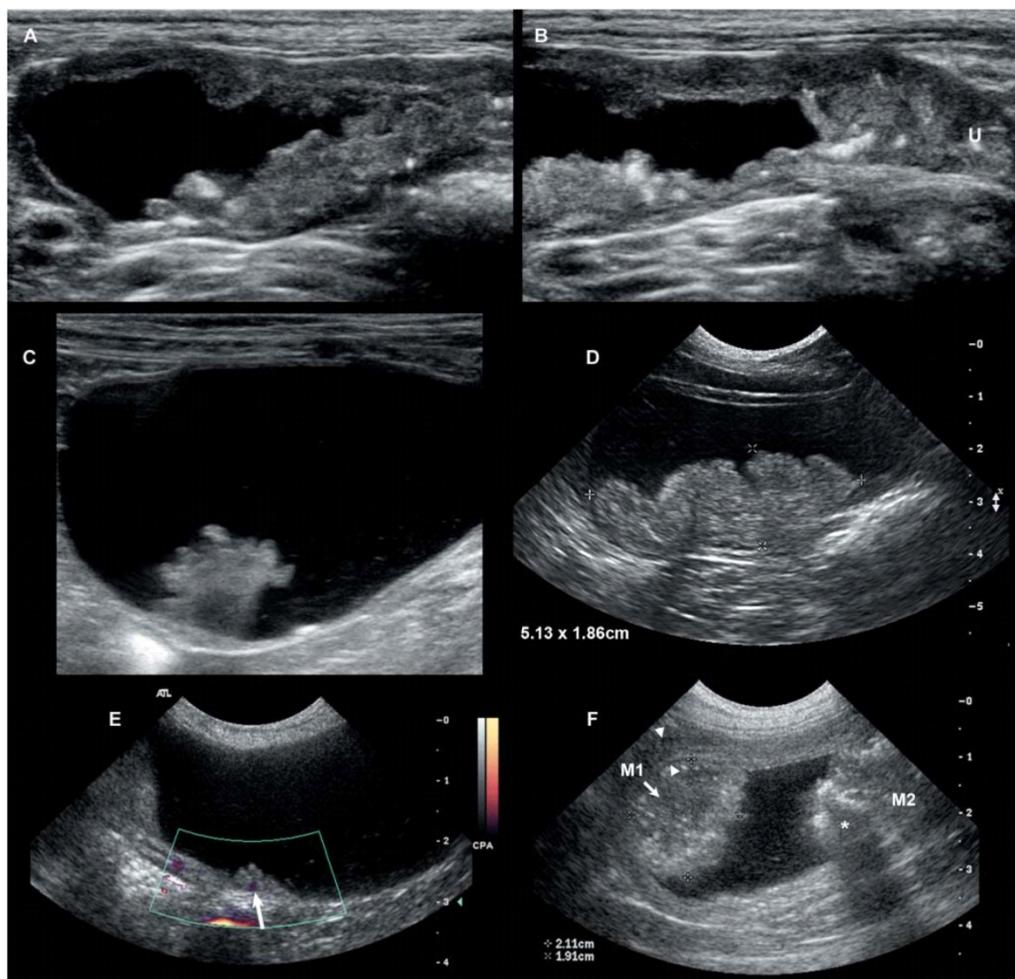


Figura 14: **A:** Ecografía longitudinal de un CCT extenso que afecta la pared de la vejiga ventral y dorsal en un canino hembra de 10 años **B:** En el mismo perro, el CCT se extiende caudalmente hacia el cuello de la vejiga y la uretra (U). **C:** Se encontró un nódulo en forma de flor que surge de la pared craneodorsal incidentalmente en un perro presentado por obstrucción urinaria secundaria a un cálculo uretral. Se confirmó como CCT papilar no infiltrante después de la extracción quirúrgica. **D:** Ecografía longitudinal de una masa hiperecoica de base amplia asociada con la pared de la vejiga craneodorsal, consistente con CCT. **E:** Ecografía longitudinal en otro perro sin signos clínicos urinarios en el que se detectó incidentalmente engrosamiento focal focal de la pared de la vejiga dorsal. La señal de color Doppler (flecha) confirmó que esta lesión estaba unida a la pared de la vejiga, como opuesta a un coágulo sanguíneo **F:** Dos masas de CCT por separado (M1 y M2) en otro perro con mineralización que causa sombra acústica (*). Las puntas de flecha delimitan la pared de la vejiga apical. Tomado de Sutherland-Smith, J. and Penninck, 2016

Los diferentes tipos de tumores que crecen en la vejiga urinaria no se pueden determinar según su aspecto ecográfico por sí solo, pero si se sabe que los tumores epiteliales tienen una superficie luminal irregular comparados con los tumores mesenquimatosos (figura 15) (Nyland & Col, 2016).

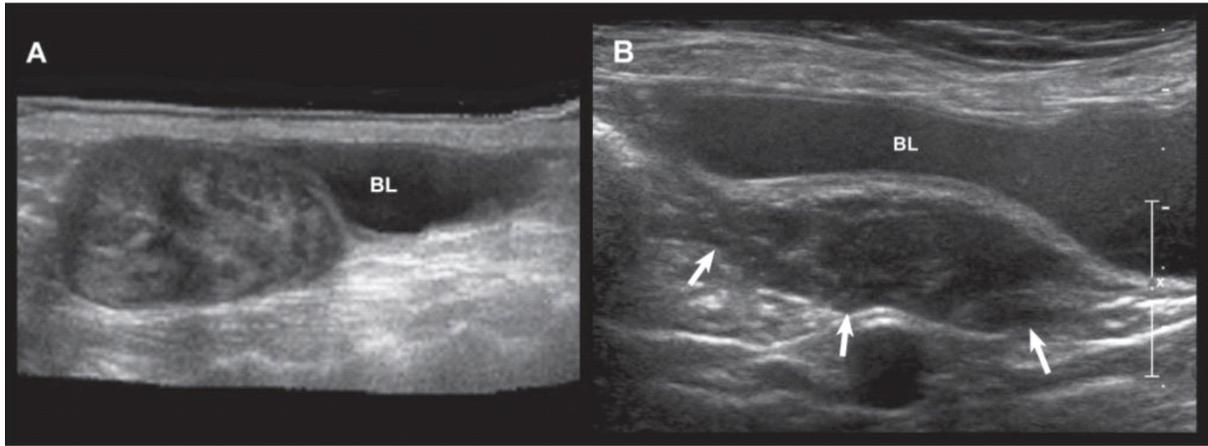


Figura 15: Tumores de vejiga del músculo liso en perros.

A: Ecografía panorámica longitudinal de una gran masa ecogénica que deforma el contorno de la vejiga (BL). La masa fue diagnosticada como leiomiomasarcoma de bajo grado.

B: Ecografía longitudinal de la vejiga de una gran masa fusiforme (flechas) que deforma la pared del cráneo de la vejiga (BL). La masa fue diagnosticada como un leiomioma. Tomado de Sutherland-Smith, J. and Penninck, 2016

Es importante saber que muchas veces los procesos tumorales en la vejiga urinaria no se encuentran como única entidad y pueden verse acompañado de otros procesos como la cistitis, uretritis, cálculos y / o coágulos sanguíneos que por sus aspectos pueden ser difíciles de diferenciar del CCT cuando no se presenta con las características morfológicas habituales.

La cistitis polipoide podría ser uno de estos procesos ya que se puede presentar como un polipo hiperecoico, como una masa o masas pedunculadas hacia la luz de la vejiga, pero generalmente manifestados en la zona craneal de la vejiga urinaria y su frecuencia comparada con el CCT es menor (Figura 16).

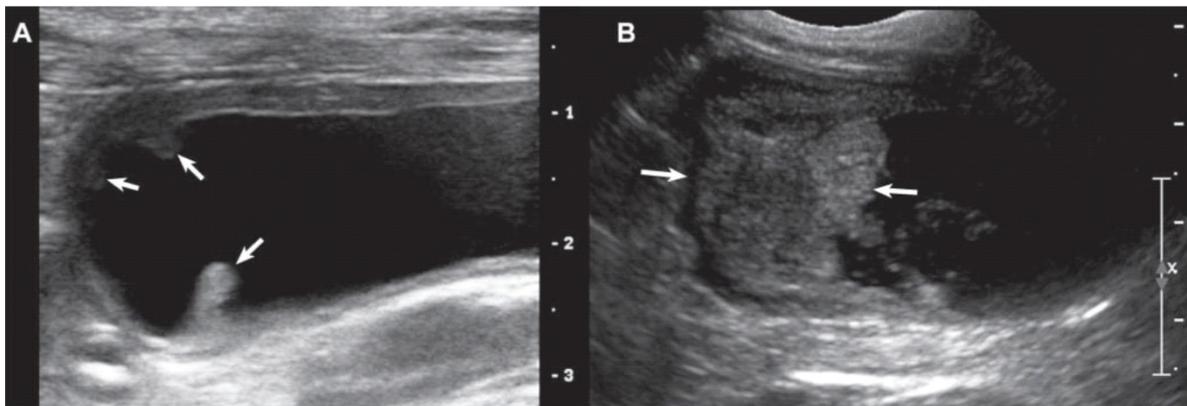


Figura 16: Cistitis polipoidea en dos perros.

