

CARCINOMA UROTELIAL MICROPAPILAR DE VEJIGA: EVOLUCIÓN DE 6 PACIENTES SIN CISTECTOMÍA

EDUARDO E. ALONSO,^{(1)*} MÓNICA FODOR,⁽¹⁾ RODOLFO BÉRTOLI,⁽²⁾ FLORENCIA PARRI,⁽³⁾ MANUEL TRAVERSO,⁽⁴⁾ LEONARDO GALMARINI,⁽⁵⁾ OSCAR ABUD⁽⁶⁾

1) Instituto de Anatomía Patológica (Rosario),

2) Laboratorio de Patología "Dr. Bértoli" (Santa Fe),

3) Servicio de Patología del Hospital Cullen (Santa Fe);

4) Servicio de Urología del Sanatorio Firmat (Firmat),

5) Centro de Urología Casilda (Casilda),

6) Servicio de Urología del Sanatorio Mayo (Santa Fe).

Resumen

El carcinoma urotelial micropapilar (CUMP) de la vejiga es una variante poco usual, que posee patrones morfológicos y evolutivos distintivos, pero que resulta una entidad poco conocida, la que según diferentes autores debería ser tratada con cistectomía radical. Se presentan 6 pacientes con CUMP originados en la vejiga, todos de sexo masculino, cuyo motivo de consulta fue hematuria, con promedio de edad de 72 años, los que por diferentes motivos se negaron a una cistectomía radical y que fueron tratados con BCG, radio y/o quimioterapia. Todos los tumores invadían la capa muscular y en su mayoría se encontraban asociados a carcinomas uroteliales convencionales o a variantes del mismo, todos de alto grado de agresividad. Dos de nuestros pacientes fallecieron a los 6 y 9 meses del diagnóstico, mientras que el resto presentó recidivas reiteradas. Sólo uno de ellos, con tumor de pequeño tamaño, se encuentra libre de enfermedad, luego de 2 años de seguimiento. Conclusión: en los pacientes estudiados en el presente trabajo, el CUMP mostró ser una neoplasia de alta agresividad, que tiene una importante capacidad invasiva y que independientemente del estadio tumoral, el tamaño que alcanza la neoplasia es un importante factor de pronóstico.

Palabras claves: carcinoma urotelial; carcinoma micropapilar; variantes del cáncer de vejiga

MICROPAPILLARY UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER: EVOLUTION OF 6 PATIENTS WITHOUT CYSTECTOMY

Summary

Micropapillary carcinoma is an uncommon variant of urothelial carcinoma. It's a recently described entity which and has its own distinctive morphologic appearance and evolution. Here we report six male patients with micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder in patients of age 72 (average), who presented hematuria. They rejected radical cystectomy and were treated with BCG, radio- or chemotherapy. Five of the tumors showed a high grade transitional cell component and all of them invaded muscle. Two of the patients died in 6 and 9 months after the diagnosis was done. Three patients presented multiple relapses and the remaining is healthy after two years in follow-up. Micropapillary urothelial carcinoma has a highly aggressive behavior; regardless of stage, the size of the lesion may be an important prognostic factor.

Key words: urothelial carcinoma; micropapillary carcinoma; urinary bladder cancer variants

INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial posee diferentes variantes de la forma convencional y cada una de ellas tiene caracteres morfológicos y evolutivos que le son propios.

El carcinoma urotelial micropapilar (CUMP) es una de ellas. Fue descrita por primera vez por Amin y col.¹ quienes mencionaron que esta neoplasia de alta agresividad muestra una histología muy similar a la del carcinoma seroso papilar del ovario; ayuda al diagnóstico el hecho de que el CUMP se presenta de forma habitual en hombres.

Nuestra intención es presentar 6 pacientes con esta infrecuente variante de neoplasia urotelial, los que rechazaron una cirugía radical, optando por otros tratamientos aceptados para los tumores vesicales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 6 pacientes, todos ellos de sexo masculino, con hematuria a consecuencia de neoplasias vesicales que fueron diagnosticadas como carcinomas uroteliales pertenecientes a la variante micropapilar.

Poseían un rango de edad entre 55 años y 84 años, con un promedio de 72 años.

La obtención del material biopsico fue por resección transuretral (RTU), obteniendo un volumen tumoral promedio de 4,96 cm de diámetro, el que varió entre 1,8 y 10 cm.

