

Tumores Vesicales: Etiología, Histogénesis, Diagnóstico y Factores pronósticos

Autor Alberto Yagüe León

- Introducción
- Etiología
- Histogénesis
y Anatomía Patológica
- Historia
Natural
- Diagnóstico
- Diagnóstico
diferencial
- Clasificación
TNM
- Factores
pronósticos

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga supone el 8'8% de todos los tumores malignos en nuestra área sanitaria (Boletín Oncológico nº 10), es el quinto tumor maligno más común en los varones y el segundo tumor en frecuencia dentro del sistema urinario (después del cáncer de próstata). Su tendencia a la recidiva y progresión obligan a un seguimiento diagnóstico y terapéutico permanente.

La mayor parte son de estirpe epitelial, siendo el 90% uroteliales, el 6% epidermoides y el 2% adenocarcinomas. Se originan en el epitelio transicional y su localización más frecuente es la vesical (90%) aunque pueden aparecer a cualquier nivel del árbol urinario (5% en el tracto urinario superior y 1% en uretra).

Parecen estar implicados variados mecanismos inmunológicos y biológicos en el origen y crecimiento de los mismos, sin haber podido ser desvelados del todo. La incidencia máxima es al final de la sexta década (67-70 a.), siendo más

frecuente en varones (2,7 / 1). Aunque se está constatando un aumento gradual de la incidencia en países industrializados, la mortalidad se mantiene estable debido a que el aumento se hace a expensas de formas superficiales de tumor (con mejor pronóstico), diagnóstico precoz y optimización de los tratamientos (conocimiento de la respuesta biológica a citotóxicos e inmunomoduladores).

ETIOLOGÍA

Factores Ambientales

- Tabaco: Incremento del riesgo cuatro veces mayor que en los no fumadores. El efecto carcinógeno es producido por la presencia de nitrosaminas, 2-naftilamina y elevación de metabolitos del triptófono en la orina.

- Exposición a productos químicos: Relacionados con los tintes, anilinas, 2-naftilamina, bencidina, auramina, etc. La mayoría de los carcinógenos son aminas aromáticas, nitritos y nitratos presentes en la dieta. En algunas profesiones el contacto con estos productos es más frecuente: pintores, trabajadores del cuero, del automóvil, del metal, del caucho, peluqueros, etc.

- Abuso de analgésicos: El consumo elevado de fenacetina (con un período de latencia largo) u otros como acetaminofeno.

- Cistitis crónica: La presencia de catéteres vesicales, cálculos o infección crónica por *Schistosoma Haematobium*, aumentan el riesgo de carcinoma escamoso vesical.

- Irradiación pélvica: Sobre todo en mujeres tratadas con radioterapia por carcinoma de cérvix.

- Ciclofosfamida: Su metabolito llamado

acroleína produce ulceración, hemorragia y neovascularización del urotelio, que aumenta 9 veces el riesgo de desarrollar un cáncer vesical casi siempre infiltrante.

- Metabolitos del Triptófano: Sus niveles elevados en orina se asocia con cáncer vesical y alta tasa de recurrencia.

- Virus: El estudio de los grupos de genes: oncogenes, antioncogenes y genes moduladores ha puesto de manifiesto el papel portador de los oncogenes en el material genético viral.

Factores Endógenos

+ Edad: Casi el 50% de los casos se presentan entre los 60 y 70 años.

+ Predisposición genética: Aparece con más frecuencia en algunos antígenos HLA, como el A9, B5 y CW4.

En conjunto de desarrollo tumoral es multifásico con mecanismos de iniciación y promoción que ocurren de forma muy variable y no siempre bien definida.

HISTOGÉNESIS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biología e historia de la patología tumoral del urotelio hace suponer que las distintas formas de inicio, presentación clínica y evolución de los tumores vesicales, son consecuencia de distintas formas de enfermedad. Con mecanismos etiopatogénicos independientes y con características intrínsecas de las células tumorales distintas en cada tipo de tumor. A pesar de idéntica presentación inicial, algunos tumores tienen un comportamiento relativamente benigno y otros una agresividad que conduce a la enfermedad infiltrante y /o metastásica en breve espacio de tiempo.

El urotelio posee gran potencial evolutivo. Dependiendo de factores todavía no bien conocidos, sus alteraciones se expresan como un espectro de cambios morfológicos progresivos, que van desde la hiperplasia y displasia, al carcinoma intraepitelial (o in situ) y por último a los crecimientos neoplásicos.

Tipos de Lesiones.

- Hiperplasia:

Aumento del número de células en más de siete capas.