A: ecografía longitudinal de la vejiga urinaria de un fox terrier de 8 años con tres pequeñas lesiones pedunculadas (flechas) que se extienden desde la pared de la vejiga derecha hacia la luz

de la vejiga, confirmada como cistitis polipoidea. El grosor de la pared de la vejiga está dentro de los límites normales.

B: ecografía longitudinal de un Cocker Spaniel de 8 años con un engrosamiento / masa de base amplia de la pared de la vejiga craneal (entre flechas). La histopatología después de una biopsia quirúrgica por escisión reveló un pólipo mucoso. Tomado de Sutherland-Smith, J. and Penninck, 2016

Los linfonodos sublumbares (iliacos) tendrían también que ser examinados en busca de metástasis, y la obstrucción de los uréteres tendría que ser descartada examinando el uréter y la pelvis renal en busca de dilatación secundaria a la obstrucción ureteral (Sutherland-Smith, J. and Penninck, 2016).

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico:

La terapia para el CCT canino, tendrá muchas veces para el médico clínico un enfoque paliativo ya que pocos casos o ninguno han tenido hasta el momento una respuesta curativa. La ubicación de la masa dentro de la vejiga urinaria y el estado clínico del tumor al momento del diagnóstico son dos particularidades que están relacionadas con el éxito o el fracaso en la respuesta terapéutica (Caywood & Col, 1980).

En ocasiones el caso clínico que se presenta con una masa en la vejiga urinaria y sin un diagnóstico definitivo termina siendo confirmado por medio de las técnicas quirúrgicas (diagnóstico por biopsia). La cirugía puede tener dos objetivos claros, uno como diagnóstico histopatológico y otro como tratamiento.

Las indicaciones con enfoque terapéutico serán para la extracción completa del carcinoma en la vejiga, siempre y cuando esté distante del trigono vesical, pero también se realizarán intervenciones en aquellos pacientes en el que el flujo de orina esté obstaculizado por la extensión de la masa y como método paliativo para mantener el funcionamiento de las estructuras urinarias superiores (Knapp & McMillan 2013).

La cistectomía parcial es la técnica quirúrgica recomendada como tratamiento radical o muchas veces como adyuvante. Los candidatos serán aquellos en donde se permita la extracción completa de la masa identificada y manteniendo márgenes de tejido de aspecto normal, macroscópicamente entre 1 y 2 cm; haciendo que este tejido restante, aún tenga capacidad funcional. Esto generalmente sucede cuando la masa a extraer está distante del trigono vesical y no involucra a las demás estructuras anatómicas de la vejiga urinaria. Las complicaciones observadas posquirúrgicas a tener en cuenta para esta técnica es la dehiscencia en la línea de sutura de la cistectomía y la manifestación transitoria de polaquiuria. La falla en la sutura podrían ser consecuencia de las injurias al tejido en dicha zona, lo cual no va a proporcionar los componentes necesarios para soportar las tensiones a las cuales está sometida la vejiga, además la reducción en la capacidad de llenado por la

resección parcial de tejido infiltrado hace en su conjunto la manifestación de una polaquiuria transitoria.

Otra de las observaciones a mediano plazo y poco deseada es la recurrencia del tumor primario. La falla en la identificación de microfocos cancerígenos en la observación macroscópica y/o, por no dejar los márgenes de seguridad adyacentes al foco primario, son la causa para estas complicaciones (Stone & Col, 1996).

La metástasis en línea de abordaje, que en medicina humana se ha informado luego de la cistectomía parcial, también puede ser una complicación posquirúrgica en nuestros pacientes caninos con CCT, a consecuencia de la siembra o implantación de células tumorales. En medicina veterinaria existe un reporte de un caso de CCT canino en donde presentó recurrencia tumoral en la zona abdominal, en este mismo reporte sugiere que la causa de esta implantación en la región próxima al tumor primario haya sido por una inadecuada manipulación de los tejidos infiltrados. Por lo tanto, para minimizar estos riesgos se deberá tener precaución en el uso del instrumental quirúrgico, identificar el material usado para la extracción de la masa y no contaminar el material restante (Anderson & Col, 1989).

Un porcentaje de caninos con CCT desarrollan una completa obstrucción del tracto urinario secundario debido a la progresión del tumor en la zona del triángulo vesical, por lo que posteriormente estos pacientes mueren por causa de estos efectos y debido a su ubicación estos tumores no son susceptibles a la cistectomía parcial, necesitando de una derivación de los uréteres para restablecer la permeabilidad e impedir de esta forma la falla renal consecuente (Weisse & Col, 2006).

Unas de las maniobras quirúrgicas paliativas para resolver la estranguria es la colocación de tubos de cistotomía. Un estudio evaluó esta técnica como apoyo a otros tratamientos en caninos con estranguria por progresión tumoral, obteniendo una supervivencia de 106 días. Pero como todo procedimiento de urgencia conlleva otras complicaciones que se deben informar a los propietarios antes de su colocación, ya que la infección ascendente del tracto urinario o la necesidad constante del vaciado manual por parte de los propietarios, a veces no contempla esta medida (Henry, 2003).

En las personas la adaptación de los stents para uso transuretral en el tratamiento de las obstrucciones benignas y malignas de la porción inferior de tracto urinario son utilizadas ya que las consideran mínimamente invasivas, rápidas, seguras y con relativa eficacia en el tratamiento de la obstrucción urinaria; en medicina veterinaria esto parece ser un procedimiento alentador, por lo que la utilización de stents, específicamente BEMS (Balloon expandable metallic stent) y SEMS (Self expanding metallic stent) podrían ser útiles como medida paliativa para el CCT canino (Figura 17).

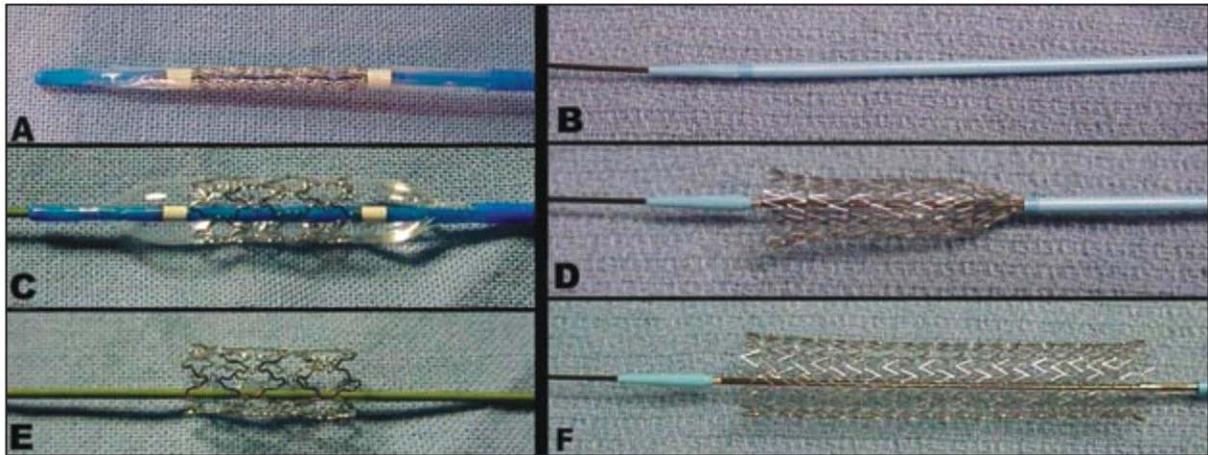


Figura 17: Fotografía de un BEMS (A, C, E) y SEMS (B, D, F) y los sistemas de entrega que se utilizan en perros con obstrucciones uretrales malignas. La fotografía ilustra un BEMS no expandido montado en un globo de PTA (A), un stent expandido después de la dilatación del globo de PTA (C), un stent en configuración expandida después de desinflar y retirar el globo de PTA (E), un SEMS limitado en la vaina de suministro (B), un SEMS parcialmente expandido después de la retracción parcial de la vaina de entrega (D), y la expansión completa del SEMS después de la retirada completa de la vaina de entrega (F).

En un estudio experimental para caninos que son diagnosticados con cáncer urotelial y prostáticos se evaluó la utilización de estos stents como método para restaurar la permeabilidad uretral (Figura 18). Los resultados informados en comparación con los demás tratamientos para mitigar la obstrucción uretral no fueron alentadores, ya que consiguen con esta adaptación una sobrevida no mayor a 30 días aproximadamente. También reportan otras complicaciones como incontinencia urinaria o el reporte de un caso en el cual el dispositivo migró hacia la vejiga urinaria luego de que el tejido infiltrado cediera ante la respuesta sistémica con fármacos. Aunque este reporte no encuentra una justificación para esta sobrevida muy baja en comparación a otros estudios y a los obtenidos en medicina humana, se la podría considerarse como una alternativa a seguirse evaluando en el futuro como método paliativo para esta enfermedad (Weisse & Col, 2006).