Cinco de los casos se encontraban asociados a carcinoma urotelial de alto grado convencional (Clasificación OMS-ISUP) y 2 de ellos eran mixtos; uno evidenciaba sectores con la variante en nidos y otro con la variante a células claras. Sólo uno de nuestros pacientes presentó un CUMP puro.

En las neoplasias combinadas se estableció la proporción del CUMP resultando éste entre el 20y el 60% (Tabla I).

RESULTADOS

De manera similar, las neoplasias presentaron una proliferación atípica la que estaba conformada por estructuras papilares delgadas, filiformes, con un eje conjuntivo-vascular pequeño o poco definido y que se encontraban rodeados por células con marcada anaplasia nuclear, con gruesos nucléolos y significativa alteración cromatínica. Los núcleos se hallaban circundados por amplios citoplasmas, intensamente acidófilos (Figuras 1 y 2).

Todas ellas poseían una actividad mitótica sumamente incrementada: entre 37 y 110 mitosis evaluadas en 10 campos microscópicos de mayor magnificación.

No se observaron cuerpos de psammoma en ninguno de los tumores estudiados.

En los 6 casos la invasión se extendió hasta la capa muscular, es decir que invadían al músculo detrusor, representando un estadio pT2 (UICC-AJCC).

Además, 2 de ellas tenían metástasis a distancia (pulmonares) al momento del diagnóstico.

De aquéllas en las que el porcentaje de CUMP fue superior al 50% los pacientes fallecieron a los 6 y 9 meses del diagnóstico (Tabla I). El resto de las neoplasias combinadas presentaron recidivas múltiples, mientras que el único caso en el que la neoplasia fue pura, y luego de un seguimiento de 2 años, no ha evidenciado nueva lesión. Probablemente el pequeño tamaño de la neoplasia tiene un importante valor en la falta de recidiva (Tabla II).

Tabla I. Edad, sexo, tamaño tumoral, estadio, asociación con otras variantes de carcinoma urotelial, % del CUMP en la RTU inicial y evolución de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad en años	Tamaño Tumoral	Se presentó asociado a:	Estadio	% CUMP	Evolución desde el diagnóstico
1	Masculino	78	3,5 cm	C.U.A.G.	pT2	55	Fallecido: 9 meses
2	Masculino	76	1,8 cm	PURO	pT2	100	24 meses: sin recidiva.
3	Masculino	73	5 cm	C.U.A.G.	pT2	60	Fallecido: 6 meses.
4	Masculino	68	3,5 cm	C.U.A.G.+ células claras	pT2	25	48 meses: recidivas múltiples.
5	Masculino	55	10 cm	C.U.A.G. + nidos	pT2	20	20 meses: recidivas múltiples.
6	Masculino	84	6 cm	C.U.A.G.	pT2	25	6 meses: primera recidiva.

C.U.A.G.: Carcinoma Urotelial de Alto Grado.

Los 6 pacientes recibieron tratamiento de BCG, radioterapia o quimioterapia, solos o con diferentes combinaciones. Todos ellos rechazaron la prostatocistectomía radical, que es la cirugía indicada para esta variante de carcinoma urotelial vesical.² Ninguno de nuestros pacientes se benefició con el tratamiento recibido, como se puede comprobar en la **Tabla III**.

DISCUSIÓN

El carcinoma micropapilar que afecta al urotelio (CUMP) fue descrito en 1994 como una variante independiente del carcinoma clásico o convencional, el que posee pronóstico ominoso.¹

Morfológicamente se asemeja al carcinoma papilar seroso del ovario y a otros carcinomas micropapilares que asientan en otros territorios.³

En la vejiga es de presentación poco frecuente: sólo representa entre el 0,6% y el 1% de todos los carcinomas que asientan en ella y posee una clara predilección por el sexo masculino (10:1); hecho que facilita el diagnóstico diferencial con la anteriormente mencionada neoplasia ovárica.^{4,5}

Por su parte, el carcinoma urotelial convencional de

alto grado también tiene presentación frecuente en el sexo masculino, con una relación 3:1.

Al momento del diagnóstico más del 95% de los pacientes se encuentran en estadio avanzado, con compromiso de la capa muscular propia, es decir del músculo detrusor, y suelen tener metástasis a distancia y en los ganglios linfáticos regionales. Las metástasis tienen idéntica imagen histológica a la del tumor primario, o sea que tienen aspecto micropapilar (**Figura 3**).⁶

El componente micropapilar, que le da el nombre a esta variedad de carcinoma del urotelio, puede aparecer en la biopsia como un pequeño sector de todo el tumor o constituyendo extensas áreas o incluso la totalidad de la neoplasia.