- Displasia o Atipia:

Irregularidades en la estratificación y en la morfología de las células individuales. Su severidad es variable, distinguiéndose displasias leves, moderadas y graves. No se presentan en vejigas normales, mientras que en pacientes con tumores vesicales puede llegar al 80%.

- CIS (carcinoma in situ):

Casi siempre es multifocal. Existiendo una relación directa entre el grado de diferenciación del tumor y la frecuencia con que se presenta. Hallado entre el 10-60% de los tumores superficiales de vejiga (el 60% de carcinomas estadio T1G3), con progresión a tumor infiltrante en el 50-80% de los casos.

Falta de maduración celular en todo el espesor del urotelio (núcleos grandes, hipercromáticos e irregulares), sin atravesar la membrana basal.

- Lesiones Exofíticas:

Incluimos las lesiones malignas del epitelio que ocupan la luz vesical. Para ser calificadas como malignas, deben presentar un cierto número de caracteres anaplásicos definidos por el Panel de Investigadores de los Tumores de Vejiga de la OMS y adoptada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC).

Mucosa vesical con
tumores exofíticos de carcinomas de células
transicionales papilare

Patrón de Crecimiento.

- Papilar: Es la forma más frecuente de presentación (70%) y tiene buen pronóstico.

- Sesil, sólido o nodular infiltrante: Mal pronóstico (10%).

- Mixto: Con caracteres papilares y sólidos a la vez (20%).

- Plano: No es papilar ni infiltrante y esta limitado a la mucosa. Se denomina carcinoma intraepitelial o carcinoma in situ (CIS).

Imagen
cistoscópica de un carcinoma de células transicionales
papilar

Carcinoma
de células transicionales mixto (papilar exofítico en
la región inferior y sesil-sólido en la superior)

Focalidad.

La mayoría de los tumores sólidos uroteliales son únicos. Los papilares son multicéntricos desde el principio en el 30% de los casos, de forma sincrónica o asincrónica, afectando esta multiplicidad no sólo a la vejiga, sino a otros puntos del aparato urinario superior y a uretra prostática.

Tipo Celular.

- Carcinoma de células uroteliales transicionales. Es el tipo más frecuente (90%). La mayoría son superficiales, papilares o mixtos, aunque pueden infiltrar la capa muscular de la vejiga en el 30% de los casos. Existen variantes del carcinoma urotelial puro, con focos de elementos escamosos (epidermoides) o glandulares o por ambos.

- Carcinoma de células escamosas: Ha de presentar un aspecto uniforme en toda su extensión, representa

el 3-4%. Con islotes irregulares de células escamosas con grados diversos de queratinización y puentes intercelulares en un estroma con abundante tejido fibroso.

- Carcinoma de células glandulares o adenocarcinoma: El patrón mixto es el más frecuente, así como el glandular. Todos ellos se engloban en el término de adenocarcinoma urotelial primario. Se suele localizar en el trigono y representa el 0,5-2% de los tumores vesicales. Una variedad es el adenocarcinoma de origen uracal.

- Carcinoma indiferenciado: Las células son tan indiferenciadas que no pueden decirse que sean transicionales, escamosas o glandulares. Las células pueden ser fusiformes o gigantes recibiendo la denominación de carcinoma fusocelular o sarcomatoide y de células gigantes.

Grado.

Es un concepto citológico de malignidad representativo de la rapidez de multiplicación celular. La OMS y la UICC prefieren una clasificación basada en la anaplasia.

- Grado I (bajo o diferenciado), con células de ligera anaplasia, el 4,4% progresaran en grado o estadio en recidivas posteriores.

- Grado II (medio o moderadamente diferenciado), células con moderada anaplasia, progresan el 12%.

- Grado III (alto o pobremente diferenciado), con anaplasia marcada, progresan el 62%.

Carcinoma de células transicionales de grado II

Carcinoma de células transicionales de grado I (detalle de una papila)

HISTORIA NATURAL

Tumor Vesical Superficial.

El 75-80% de los cánceres de vejiga se presentan inicialmente como un tumor superficial. Su evolución es impredecible y con el tiempo entre el 50-88% presentan recidivas. Aunque la gran mayoría mantienen el mismo grado de malignidad y la misma categoría que el tumor inicial, alrededor del 10-30% de los pacientes con recidiva presentan infiltración muscular.

La probabilidad de progresión (invasión muscular) de un tumor superficial papilar es por término medio de un 12% a los 5 años, oscilando entre un 4-6% para los tumores de estadio Ta, del 29% para los T1, un 40% para los T1 G3 y un 60-80% para aquellos que tienen asociado un CIS multifocal.