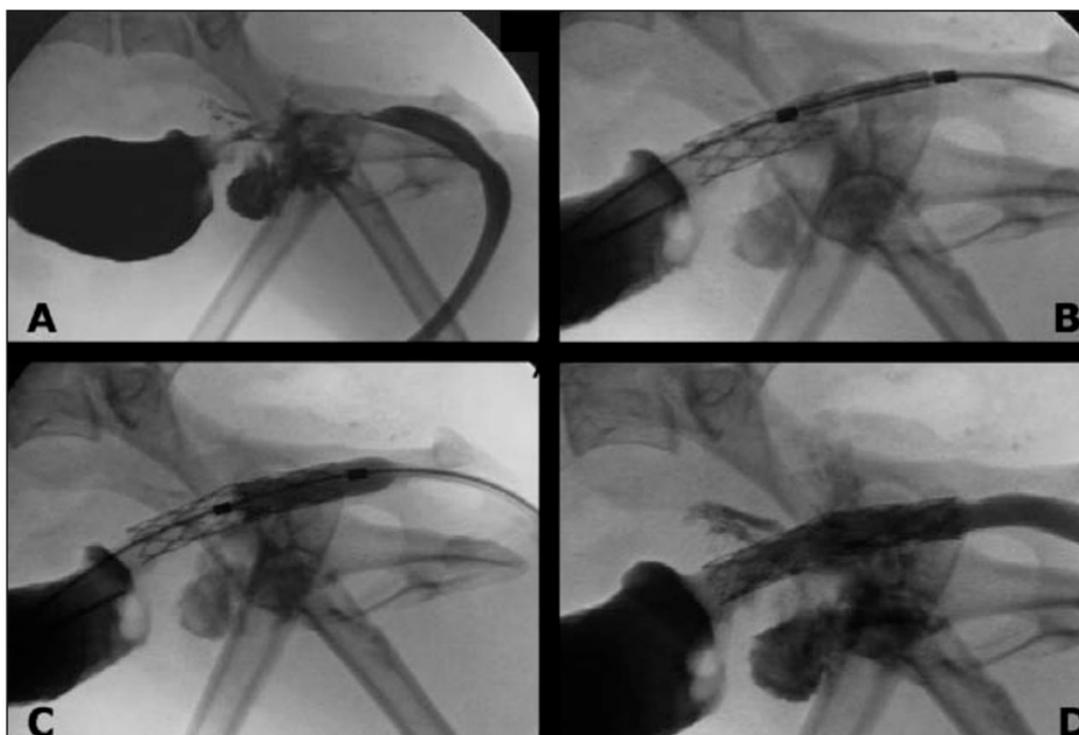


Figura 18: Uretrocistogramas retrógrados de contraste positivo en un perro macho con CCT de la próstata que se sometió a la colocación de 2 stents uretrales. El estrechamiento severo de la porción prostática de la uretra con extravasación de material de contraste hacia el tumor es evidente (A). Después de colocar un BEMS, se coloca un segundo stent inmediatamente caudal al primero (B). La inflación del globo se utiliza para expandir el segundo BEMS (C). Después del despliegue del segundo BEMS, la permeabilidad uretral se verifica con una uretrocistografía retrógrada de contraste positivo repetida (D).

La anastomosis ureterocolónica es otra técnica quirúrgica descrita para los casos en que este indica la cistectomía completa y a su vez se deba paliar los signos urinarios consecuentes. Luego de la resección de la vejiga en su totalidad, los uréteres se anastomosan a la mucosa del colon, pero las complicaciones como la acidosis hiperclorémica, la hidronefrosis, hidroureteres, obstrucción en el sitio de la anastomosis, así como también la necesidad de un tratamiento permanente con antibióticos y sustituciones dietarias del tipo hiposódicas, hacen que no sea una opción terapéutica alentadora. Sin embargo, en un estudio realizado a caninos con CCT seleccionados específicamente como candidatos para esta técnica, obtuvieron una supervivencia de 7 meses (Henry, 2003).

Tratamiento quimioterápico:

El CCT canino difícilmente sea curado definitivamente con los tratamientos quimioterápicos actuales que disponemos en medicina veterinaria (Figura 19), pero se podrá controlar la progresión en casi un 75% si disponemos de un protocolo el cual nos permite hacer un monitoreo de manera periódica de las respuestas a estos, siempre y cuando los efectos secundarios indeseables sean controlados (Knapp & McMillan 2013).

DRUG	DOGS (NO.) [†]	N1 OR N2/ M1/ANY METASTASIS (% OF TOTAL DOGS)	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	PFI (DAYS)	MEDIAN SURVIVAL FROM START OF DRUG (DAYS)	REFERENCE
Single-Arm Trials									
Piroxicam [‡]	34	20/15/23	6	12	53	29	NA	181	49
Deracoxib [‡]	26/24	4/11/15	0	17	71	12	133	323	50
Mitoxantrone/piroxicam [§]	55/48	NA/NA/11	2	33	46	19	194	291	51
Vinblastine	28/28	11/21/28	0	36	50	14	122	147	52
Cisplatin (60 mg/m ²) [‡]	18/16	NA/28/33	0	19	25	56	75	130	53
Cisplatin (50 mg/m ²) [‡]	15/12	27/33/40	0	25	50	25	NA	105	54
Cisplatin (40-50 mg/m ²) [‡]	14	7/7/7	0	7	36	57	78	307	55
Cisplatin (60 mg/m ²)/ piroxicam [‡]	14/12	14/14/28	0	50	17	33	NA	329	55
Carboplatin [‡]	14 / 12	21/14/28	0	0	8	92	41	132	30
Carboplatin/piroxicam [‡]	31/29	13/13/19	0	38	45	17	NA	161	56
Mitomycin C—intravesical [‡]	13/12	0/0/0	0	42	58	0	120	223	57
Gemcitabine/piroxicam [§]	38/37	11/3/11	5	22	51	22	NA	230	58
Randomized Trials									
Cisplatin (60 mg/m ²) [‡]	8	12/12/12	0	0	50	50	84	300 [‡]	59
Cisplatin (60 mg/m ²)/ piroxicam ^{‡**}	14	28/14/43	14	57	28	0	124	246	59

CR, Complete remission; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease; PFI, progression-free interval; NA, information not available.

[‡]More advanced TNM stage is associated with a poorer prognosis; the percentages of dogs with metastasis for each study are included.

[†]Total/evaluable for tumor response.

[‡]Diagnosis based on histopathology.

[§]Study included dogs with cytologic evidence of TCC and dogs with biopsy-proved TCC.

^{||}The majority of dogs had failed prior therapy before receiving vinblastine. The dosage of vinblastine used in this trial was 3 mg/m² every 2 weeks. In most dogs in the trial, however, subsequent dose reduction was necessary because of myelosuppression. Currently, at our institution, the starting dosage of vinblastine for dogs with TCC is 2.5 mg/m² every 2 weeks for medium to large dogs and 2.25 mg/m² every 2 weeks for small dogs.

[‡]Dogs that initially received cisplatin alone and had tumor progression were then treated with piroxicam alone; two dogs had PR, and five dogs had SD with piroxicam treatment. This may have contributed to the favorable survival in that treatment arm.

^{**}Despite favorable tumor response, the combination of cisplatin and piroxicam is not recommended for routine use due to frequent renal toxicity.

Tabla 2: Resultados del estudio informados para la terapia médica del carcinoma de células transicionales CCT en caninos. Tomado de Knapp and McMillan 2013.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa se han usado por más de 20 años en los tratamientos sistémicos contra el CCT, consiguiendo con ellos una tasa de remisión de un 18% y una supervivencia de 6 meses aproximadas, atenuando además los signos clínicos no deseables (estranguria, polaquiuria y hematuria) (Rippy & Col, 2016). Hasta el momento existen dos tipos de inhibidores de la ciclooxigenasa con efectos antitumoral comprobado, los no selectivos (COX-1), y los selectivos (COX-2) (Knapp & Col, 2014).

Dentro de los inhibidores no selectivos, el Piroxicam es el más estudiado y considerado como un potente agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se utiliza generalmente para el tratamiento de la artritis, tanto en los humanos como en los caninos. Se ha demostrado que tiene aptitudes para el tratamiento oncológico ya que se ha comprobado su efecto antitumoral en tumores implantados en roedores (Knapp & Col, 1994), pero los mecanismos exactos de esta actividad antitumoral no son entendidos del todo y se cree que su actividad es por un efecto proapoptótico, más que por un efecto directo citotóxico en las células tumorales (Poirier & Col, 2004). Su administración por la vía oral a una dosis de 0,3 mg /kg PV por día ha resultado ser beneficioso como única droga, dato confirmado en un número importante de caninos con CCT tratados en el Hospital de Enseñanza Veterinaria de Purdue (PUVTH). En este Hospital un estudio retrospectivo entre el año 1990 a 2013 de caninos con diagnóstico histopatológico y tratados con este inhibidor cuando

otras opciones terapéuticas fallaron, encuentro que las tasas de respuestas fueron alentadoras, registrándose un 2,6% de completa remisión (CR); esto incluye resolución completa de todas las manifestaciones clínicas de cáncer urotelial, un 18,6% de remisión parcial (PR), que consiste en una reducción de más del 50% de la masa tumoral y sin nuevas lesiones, un 59,2% de estabilización de la enfermedad (SD) y solo un 19,7% la enfermedad prosiguió sin cambios.