En un significativo número de casos suele estar presente un componente intraepitelial, mejor dicho intraurotelial (carcinoma *in situ* de la clasificación OMS/ISUP), que identifica su origen y el del tumor infiltrante asociado.

Es característico que el CUMP, en los sectores invasivos, muestre células tumorales que se agrupan conformando pequeños nidos o cúmulos, separadas por un halo claro del estroma, hecho que semeja permeación vascular linfática o hemática (**Figura 4**).

Tabla II. Tamaño tumoral resecado y evolución

Paciente	Tamaño Tumoral	Evolución desde el momento del diagnóstico
1	3,5 cm	Fallecido: 9 meses
2	1,8 cm	24 meses: sin recidiva.
3	5 cm	Fallecido: 6 meses.
4	3,5 cm	48 meses: recidivas múltiples.
5	10 cm	20 meses: recidivas múltiples.
6	6 cm	6 meses: primera recidiva.

Tabla III. Tratamiento recibido y evolución

Paciente	Tratamiento recibido	Evolución desde el diagnóstico
1	Quimioterapia endovesical	Fallecido: 9 meses
2	Quimioterapia endovesical	24 meses: sin recidiva.
3	Quimioterapia endovesical	Fallecido: 6 meses.
4	BCG y quimioterapia endovesical	48 meses: recidivas múltiples.
5	Quimioterapia endovesical y radioterapia externa	20 meses: recidivas múltiples.
6	BCG	6 meses: primera recidiva.

Tabla IV. Inmunohistoquímica del CUMP

Antígeno Epitelial de Membrana (E.M.A.)	+
Citoqueratina 7 (CK7)	+
Citoqueratina 20 (CK20)	+
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	+
Ber Ep 4	+
CA 125	+
MUC 1	+
P53	+