Aunque el carcinoma in situ (CIS) o carcinoma intraepitelial, se engloba entre los tumores superficiales por estar confinados a la mucosa, es una entidad biológicamente distinta con una historia natural todavía pobremente definida. Es intraepitelial, no papilar, con preservación de la membrana basal y alteraciones celulares comparables a un carcinoma grado III. Podemos diferenciar tres tipos:

- CIS primario oculto, cuando es descubierto casualmente por un estudio citológico urinario. Sería

una variedad focal de la enfermedad, caracterizada por un largo período de latencia, evolución clínica larga e índice de progresión desconocido.

- CIS multifocal difuso, no asociado a tumores exofíticos, pero clínicamente evidente por síntomas irritativos vesicales. Es una enfermedad progresiva e irreversible.

- CIS asociado a tumores vesicales sincrónicos o asincrónicos. Presentan una evolución siniestra, con progresión local urotelial (extensión a otros puntos del urotelio vesical y extravesimal) y en profundidad hasta en el 80% de los casos.

En general el tumor vesical superficial engloba dos formas diferentes según la diversa activación de la cascada oncogénica:

a) Activación de un solo oncogen que conducirá a la proliferación sin infiltración.

b) Activación de un segundo oncogen, que favorecerá el crecimiento de células atípicas con capacidad invasora, amplificación y progresión.

Tumor vesical infiltrante.

Podemos encontrarnos con dos tipos de carcinoma vesical infiltrante:

1) Los que debutan como infiltrantes. Suelen presentar alto grado de anaplasia y presentan un comportamiento agresivo, lo que condiciona su rápido proceso de infiltración y mayor facilidad de infiltración. A pesar del tratamiento radical que se utilice, la supervivencia a los 2 años ronda el 50%.

2) Los que tienen una historia previa de tumor superficial (15-20%). La imposibilidad de predecir el pronóstico en un paciente concreto nos plantea un dilema en el seguimiento y tratamiento. Sobre todo en pacientes con recurrencias que evolucionan en grado histológico y/o estadio. Para ello se han ido definiendo una serie de factores pronósticos que orientan a una potencial terapia agresiva: test de adherencias de células rojas, alteraciones en las uniones intercelulares, en el contenido cromosómico, etc. la histopatología, el patrón de recurrencia y el incremento del grado y/o el estadio en las recurrencias, asociado a la displasia de la mucosa, pueden considerarse como el principal factor de predicción de la

invasión muscular en pacientes con tumor superficial.

DIAGNÓSTICO

Clínico

La sintomatología no es específica, sobre todo en etapas precoces, caracterizándose por la hematuria (85% de los casos) y los síntomas irritativos vesicales. La hematuria macroscópica total, asintomática, silenciosa, caprichosa y no provocada por actividad física, prácticamente siempre es el primer signo revelador y el único síntoma de los tumores papilares superficiales. Más raramente la hematuria es terminal o inicial, posibilidad esta última de los tumores situados en o alrededor del cuello vesical. Los síntomas irritativos (síndrome cistítico), suele asociarse con el carcinoma in situ o tumores infiltrantes.

Estudio inicial

Ante todo paciente de una cierta edad que acude refiriendo una historia de hematuria hay que estudiar la existencia de un cáncer vesical.

1) Ecografía: Por su inocuidad y por facilitar datos muy valiosos sobre la morfología tumoral, su tamaño y el estado de la vía excretora superior e hígado, debe considerarse el primer método diagnóstico por la imagen a utilizar. Sin embargo, puede pasarle desapercibidas lesiones entre 2,5-5mm, sobre todo las situadas en cara anterior.

Ecografía de tumor vesical exofítico: Masa ecogénica que hace relieve en la luz vesical y es de base bien definida.

Ecografía de tumor vesical infiltrante: Masa con base de implantación amplia (T) que distorsiona la pared vesical. Sonda vesical (S).

2) Urografía: En la actualidad su objetivo primordial es conocer si coexisten otros tumores en el urotelio superior (en el 3-35%), ni la ecografía ni la TAC son tan fiables en este aspecto. También podemos observar la rigidez en la pared vesical, dilatación o anulación de algún riñón. La no observación de un riñón nos obliga a la punción percutánea, toma de citologías y pielografía anterógrada.

3) Citología urinaria: Su fiabilidad depende del grado de anaplasia celular. Es positiva en el 90% de los tumores de alto grado de malignidad y mal diferenciados, que descaman células con caracteres morfológicos claros de malignidad. Lo contrario ocurre con los bien diferenciados, de bajo grado.