Uno de los aspectos importantes en los tratamientos oncológicos es conocer el tiempo de sobrevida que estos pueden proporcionar para una calidad de vida aceptable. Con el uso de Piroxicam estos tiempos fueron de una media de 244 días y una media de intervalo libre de progresión (PFI) de 120 días, este último dato es de importancia ya que es un intervalo logrado por el fármaco en el cual no permite que se manifiesten los signos clínicos no deseados, que muchas veces desestimula la continuidad del tratamiento (Knapp). Por lo general es bien tolerado, pero puede producir irritación gastrointestinal y como consecuencia anorexia, vómitos y melenas, por lo que en esos casos se deberá suspender y optar por otro protocolo terapéutico si no se consigue revertir estos síntomas. La neutropenia e insuficiencia renal sin atribución a otra causa han sido también efectos por el uso de esta droga.

El Deracoxib es otra opción, pero como inhibidor selectivo (COX-2) para el tratamiento de CCT canino por su efecto antitumoral. Fue evaluado como agente único en el tratamiento de cáncer vesical a dosis oral de 3 mg/kg por día. La supervivencia reportada fue similar a las obtenidas con Piroxicam y las tasas de respuesta fueron 17% (PR), 71%(SD) y 12% (PD) sin obtener tasa de remisión completa (CR). La toxicidad gastrointestinal reportada en algunos estudios fue del 20% y un 4% de efecto secundario a nivel renal. Este inhibidor fue evaluado como método adyuvante en caninos diagnosticados con CCT y previamente tratados por cistectomía, obteniendo una sobrevida máxima de 749 días sin recurrencia tumoral a pesar de que en esta evaluación se supo cómo dato la existencia de CCT residual en el tejido remanente (Knapp & McMillan 2013). Como tratamiento de apoyo a la cirugía parece ser valioso al compararlo con otro en donde la supervivencia media fue de 86 días con sólo cirugía citorreductora (Helfand & Col, 1994).

Firocoxib es otro inhibidor (COX-2) que también tiene actividad antitumoral para el carcinoma urotelial canino (Knaap & McMillan 2013). Éste como agente único tiene tasas de remisión de un 20% para (PR) y un 33% de (SD), pero no se han obtenido como droga única casos de remisión completa (CR) (Knapp & Col, 2013).

Los quimioterápicos de uso intravenoso con buenos resultados han demostrado ser Mitoxantrona y Vinblastina que combinados con los inhibidores (COX) potencian su actividad antitumoral. Particularmente la Mitoxantrona tiene una actividad antitumoral reconocida contra el cáncer de vejiga canino y se considerada que tiene poca nefrotoxicidad (Henry & Col, 2003). La tasa de remisión registrada como monoterapia demostró no ser mayor al 25% y con tiempos de sobrevida media entre 120 y 270 días (Poirier & Col, 2004).

En un estudio en donde se administraron dosis de 5mg/m² por 5 días, en combinación con Piroxicam obtuvo una tasa de remisión de 35% con mínima toxicidad y una supervivencia media de 291 días, superando a lo logrado con Piroxicam y Mitoxantrona cuando estos son usados de forma única (Knaap and McMillan 2013). La toxicidad obtenida usando este protocolo de Mitoxantrona con

Piroxicam son similares al que producen los inhibidores (COX) lo que sugiere que los efectos secundarios son menos agresivos (Henry & Col, 2003).

Vinblastina es otra alternativa terapéutica con actividad antitumoral para el CCT canino. En un estudio que utilizó un protocolo de administración de 3 mg/m² cada 2 semanas demostró tener una tasa de remisión del 36% y manifestación de neutropenia como efecto secundario relevante (Arnold & Col, 2011).

Otros agentes quimioterápicos usados para el tratamiento del CCT canino son el Cisplatino, Doxorubicina, Ciclofosfamida y el tratamiento intravesical con Tiotepa, pero cabe aclarar que las tasas de remisión de estos en comparación con los anteriores no superan el 15%, además de los efectos secundarios no deseables que estos inducen (Poirier & Col, 2004).

El Cisplatino fue evaluado a una dosis de 40 a 50 mg/ m² de superficie corporal con ciclos de un mes y no se pudo conseguir una tasa de remisión completa (CR), pero si un 12,5% de respuesta parcial (PR), muy por debajo de los protocolos de combinación de Piroxicam con Mitoxantrona. En tanto los efectos secundarios que se presentaron durante la terapia fueron, náuseas con episodios de vómitos durante la infusión y en otros casos disminución progresiva de la función renal (Shapiro & Col, 1988).

El Cisplatino se ha usado combinado con los inhibidores (COX) para minimizar los riesgos toxicidad renal y a su vez potenciar el efecto contra las células cancerígenas. Si bien tampoco se conoce exactamente el mecanismo por los cuales estos inhibidores potencian los efectos del Cisplatino, se cree que al inducir la apoptosis celular por parte de estos inhibidores (COX1, COX2) dejan una oportunidad para que el Cisplatino dañe el ADN y cause la muerte de estas células defectuosas.

Un estudio que combinado Cisplatino y Piroxicam obtiene una tasa de remisión del 71% pero con efecto tóxico renal del Cisplatino directo en los túbulos renales, estos hacen que junto con la disminución del flujo sanguíneo a nivel renal que podrían producir los inhibidores no selectivos (COX-1) se tomen muchas precauciones en su uso.

Una alternativa para lo anterior es combinarlo con un inhibidor selectivo (COX-2) ya que estos receptores que están presentes en las masas epiteliales también lo están y en menor grado que los no selectivos en el tejido renal normal. Estudios en ratones han demostrado que los efectos (COX-2) combinados no empeoran la toxicidad renal del Cisplatino, informando como causa hipotética que el efecto protector de estos es por acción antiinflamatoria.

La combinación de Cisplatino con el inhibidor selectivo (COX-2) Firocoxib ha demostrado potenciar los efectos del Cisplatino, pero los efectos tóxicos a nivel renal siguen siendo una limitante, así como otros efectos secundarios como son los irritativos gastrointestinales.

Específicamente en un estudio se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en combinados con (COX-1) y la tasa de tiempo libre de la progresión (PFI) que fue de 186 días en comparación con otro estudio que solo obtiene (PFI) 87 días cuando se usó solo el Cisplatino podría ser alentador.

Otra información importante está relacionada al modo en cómo se podrían combinar ambas drogas, ya que se obtienen mayores tiempos de sobrevida cuando el Firocoxib es administrado posterior al Cisplatino y no simultáneamente. Esto se explica por los efectos de resistencia farmacológica y toxicidad acumulada cuando se combinan simultáneamente en comparación a cuando se administran por separado (Knapp & Col, 2013).

Existen tratamientos quimioterápicos en investigación que se conocen como metronómico y tienen el objetivo de mejorar los resultados de remisión junto con la prolongación de la calidad de vida.

En esta modalidad terapéutica se administran drogas a dosis bajas y de forma repetitiva para obtener retrasos en la progresión del cáncer, lo cual se ajusta al conocimiento que el CCT canino rara vez se cura, pero es altamente tratable, por lo cual con esto se busca paliar los signos clínicos no deseables y al mismo tiempo prolongar la vida del paciente.

El Clorambucilo es una droga conocida por su eficacia contra otros tipos de cánceres caninos y que se formulan para uso oral y con buena tolerancia.

Fue evaluado en dosis bajas y repetitivas de 4 mg/m² diarios como tratamiento metronómico luego que otros tratamientos habían fallado, obteniendo tasas de (PR) y (SD) de un 70%, resultados similares observados a los que se obtienen con combinaciones de Piroxicam. Los tiempos medios de supervivencia obtenidos fueron mayores a 7 meses y la tolerancia a la terapia fue buena en comparación con otros tratamientos, ya que se registraron porcentajes bajos de toxicosis y de estos la mayoría de grado leve (Schrempp & Col, 2013).

Otra modalidad terapéutica descrita son las localizadas, pero estas se tendrán en cuenta cuando las demás modalidades han fracasado o no sean posibles de realizar, ya que su efectividad es muy baja y con efectos secundarios no deseables.

La Mitomicina intravesical ha sido descrita como tratamiento alternativo y en un ensayo realizados a caninos con CCT con una hora de permanencia en dos días consecutivos y en concentraciones crecientes tuvo una dosis máxima de tolerancia basada en la toxicidad local de 700 mg/ml 1 hora/día, 2 días consecutivos por mes. Los resultados obtenidos para tasas de (PR) y (SD) fueron 40% y 50% respectivamente, pero los resultados de toxicosis medicamentosa como mielosupresión e irritación gastrointestinal grave que sugiriendo absorción sistémica la establecen como última alternativa (Knapp and McMillan 2013).

Radioterapia:

La radioterapia es poco utilizada como tratamiento para el CCT en canino. En un informe sobre radioterapia intraoperatoria (es decir, radiación después de la escisión parcial del tumor) en 11 caninos con CCT de vejiga urinaria, la mediana de supervivencia después del tratamiento fue de 15 meses y la recurrencia de CCT se documentó en 6 de 11 caninos.

Efectos secundarios asociados con la radioterapia en este estudio incluyeron polaquiuria, incontinencia urinaria, cistitis, estranguria e hidronefrosis, y 4 de 11 caninos fueron sacrificados como consecuencia de los efectos adversos.

Otro estudio documentado el uso de radioterapia de haz externo paliativo junto con mitoxantrona y piroxicam administración en 10 caninos. Se informó mejoría clínica y enfermedad estable en 7 de 10 perros y el tiempo medio de supervivencia fue de 240 días (Knapp & Col, 2000).