Figura 1

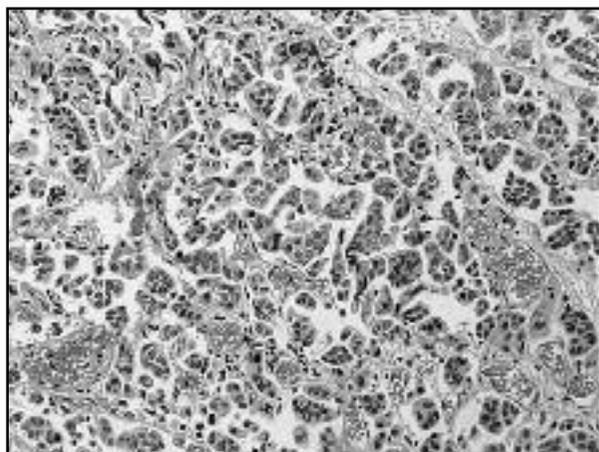


Figura 4

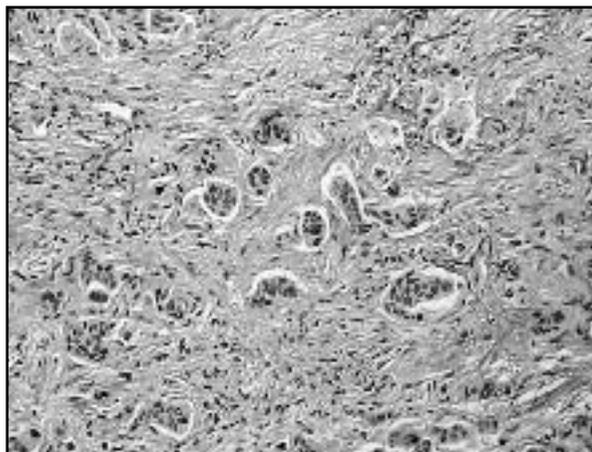


Figura 2

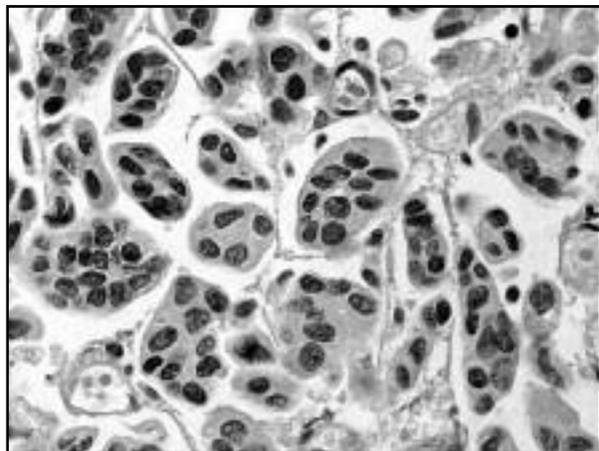


Figura 5

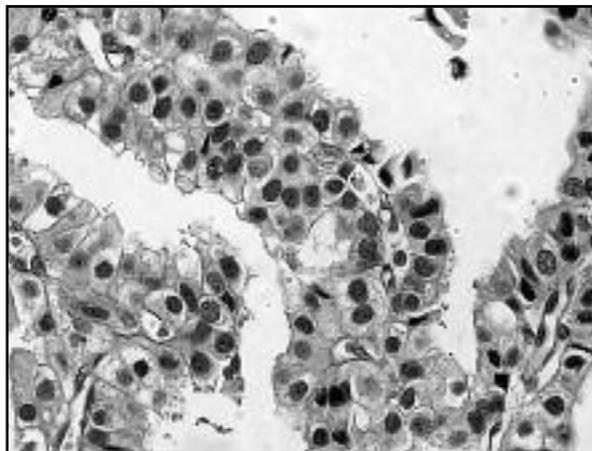


Figura 3

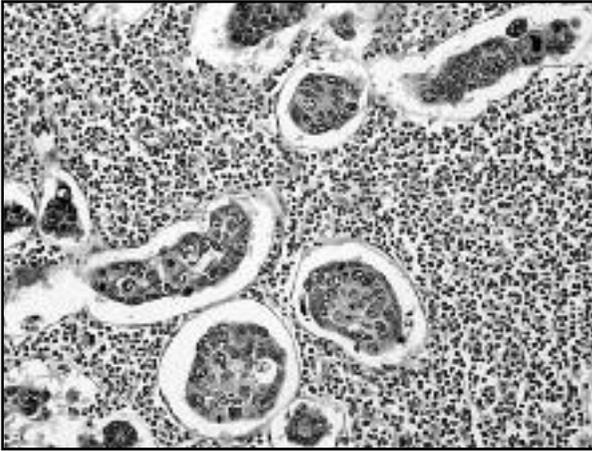


Figura 6

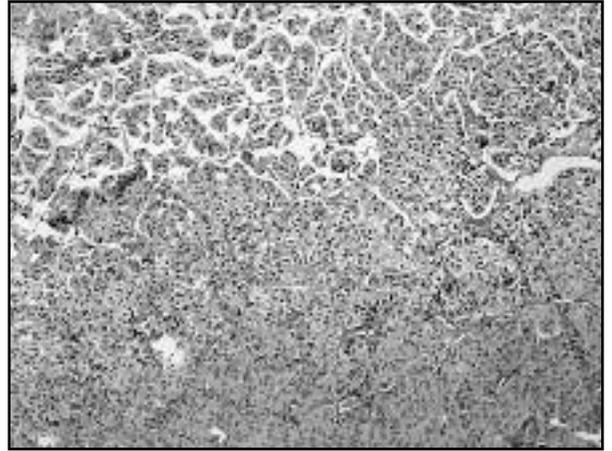


Figura 7

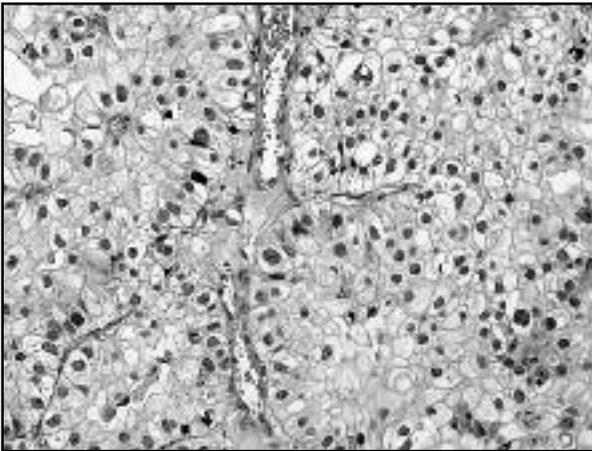


Figura 9

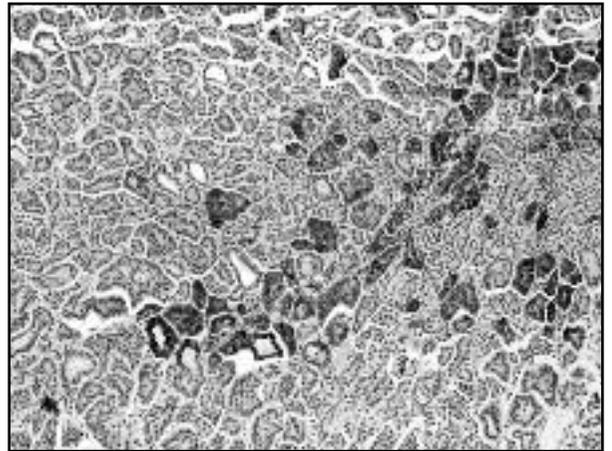


Figura 8

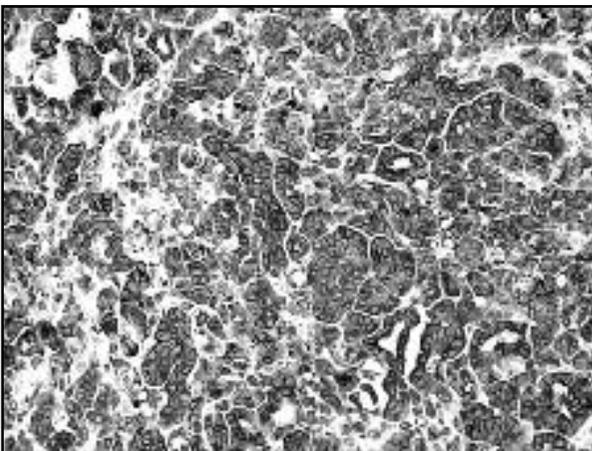
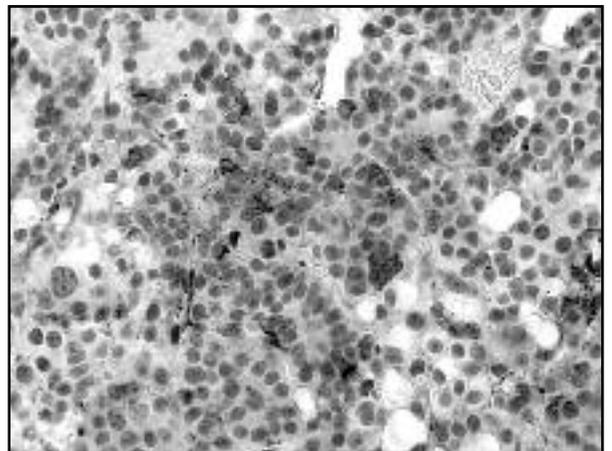


Figura 10



Este aspecto lacunar es un patrón morfológico diagnóstico para todos los carcinomas micropapilares, cualquiera sea el territorio que afecten, encontrándose siempre presente en las metástasis.

De todas maneras, debemos consignar que la invasión vascular hemática y/o linfática es un hecho habitual en el CUMP.

Las características nucleares, con importante anaplasia, gruesos nucléolos y con marcada alteración de la cromatina, junto a una actividad mitótica muy incrementada, son parámetros indicativos de la alta agresividad que posee este tumor (**Figura 5**).

Otro factor que colabora con la mencionada agresividad es la frecuente asociación o el hallarse combinado con un carcinoma urotelial clásico o con variantes que siempre son de alto grado, según la clasificación de la OMS/ISUP.² Ver la **Figura 6**.

Cinco de los pacientes del presente trabajo tenían asociación con carcinomas uroteliales convencionales de alto grado y dos de ellos con sectores correspondientes a las variantes en nidos y de células claras, ambas también con importante agresividad y pobre sobrevida (**Figura 7**).

Las características estructurales y citológicas del CUMP descriptas por diferentes autores^{2,7} se encontraron presentes en todos los casos de nuestra serie, salvo que, en la presente experiencia –y a diferencia de lo que se menciona para muchas de las neoplasias micropapilares–, no encontramos cuerpos de psammoma en el CUMP de la vejiga. Tampoco pudimos observar una significativa respuesta inflamatoria reactiva a la presencia del tumor.

La inmunohistoquímica reveló positividad para CK7, CK20 y para EMA. Esta expresión fue igual que para los carcinomas uroteliales convencionales.

Las tinciones fueron también positivas para Ber Ep4, Leu-M1, CEA y CA125, lo que nos estaría mostrando diversos grados de diferenciación glandular, sin llegar a configurar un adenocarcinoma (**Figuras 8-10**). Ver la **Tabla IV**.

Algo semejante ocurre con otros carcinomas uroteliales que muestran formación de glándulas o que poseen actividad secretora, como por ejemplo aquéllos con microquistes o con producción de mucina.^{8,9}

Se ha descrito positividad para p53 en la mayoría de los CUMP.¹⁰

En nuestros casos el Ki67 mostró marcado incremento en concordancia con el número de mitosis que poseían.

El CUMP se interpreta como una derivación celular más agresiva originada en células uroteliales atípicas, que poseen un mayor índice de ADN y una actividad mitótica importante o exagerada.¹¹⁻¹³

De nuestros casos, los 2 pacientes fallecidos presentaban un porcentaje importante (superior al 50%) de CUMP, mientras que aquél con tumor de pequeñas dimensiones –caso n° 2– se encuentra libre de enfermedad, luego de un seguimiento de 2 años.

El resto de los pacientes tuvo una evolución tórpi-da, con recidivas reiteradas (**Tabla I**).

Por ello insistimos en que existen razones importantes para la identificación del CUMP, debido a que es un tumor con alto grado de malignidad, por poseer una conducta sumamente agresiva, con pobre sobrevida desde el momento del diagnóstico y que suele ponerse de manifiesto siempre en un estadio avanzado, presentando además habitual compromiso vascular y diseminación metastásica ganglionar, abdomino-peritoneal y a distancia.

Como dato de interés y de acuerdo a nuestras observaciones, concluimos que la ominosa evolución del CUMP aparenta tener relación directa con el tamaño tumoral; posiblemente esto es independiente de otros factores de mal pronóstico, que la neoplasia también posee.

(Recibido: agosto de 2009.

Aceptado: septiembre de 2009)

REFERENCIAS

1. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, y col. *Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma*. Am J Surg Pathol 18:1224-32, 1994.
2. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, y col. *Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients*. Cancer 110:62-7, 2007.
3. Nassar H. *Carcinomas with micropapillary morphology: Clinical significance and current concepts*. Adv Anat Pathol 11:297-303, 2004.

4. Perez Montiel D, Ondrej H, Michal M, Suster S. *Micropapillary urotelial carcinoma of the upper urinary tract: Clinicopathologic study of five cases.* Am J Clin Pathol 126:86-92, 2006.
5. Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santiesteban FI, Mantilla-Morales A, y col. *Micropapillary carcinoma of the urothelial tract: A clinicopathologic study of 38 cases.* Ann Diagn Pathol 9:1-5, 2005.
6. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, y col. *Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: A highly aggressive variant.* J Urol 163:748-51, 2000.
7. Dhoulb RS, Abbes I, Mrad K, y col. *Micropapillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Report of two cases.* Pathologica 97:338-40, 2005.
8. Kuroda N, Tamura M, Ohara M, y col. *Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: An immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells.* Int J Urol 13:1015-18, 2006.
9. Samaratunga H, Khoo K. *Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathological and immunohistochemical study.* Histopathology 45:55-64, 2004.
10. Munakata S, Tahara H, Kijima K, y col. *Micropapillary urothelial carcinoma of the renal pelvis: Report of a case and review of the literature.* Med Sci Monit 13:47-52, 2007.
11. Charfi S, Moussa A, Njim L, y col. *Micropapillary bladder carcinoma.* Prog Urol 16:607-9, 2006.
12. Lopez J, Elorriaga K, Imaz I, y col. *Micropapillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder.* Histopathology 34:561-2, 1999.
13. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*, 2nd edition. Mosby/Elsevier; St. Louis, 2008.



TRABAJAMOS PARA DARLE CERTEZA A LOS PROFESIONALES DEL ARTE DE CURAR.

Es posible que hoy le preocupe su porvenir y el de su familia. Junto a nosotros, el futuro le tiene preparado muchos beneficios.

Por ejemplo, si tiene 40 años, con un aporte de \$ 300 mensuales ud. alcanzará \$ 254.840 (1) de fondos acumulados a los 65 años. O, si lo prefiere, una Renta Vitalicia Mensual ajustable de \$ 1.801 (2).

Para eso invertimos y nos involucramos en nuevos negocios. Relájese, el futuro puede ser un buen lugar donde vivir.

SEGURO DE RETIRO INDIVIDUAL

Consulte a Juan Carlos Cerro
A.P.S. Nal. 28050
Entre Bos 1525 P. No 3
Tel. 0341-449-8883
156-819753



SAN CRISTOBAL
SEGURO DE RETIRO S.A.
Siempre hay una vida por delante.

(1) Traslado a la casa del 8% anual. (2) A su vez versará también por la voluntariedad de la Dirección.