Pronóstico

Con los diferentes tratamientos que existen para el CCT canino se han conseguido tasas de remisión o estabilización de la enfermedad durante varios meses, otorgando en ese tiempo calidad de vida buena. Pero desafortunadamente la mayoría mueren de la enfermedad.

Un estudio en donde utiliza datos en una serie de 102 caninos con CCT en el Purdue University Veterinary Teaching Hospital (PUVTH), encuentra que la supervivencia se ha asociado fuertemente con la etapa TNM en el momento del diagnóstico. Una etapa T más alta en el momento del diagnóstico se asoció con etapas N y M avanzada, los factores asociados con la etapa N más alta fueron la edad más joven en el momento del diagnóstico (mayor riesgo de metástasis ganglionar) y compromiso de la próstata (mayor riesgo de metástasis a distancia).

El estadio TNM tanto en el diagnóstico como en la muerte se conoció en 80 de los 102 caninos con TCC tratados en el PUVTH. De 64 caninos que tenían tumores en estadio N0 en el momento del diagnóstico, el 25% desarrollaron metástasis en los ganglios linfáticos entre el diagnóstico y la muerte. De 66 perros con tumores en estadio M0 en el momento del diagnóstico, se desarrolló metástasis a distancia (M1) en un 38% entre el diagnóstico y la muerte. Además, el 57% de 60 caninos con tumores en estadio N0, M0 en el momento del diagnóstico progresaron a estadio N1 / 2 o M1 al morir.

Dos factores asociados con el desarrollo de metástasis entre el diagnóstico y la muerte fueron la invasión vascular y la afectación uretral por el tumor. La invasión vascular estuvo presente en el 42% de 12 biopsias de perros que desarrollaron metástasis en los ganglios linfáticos y en el 10% de 48 biopsias de perros que no desarrollaron metástasis en los ganglios linfáticos.

La invasión vascular estuvo presente en el 10% de 40 biopsias de caninos con desarrollo de metástasis a distancia y en el 32% de 19 biopsias de caninos que no desarrollaron metástasis a distancia.

La presencia de afectación uretral del TCC se asoció con el desarrollo de metástasis a distancia, con afectación uretral en el 76% de 25 caninos y en el 50% de 54 caninos que desarrollaron y no desarrollaron metástasis a distancia, respectivamente.

La respuesta a los agentes quimioterapéuticos y a Piroxicam fue similar. Dos factores, el estadio T en el diagnóstico y la clasificación histológica, se asociaron con la respuesta (remisión versus no remisión) con quimioterapia o terapia con piroxicam. La remisión ocurrió en el 30% de 73 caninos con tumores en etapa T1 / T2 y en el 5% de 19 caninos con tumores en etapa T3 en el momento del diagnóstico.

La supervivencia más corta se asoció significativamente con una etapa TNM más avanzada en el momento del diagnóstico (Figura 19). Hubo una asociación negativa entre la supervivencia y el compromiso de la próstata; y una asociación positiva entre la supervivencia y la cirugía de reducción de volumen. El tiempo de supervivencia medio fue de 211 días para 91 caninos sin compromiso prostático, en comparación con 124 días para 11 caninos con compromiso prostático.

Association between TNM stage at diagnosis and survival of dogs with transitional cell carcinoma

Tumor stage	No. of dogs	Median survival (days)	Wilcoxon two-sample test, <i>P</i> -value
T1 or T2	82	218	
T3	20	118	0.0167
N0	86	234	
N1	16	70	0.0001
M0	88	203	
M1	14	105	0.0163

Figura 19: Asociación entre el estadio TNM en el diagnóstico y la supervivencia de perros con carcinoma de células transicionales. Tomado de Knapp & Col, 2000

Aunque la cirugía rara vez es curativa para el TCC, la supervivencia media para 25 caninos sometidos a cirugía de reducción de volumen más terapia médica (quimioterapia o piroxicam) fue de 272 días, en comparación con 195 para 42 caninos sometidos a cirugía solo para biopsia más terapia médica, y 150 días para 36 caninos que recibieron terapia médica solamente (Knapp & Col, 2000).

OBJETIVOS

Objetivo general.

Presentar un caso clínico de carcinoma de células transicionales, en un canino.

Objetivos específicos.

- Realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad oncológica de la vejiga urinaria canina y en especial del carcinoma de células transicionales.
- Evaluar la eficacia de los métodos de diagnóstico.
- Evaluar las diferentes alternativas de tratamiento y seguimiento de la evolución clínica.

CASO CLÍNICO

Historia clínica:

El día 11 de febrero del 2011 asiste a consulta médica veterinaria particular en la ciudad de Montevideo paciente canino macho entero, de raza Cocker Spaniel, nacido el día 14 de enero del 2005, de 23 kg de PV. El motivo de la consulta fue por episodios intercurrentes de micción con sangre en orina (hematuria).

Examen objetivo general:

En la observación encontramos a un paciente activo, que deambula, con conformación esquelética normal.

Temperatura rectal 38,3° (normotérmico), mucosas conjuntivales, orales y peneana se observaron de color rosado y con tiempo llenado capilar normal.

En la auscultación cardiopulmonar no fueron audibles sonidos patológicos y en la palpación de linfonodos externos no se encontraron alterados.

Examen particular de la región abdominal y genital:

Por medio de la palpación profunda en la zona hipocondríaca, no se manifestó resistencia o incomodidad, pudiendo ser deprimido fácilmente sin presencia de distensión o tensión en la vejiga urinaria.

Se realizó inspección de la próstata por medio del tacto rectal evidenciando un aumento moderado, por lo que se presume prostatomegalia, el examen con

palpación de genitales externos no encontró alteraciones que justifiquen la hematuria observada en las micciones de orina.

Se realiza la extracción de orina por medio de la colocación de una sonda transuretral para la observación macroscópica primaria, luego se expone a reactivos colorimétricos (The CLINITEK Status®) para identificar los componentes no visibles a simple vista del sedimento. Los resultados de este urianalisis rápido confirmaron la presencia de sangre y evidenciaron además una densidad de orina disminuida.

Se extrae sangre y se envía a laboratorio con la finalidad de cuantificar creatinina y urea como medio para ampliar información del estado funcional actual de los riñones. Los resultados obtenidos fueron dentro de los valores normales establecidos, 0,90 mg/dl y 0,23 g/l respectivamente.

Diagnóstico presuntivo:

El estudio de imagen utilizado para la visualización de las estructuras abdominales fue por ultrasonografía abdominal. En este estudio se observó específicamente en el fondo de la vejiga urinaria una formación ecogénica sin cavitaciones, de dimensión (1 cm x 2,6 cm) protruyendo hacia la luz vesical (Figura 20). Descartando la presencia de urolitos en el sedimento de la vejiga, uretra y riñones, que a su vez estos últimos se observaron ecográficamente compatible con la edad del paciente y sin alteraciones en la pelvis renal que sugieran alteración en el flujo de orina. La sospecha de un proceso patológico prostático fue descartada por esta técnica ya que la misma se encontró en las dimensiones habituales para la edad y tamaño del paciente, así como una ecogenicidad normal.

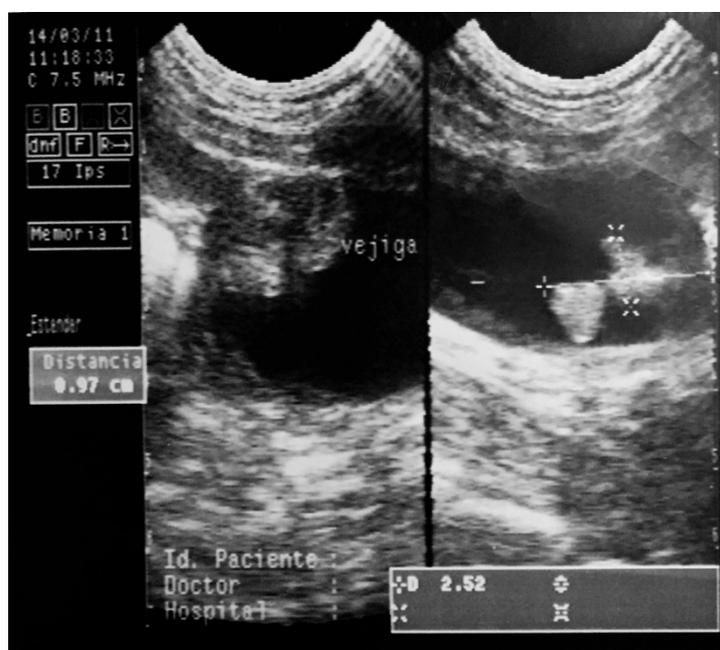


Figura 20: Imagen ecográfica de la vejiga urinaria del caso clínico en donde se observa en dorsal una formación irregular ecogénica adherida a la pared.

El diagnóstico presuntivo que se planteó en este paciente fue de masa en la pared vesical compatible con pólipo vesical. El hemograma completo para confirmar o

descartar la existencia de un proceso infeccioso en la vejiga urinaria no fue realizado ya que el análisis de orina no encontró argumentos para un proceso inflamatoria, así como otras alteraciones, tampoco el examen clínico general encontró evidencias que pudiera sugerir alteraciones hemostáticas como causante de la hematuria así como el interrogatorio en busca de otras causas, lo mismo para el estudio de imagen que descartó la presencia de litiasis renal, vesical y uretral así como alteraciones prostáticas que pudieran ser causa de la hematuria.

Diagnóstico:

A los 60 días se le realiza cistectomía parcial con la finalidad terapéutica y diagnóstico definitivo.

El informe preliminar médico quirúrgico describe la extracción de dos formaciones de aspecto papilar o polipoide en el saco de la vejiga, de tamaño (3,0 cm x 0,5 cm x 0,3 cm) de consistencia firme y color rojo a marrón, otra de (0,5 cm X 0,5 cm por 0,3 cm) de igual característica que la primera que luego son confeccionadas para remisión y revisión histopatológica.

Descripción Histopatología a cargo de la Dra. Déborah Cesar (Médico Veterinario Patóloga): La histopatología a nivel de la mucosa se observa una neoformación no encapsulada, no bien delimitada constituida por un crecimiento de tipo papilar de células redondas a ovaladas, grandes con moderada a abundante citoplasma eosinófilo que presenta los bordes bien nítidos. Algunas de estas células presentan el citoplasma vacuolado. El núcleo es grande redondo a oval. Se observa de 1 a 2 mitosis por campo. Esta proliferación celular esta solo presente a nivel de la mucosa manteniéndose intacta la membrana basal. La submucosa presenta una moderada hemorragia difusa.

El resultado histopatológico fue consistente en sus descripciones y el diagnóstico confirma que las masas corresponden a Carcinoma de células transicionales, agregando que no se involucra o infiltra en las capas profundas de este órgano en estudio.

Tratamiento:

En este caso se plantea de la siguiente manera:

Primero se realiza una cistectomía con finalidad diagnóstica y terapéutica.

Luego se plantea continuar con quimioterapia adyuvante Clorambucilo 4 mg / m² una vez por semana hasta completar cuatro sesiones.

Controles:

Se realizan de forma periódica hasta el año 2016 evaluaciones sanguíneas para los niveles de creatinina y urea, en el cual ningún resultado detectó cuantificaciones que estuvieran fuera de los límites establecidos para esta especie.

Los hemogramas completos no fueron realizados de manera periódica para este caso. Un resultado con 60 días posterior a la cistectomía parcial encontró aumento

en el recuento leucocitario, específicamente el 82% correspondió al aumento del recuento de neutrófilos de un total de 16,2 mil / mm³. Este estudio se reitera nuevamente con resultados dentro de los valores normales.

Los controles ecográficos posquirúrgicos se realizan de manera semestral hasta el año 2015.

En el primer control el informe indicó con respecto a la vejiga urinaria y en fondo de saco aumento en espesor de 1cm, sugiriendo en dicho informe proceso en reparación (Figura 21).



Figura 21: Imagen ecográfica vesical de control luego de la cistectomía.

En el siguiente control (150 días posterior a la cirugía) se informa con respecto a la vejiga urinaria, formaciones sólidas en pared dorsal de dimensiones (0,7 cm x 2,0 cm) y en proyección hacia la luz, en este estudio no se observaron linfonodos con procesos anormales (Figura 22). Lo cual sugiere recurrencia del tumor.



Figura 22: Imagen ecográfica vesical que muestra formaciones irregulares ecogénicas en la pared dorsal.

Reintervención:

A los 210 días se realiza una segunda cistectomía en la cual se extrae las formaciones previamente informadas por ecográfico de la de vejiga urinaria. Las muestras son etiquetadas nuevamente y acondicionadas para evaluación anatomopatológica.

En esta oportunidad fueron 5 piezas de dimensiones (1,0 cm x 1.0 cm x 0,4 cm) todas de superficie irregular, de consistencia firme y color amarronado.

La descripción histopatológica fue: Tres de las muestras presentan mucosa y submucosa y dos de ellas presentan además las capas musculares. Se distinguen en dos de las muestras un crecimiento papilar de células redondas a ovale, grandes con moderada a abundante citoplasma eosinófilo que presenta los bordes bien nítidos. Algunas de estas células presentan el citoplasma vacuolado. El núcleo es grande redondo a oval. Estas células presentan la basal de la mucosa no infiltrando a las demás capas. La submucosa presenta una moderada hemorragia difusa y una leve a moderado aumento de tejido conjuntivo laxo. También se observa algunos macrófagos con pigmento amarronado. En las otras muestras se ve de 1 a 2 capas de células epiteliales en la mucosa.

El resultado obtenido por la anatomopatóloga fue de carcinoma de células transicionales, en este caso no encontró indicios de infiltración de las capas más profundas de dicho órgano.

Continuación del Tratamiento:

En el control ecográfico de la vejiga urinaria se informó una imagen de regeneración en tejido sin presencia de masas y sin reactividad de linfonodos (figura 23).



Figura 23: Imagen ecográfica que muestra pared dorsal engrosada e irregular.

A los 90 días de la segunda cistectomía el informe ecográfico de control observa formaciones en la pared dorsal de la vejiga (Figura 24), presumiendo una nueva progresión tumoral.

Para esta nueva recurrencia se propone un nuevo tratamiento indicando el uso de Firacoxib (Previcox[™] 57 mg) a dosis de 3 mg/kg por día.

En los siguientes 36 meses los controles ecográficos realizados no observaron cambios marcados en relación a los informes anteriores y no se observó clínicamente signos que sugieran intolerancia medicamentosa.



Figura 24: Imagen ecográfica que muestra dos formaciones ecogénicas en pared dorsal de vejiga urinaria

El último informe ecográfico de control (figura 25) realizado a 36 meses de iniciado el tratamiento con Firacoxib no mostro cambios relevantes

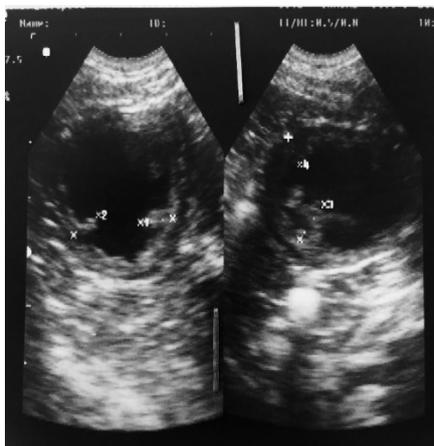


Figura 25: Imagen ecográfica que muestra tres formaciones ecogénicas en la pared vesical.

Tabla 3: Resume cronológico del caso clínico desde el día 1 (Diagnostico) hasta el día 1440 en el que se realizó el ultimo control.

Periodo tiempo (días).	Diagnostico CCT.	Recurrencia CCT.	Tratamiento quirúrgico.	Tratamiento Quimioterápico.	Tratamiento farmacológico.	Control ecográfico
1	X					Figura 20.
60			Cistectomía	X		
210		X	Cistectomía			Figura 22.
300		X			X	Figura 24.
1440					X	Figura 25.

La finalización de nuestro caso clínico es cuando los propietarios dejan de asistir a los controles por causas que desconocemos.

DISCUSIÓN

El caso clínico presentado para este trabajo de tesis fue el de un Cocker Saphish macho que al momento de la consulta médica tenía 6 años, el cual se presentó por episodios de hematuria. No constatándose alteraciones en los parámetros (Temperatura rectal, frecuencia cardiaca, tiempo de llenado capilar y pulso) así como en el estudio de serológico. En nuestro caso no tuvimos la posibilidad al momento del diagnóstico de disponer de información de un hemograma completo, en cambio sí se realizó un estudio rápido del sedimento de orina, el cual confirma la sospecha de hematuria. Esto no difiere de lo publicado por Caywood & Col, 1980 el cual establece a la hematuria como el signo clínico principal de presentación para CCT canino, además de otros signos clínicos como el tenesmo, polaquiuria, estranguria en casos más graves y cojera o claudicación en los estadios en cuales hay metástasis a distancia, pero en nuestro caso estos otros signos clínicos no se manifestaron.

La edad de nuestro paciente no coincide exactamente con la bibliografía que indica que el CCT es más frecuente en animales de edad avanzada, comprendidos entre 9 a 11 años (Knapp & Col, 2014), pero al momento del diagnóstico tenía 6 años.

El estudio ultrasonográfico de la vejiga urinaria demostró la existencia de una masa compatible con pólipo vesical. Posteriormente y a través de la cistectomía parcial dicha masa es extraída y enviada a estudio anatomopatológico. Determinando que la muestra corresponde a un CCT y el mismo no presenta infiltraciones a las capas más profundas.

Los diferentes métodos imagenológicos disponibles como la ultrasonografía abdominal y la cistografía tienen una alta sensibilidad para evidenciar masas dentro de la vejiga urinaria, pero no pueden ser capaces de determinar qué tipo de tumor es. Para el diagnóstico definitivo de CCT es necesario un estudio histopatológico que realmente lo confirme, lo cual concuerda con lo mencionado por (Park and Wrigley 2000).

El estudio ultrasonográfico nos permitió evaluar linfonodos regionales, los cuales se visualizaron de forma normal. También se descartó en la próstata y la uretra proximal alteraciones.

Es sabido que el adenocarcinoma prostático puede hacer metástasis en el urotelio vesical (Meuten & Meuten, 2017) pero en nuestro caso esto quedó descartado.

No se contó con información del estado del parénquima pulmonar por medio de la radiografía simple, por lo tanto, la metástasis a este nivel no se pudo descartar. Según un estudio realizado por Valli & Col, 1995 encuentra que el parénquima pulmonar y los ganglios regionales son los sitios de mayor actividad metastásica para el CCT.

Si utilizamos la clasificación de la OMS para TNM (Knapp 2000), en nuestro caso el estadio clínico del carcinoma urotelial podría quedar definido en, **T1** (Tumor papilar superficial), **N0** (No afecta ganglios regionales), **M0** (Sin evidencia de metástasis).

Basándonos en un reporte de (Knaap & Col, 2014) que usa los criterios de la OMS para la estadificación, dice que el 78% se presentan como (T2) y el 20% como (T3),

al compararlo con nuestro estadio al momento del diagnóstico veremos que no estamos dentro del grupo de los más frecuentes.

El grado tumoral según Mueten y Mueten 2017, es otra característica importante para el pronóstico de esta enfermedad. Si utilizamos los criterios que fueron informados por la anatomopatóloga podríamos en nuestro caso inducir que es un carcinoma urotelial de bajo grado.

El CCT se presenta frecuentemente en la zona del trigono vesical, por lo tanto, la resección no es posible en estos casos, además de generar alteraciones en los uréteres y en la micción, lo cual determina intervenciones urgentes para restablecer el flujo de orina (Weisse & Col, 2006).

En nuestro paciente las masas informadas se localizaron en zonas distales del trigono vesical. Esto permitió que se pudiera optar por el tratamiento quirúrgico (cistectomía parcial) sin la necesidad de realizar otras maniobras previas compensatorias.

El tratamiento se inició a los 60 días luego de que las imágenes ecográficas informaran la presencia de formaciones (1 cm x 2,6 cm) protruyendo hacia la luz vesical (Figura 20). Realizándose una cistectomía parcial como opción terapéutica pero también para el diagnóstico definitivo, ya que la situación clínica era propicia. La cistectomía como método de biopsia es una de las opciones con alta sensibilidad en comparación con los demás métodos (Knapp & McMillan 2013). Los riesgos de siembra y recurrencia que se han documentado para esta enfermedad (Anderson & Col, 1989), cuando se utiliza la cistectomía como método de biopsia son menores en comparación con la aspiración con aguja fina (AAF). Además, esta técnica permite una mejor visualización de las masas a extraer sin correr el riesgo de recurrencia o metástasis regional (Stone & Col, 1996).

La quimioterapia que se usó como adyuvante para la cirugía en 4 sesiones fue con Clorambucilo (Leukeran®) a dosis de 4 mg / m². Este antineoplásico es utilizado en los caninos y para el tratamiento del CCT ha tenido buenas respuestas como tratamiento metronómico (Schrempp & Col, 2013). Pero para este caso no se utilizó en esa modalidad terapéutica.

Los controles para la evaluación de respuesta fueron realizados periódicamente (cada 6 meses) utilizando el estudio ultrasonográfico (ecografía abdominal), el cual pudo identificar cambios en la pared vesical y signos ecográficos de recurrencia. También se pudo monitorear reactividad de linfonodos, alteraciones prostáticas y uretrales sugerentes de cambios metastásicos.

A los 150 días del tratamiento se confirma por ecografía abdominal recurrencia tumoral (Figura 22). El cual determina una nueva reintervención quirúrgica (cistectomía parcial) y una nueva confirmación diagnóstica histopatológica de CCT. En esta instancia utilizando únicamente el tratamiento quirúrgico se logró un periodo sin progresión tumoral de 90 días.

Debido a las recurrencias observadas y a la disponibilidad reciente en el mercado de Firocoxib con beneficio para el tratamiento del CCT canino, hacen que este fármaco a dosis de 3 mg/kg por día sea utilizado y monitoreado.

El Fircocixib un inhibidor selectivo (COX-2) que tiene actividad antitumoral para el carcinoma urotelial canino (Knaap and McMillan 2013) al usarse como agente único ha obtenido tasas de remisión de un 20% para (PR) y un 33% de (SD) (Knapp & Col, 2013). Nuestro caso obtuvo respuestas de remisión parcial y se pudo estabilizar la progresión durante un tiempo de 1140 días, el cual culmina cuando se termina el seguimiento del paciente.

Si lo comparamos con otro inhibidor (COX-2) el Deracoxib que obtuvo una sobrevida máxima de 749 días según Knapp & McMillan 2013 como adyuvante para la cistectomía, vemos que nuestro resultado es superior.

El tratamiento con fircocixib fue monitoreado durante ese periodo en respuestas a signos de toxicidad medicamentosa, ya que según Knapp & McMillan 2013 La toxicidad gastrointestinal reportada en algunos estudios fue del 20% y un 4% de efecto secundario a nivel renal, pero esto en nuestro caso no se presentó, por lo que se pudo continuar hasta finalizar el seguimiento y solo fue suspendido una semana previo a los controles semestrales.

CONCLUSIÓN

Para el correcto diagnóstico de CCT es necesario el estudio histopatológico, ya que los métodos de imagen indicados no son capaces de diferenciar entre los diferentes tipos de tumores, pero ambos estudios se complementan y dan la información necesaria para la prognosis del paciente.

El estudio ecográfico abdominal nos permitió hacer un monitoreo de la progresión, recurrencia y estabilidad de la masa en la vejiga en respuesta a los tratamientos que se le implementaron en el transcurso de la enfermedad.

El tumor identificado distante al trígono vesical permitió que la cistectomía parcial fuera efectiva para la exéresis completa y como método de biopsia para el diagnóstico definitivo de CCT. Según la bibliográfica consultada este tumor tiene la capacidad de sembrar otros focos tumorales en su manipulación, pero en este caso no encontramos indicios de metástasis regional luego del tratamiento, así como progresión a otras zonas de la vejiga urinaria.

El tiempo de sobrevida conseguido de 1440 días para este paciente podría estar explicado por varias razones.

La que consideramos de mayor importancia está relacionada a que fue posible realizar un diagnóstico prematuro, el cual es confirmado por histopatología en un estadio clínico (T1; N0; M0;), con ausencia de infiltraciones a capas más profundas y posiblemente de bajo grado. Esto último concuerda en que los estadios T más bajos están asocian a diagnósticos más prematuros.

La metástasis regional o distante y la reactividad de ganglios regionales no fueron observados, los estadios M0 y N0 pueden evolucionar a M1, M2 y N1, N2, pero la ausencia de infiltración vascular podría explicar que esto no ocurrió.

No tuvimos la posibilidad de disponer de un estudio radiográfico del parénquima pulmonar y de necropsia en busca de estos focos metastásicos, pero creemos que la progresión del tumor se mantuvo estable ya que los informes ecográficos no observaron linfonodos regionales reactivos.

En nuestro caso observamos que en el transcurso del seguimiento pudimos constatar dos episodios de recurrencia tumoral, una a los 150 días cuando se usó cirugía con adyuvante quimioterápico, otra a los 90 días cuando se usó cirugía únicamente y un periodo de estabilización tumoral de 1140 día cuando se usó únicamente Firacoxib a dosis de 3 mg / kg día.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Allen, D. K.; Waters, D. J.; Knapp, D. W.; Kuczek, T. (1996) High Urine Concentrations of Basic Fibroblast Growth Factor in Dogs with Bladder Cancer. *J Vet Intern Med*; 10:231-234.
- 2.Anderson, W. I.; Dunham, B. M.; King, J. M.; Scott, D. W. (1989) Presumptive subcutaneous surgical transplantation of a urinary bladder transitional cell carcinoma in a dog. *Cornell Vet* 79:263-266.
- 3.Arnold, E.J.; Childress, M.O.; Fourez, L.M.; Tan, K.M.; Stewart, J.C.; Bonney, P.L.; Knapp, D.W. (2011) Clinical Trial of Vinblastine in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med*; 25:1385-1390.
- 4.Brearley, M. S.; Cooper, J. E. (1987) The diagnosis of bladder disease in dogs by cystoscopy. *J Small Anim Pract* 28: 75-78.
- 5.Budreckis, D. M.; Byrne, B.A.; Pollard, R.E.; Rebhun, R.B.; Rodriguez Jr, C.O.; Skorupski, K.A. (2015) Bacterial Urinary Tract Infections Associated with Transitional Cell Carcinoma in Dogs. *J Vet Intern Med*; 29:828–833.
- 6.Caywood, D. D.; Osborne, C. A.; Johnston, G. R. (1980) Neoplasms of The Canine and Feline Urinary Tracts. En: Kirk, R. W. *Current Veterinary Therapy VII Small Animal Practice*. Toronto, Ed. Saunders, pp. 1203-1212.
- 7.Charney, S. C.; Bergman P. J.; Hohenhaus, E; McKnight, J. A. (2003) Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc* 222:1388-1393.
- 8.Childress, M. O; Adams, L. G; Ramos-Vara, J. A.; Freeman, L. J.; He, S; Constable, P. D.; Knapp, D. W. (2011) Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003–2008). *J Am Vet Med Assoc* 239:350-356.
- 9.Couto, C. G. (1990) Management of Complication of Cancer Chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:1037-1053.
- 10.Elgue, V.; Piaggio, J.; Amaral, C.; Pessina, P. (2012) Factores asociados a la presentación del tipo de cáncer en caninos atendidos en el Hospital de la facultad de Veterinaria de Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*; 48:25-30.
- 11.Forresters, S. D. (2004) Diagnostic approach to hematuria in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34:849-866

- 12.Fulkerson, C. M.; Knapp D. W. (2015) Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *Vet J* 205:217-225.
- 13.Geneser, F. (2000) Epitelio. En: Geneser, F. *Histología*. 3ª Ed. Buenos Aires, Panamericana, pp.160-176.
- 14.Glickman, L. T.; Schofer, F. S.; Mckee, L. J.; Reif, J. S.; Goldshmidt, M. H. (2015) Epidemiologic study of insecticide exposure, obesity and risk of bladder cancer in household dogs. *J Toxicol Environ Health* 28:407-414.
- 15.Glickman, L. T; Raghavan, M; Knapp, D. W.; Bonney, P. L.; Dawson, M. H. (2004). Herbicida exposure and risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 224:1290-1297.
- 16.Helfand, S. C.; Hamilton, T. A.; Hungerford, L. L. (1994) Comparison of three treatments for transitional cell carcinoma of the bladder in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:270-275
- 17.Henry, C. J. (2003) Management of transitional cell carcinoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33:597-613.
- 18.Henry, C. J.; McCaw, D. L.; Turnquist, S. E.; Tyler, J. W.; Bravo, L.; Sheafor, S.; Straw, R. C.; Dernell, W. S.; Madewell, B. R.; Jorgensen, L.; Scott, M. A.; Higginbotham, M. L.; Chun, R.(2003). Clinical Evaluation of Mitoxantrone and Piroxicam in a Canine Model of Human Invasive Urinary Bladder Carcinoma: *Clin Cancer Res* 9:906–911.
- 19.Knapp, D. W. Urinary Bladder Cancer Research. Disponible en: www.purdue.edu/vet/pcop/urinary-bladder-cancer-research.php Fecha de consulta 21 de julio 2019.
- 20.Knapp, D. W.; Glickman, N. W.; Nicola, D. B.; Bonney, P. L.; Lin, T. L.; Glickman, L. T. (2000) Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cáncer. *Urol Oncol* 5:47-59.
- 21.Knapp, D.W.; Henry, C.J.; Widmer, W.R.; Tan, K.M.; Moore, G.E.; Ramos-Vara, J.A.; Lucroy, M.D.; Greenberg, C.B.; Greene, S.N.; Abbo, A.H.; Hanson, P.D.; Alva, R.; Bonney, P.L. (2013) Randomized Trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin/Firocoxib in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *J Vet Intern Med* 27:126–133.
- 22.Knapp D. W.; McMillan S. K. (2013). Tumors of the Urinary System. En: Withrow, S. J.; Vail, D. M.; Page, R. L. *Small Animal Clinical Oncology*. 5a ed, Iowa Elsevier pp. 573-574.
- 23.Knapp, D. W.; Ramos-Vara, J. A.; Moore, G. E.; Dhawan, D.; Bonney, P. L.; Young, K. E. (2014) Urinary Bladder Cancer in Dogs, a Naturally Occurring Model for Cancer Biology and Drug Development. *ILAR Journal* 55:100-118.

24. Knapp, D. W.; Richardson, R. C.; Chan, T. C.K.; Bottoms, G. D.; Widmer, W. R.; DeNicola, D. B.; Teclaw, R.; Bonney, P. L.; Kuczek, T. (1994) Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 8:273-278.
25. Lage, A. L.; Gillet, N. A.; Gerlach, R. F.; Allred, E. N. (1989) The prevalence and distribution of proliferative a metaplastic change in normal appearing canine bladder. *J Urol* 141:993-997.
26. Messer, J. S.; Chew, D. S.; McLoughlin, M. (2005) Cystoscopy: Techniques and Clinical Applications. *Clin Tech Small Anim Pract* 20:52-64.
27. Meuten, D. J.; Meuten, T. L. K. (2017) Tumors of the Urinary System. En: Meuten, D. J. *Tumors in The Domestic Animals*. 5a, Iowa ed. Wiley pp. 632-639.
28. Mutsaers, A. J.; Widmer, W. R.; Knapp, D. W. (2003) Canine Transitional Cell Carcinoma. *J Vet inter Med* 17:136-144.
29. Naughton, J. F.; Widmer, W. R.; Constable, P. D.; Knapp, D. W. (2012) Accuracy of three-dimensional and two- dimensional ultrasonography for measurement of tumor volume in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Vet Res* 73:1919-1924.
30. Norris A. M.; Laing, E.J.; Valli, V.E. (1992) Canine bladder and urethral tumors: A retrospective study of 115 cases. (1980-1985). *J Vet Intern Med* 6:145-153.
31. Nyland, T.C.; Matton, J. S.; Herrgesell, E. J.; Wisner, E. (2016) Tracto Urinario. En: Matton, J. S.; Nyland, T. C. *Diagnóstico ecográfico en pequeños animales: 3a ed.* Buenos Aires. Multimedica, pp.166-201.
32. Owen, L. N. (1980) TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. World Health Organization Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68618?locale-attribute=pt&> Fecha de consulta: 11 octubre 2019.
33. Pamukcu, A. M. (1974) Tumors of the urinary bladder. *Bull World Health Organ* 50:43-52.
34. Park, R. D.; Wrigley, R. H. (2009) La vejiga urinaria. En: Thrall, D. E. *Diagnóstico Radiológico Veterinario*. 5ta, Buenos Aires. Ed. Inter-Medica, pp.729-744.
35. Patrick, D. J.; Fitzgerald, S. D.; Davis, C. J.; Kiupel, M. (2006) Classification of Canine Urinary Bladder Urothelial Tumors Based on Word Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification. *J Comp Pathol* 135:190-199.
36. Philips, F. S.; Sternberg, S. S.; Cronin, A. P.; Vidal, P. M. (1961). Cyclophosphamide and Urinary Bladder Toxicity. *Cancer Res* 21:1577-1589.
37. Poirier, V. J.; Forrest, L. J.; Adams, W. M.; Vail, D. M. (2004) Piroxicam, Mitoxantrone, and Coarse Fraction Radiotherapy for the Treatment of Transitional

Cell Carcinoma of the Bladder in 10 Dogs: A Pilot Study. *J Am Anim Hosp Assoc* 40:131–136.

38.Raghavan, M.; Knapp, M. D.; Bonney, P. L.; Dawson, M. H.; Glickman, L. T. (2005) Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 227:94-100.

39. Van Rhijn, B. W. G.; Van der Poel; Van der Kwast, T. H. (2009) Cytology and Urinary Markers for the Diagnosis of Bladder Cancer. *European Urology Supplements* 8:536–541.

40.Ramos-Vara, J. A.; Miller, M. A.; Boucher, M.; Roudabush, A.; Johnson, G. C. (2003) Immunohistochemical Detection of Uroplakin III, Cytokeratin 7, and Cytokeratin 20 in Canine Urothelial Tumors. *Vet Pathol* 40:52-62.

41.Rankin, W. V.; Henry, C. J.; Turnquist, S. E.; Turk, J. R.; Beissenherz, M. E.; Tyler, J. W.; Rucker, E. B.; Knapp, D. W.; Rodriguez, C. O.; Green, J. A. (2008) Identification of survivin, an inhibitor of apoptosis, in canine urinary bladder transitional cell carcinoma. *Vet Comp Oncol* 6:141-150.

42.Rippy, S. B.; Gardner, H. L.; Nguyen, S. M.; Warry, E. E.; Portela, R. A.; Drost, W. T.; Hostnik, E. T.; Green, E. M.; Chew, D. J., Peng, J.; London, C. A. (2016) A pilot study of toceranib/vinblastine therapy for canine transitional cell carcinoma. *BMC Vet Res* 12:257.

43.Schrempp, D. R.; Childress, M. O.; Stewart, J. C.; Leach, T. N.; Tan, K. M.; Abbo, A. H.; De Gortari, A. E.; Bonney, P. L.; Knapp, D. W. (2013). Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*. 242:1534–1538.

44.Shapiro W.; Kitchell, B. E.; Fossum, T. W. (1988) Cisplatin for treatment of transitional cell and squamous cell carcinomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 193:1530-1533

45.Stone, E. A.; George, T. F.; Gilson, S. D.; Page, R. L. (1996) Partial cystectomy for urinary bladder neoplasia: surgical technique and outcome in 11 dogs. *J Small Anim Pract* 37:480-485.

46.Sutherland-Smith, J.; Penninck, D. (2015) Bladder and Urethra. En: Pennick, D.; d'Anjou, M. A. *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. 2a ed. Iowa, Wiley, pp. 363-385.

47.Valli, V.E.; Norris, A.; Jacobs, R. M.; Laing, E.; Withrow, S.; Macy, D.; Tomlinson, J.; McCaw, J.; Ogilvie, G. K.; Pidgeon, (1995) Pathology of Canine Bladder and Urethral Cancer and Correlation with Tumour Progression and Survival: *J Comp Pathol* 113:113-130.

48.Vignoli, M.; Rossi, F.; Chierici, C.; Terragni, R.; De Lorenzi, D.; Stanga, M.; Olivero, D. (2007) Needle tract implantation after fine needle aspiration biopsy

(FNAB) of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and adenocarcinoma of the lung. *Schweiz Arch Tierheilkd* 149:314-318.

49. Weisse, C.; Berent, A.; Todd, K.; Clifford, C.; Solomon, J. (2006) Evaluation of palliative stenting for management of malignant urethral obstructions in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229:226-234.