4) Citometría de flujo: Hoy en día no ha conseguido mejores resultados que la citología convencional y resulta cara.

5) Exploración endoscópica: Es la última exploración a realizar ante la sospecha de un tumor vesical que no ha sido diagnosticado con las exploraciones anteriores. Ha de ser estandarizada, valorando también la posible infiltración de órganos vecinos y la movilidad de la masa.

6) Biopsias múltiples: No es obligatoria si el tumor es único, papilar y citología previa negativa. Hacemos un estudio geográfico de toda la mucosa vesical en busca de displasia o de carcinoma in situ.

1) TAC: Aunque sigue siendo fundamental en el estadiaje de los tumores vesicales infiltrantes, hemos de realizar un análisis crítico de los datos que aporta. En cuanto a la infiltración local tiene una mayor precisión si se realiza antes de la resección transuretral del tumor. Su fiabilidad no supera el 70%. La valoración de las cadenas ganglionares es también controvertida, ya que no detecta adenopatías menores de 1,5 cms. y no tiene especificidad (invasión tumoral o inflamación).

TAC

vesical con contraste: tumoración en la región superior que infiltra pared vesical y grasa perivesical.

2) RMN: Papel similar a la TAC, aunque define mejor la extensión a la grasa perivesical y la afectación cervicoprostatica.

3) Linfografía: Ha perdido su utilidad con el empleo de la TAC.

4) Linfadenectomía laparoscópica: Estaría indicada en aquellos casos donde la posibilidad de afectación linfática es alta y la constatación de la misma pueda hacer cambiar la decisión terapéutica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Papiloma: Término

controvertido que debería reservarse a lesiones sin atipias celulares. Aparecen por primera vez en gente joven, antes de la 5ª década. Se considera una lesión de evolución lenta pero con posibilidad de recidiva por lo que necesita un seguimiento.

Papiloma invertido: Es un

crecimiento endofítico de células en empalizada que carecen de atipias, siendo generalmente de tejido transicional. Se considera una neoplasia benigna aunque en el 30% de casos existe un carcinoma urotelial sincrónico o asincrónico.

Sarcomas: Muy

infrecuentes. Los más habituales son el rhabdomioma en niños y el leiomioma en adultos.

Pseudotumores inflamatorios infecciosos**Cistitis incrustantes: Por**

necrosis de la mucosa y la alcalinidad de la orina por infección de proteus mirabilis u otros agentes, que producen calcificación de la zona necrótica.

Condiloma acuminado: Suele

afectar a la uretra, siendo la localización vesical excepcional.

Malakoplakia: Aparecen

como placas blancas más o menos ulceradas. Recidiva, por lo que necesita un seguimiento. Se caracteriza por la presencia de los cuerpos de Michaelis-Gutman (calcio y hierro positivos) en el citoplasma de los histiocitos. Son expresión de una insuficiente destrucción de virus o bacterias, por disminución de la GMPc.

Pólipo inflamatorio: Aparecen en

algunas cistitis crónicas. En el caso de cistitis por schistosoma suele calcificarse.

Pseudotumores inflamatorios yatrógenos

Se presentan en el ámbito asistencial debido a las manipulaciones intravesicales.

Cistitis papilar polipoide: En la mayoría de los casos por cateterismo vesical, localizándose más frecuentemente en el fondo vesical. Puede llegar a persistir hasta siete meses.

Granuloma post resección transuretral:
La realización de una resección transuretral puede generar un granuloma en empalizada o a cuerpo extraño.

Nódulos fusocelulares postquirúrgicos:
Son procesos con conglomerado de células fusiformes, edema e infiltrado mononuclear.

Pseudotumores proliferativos no neoplásicos

Nidos de Von Brunn y cistitis quística:
Son una invaginación del urotelio con arrastre de la membrana basal, conservándose su comunicación con la superficie.

Cistitis glandular: Es la misma lesión que la cistitis quística pero con cambios metaplásicos de células glandulares que pueden sustituir todo el epitelio asemejándose a una glándula cólica.

Adenosis o adenoma nefrogénico:
Asociada a fenómenos irritativos que condicionan una metaplasia de urotelio. Se presenta en jóvenes y en un 5% se asocia a carcinoma transicional.

Pólipo del epitelio prostático:
En uretra prostática o trigono, formado por epitelio prostático entremezclado con epitelio transicional. Se expresa cómo hemospermia o hematuria.

Endometriosis: Presencia de

tejido ectópico endometrial en vejiga.

Otros: Amiloidosis,
malformaciones vasculares, fístulas enterovesicales y el
xantoma.

CLASIFICACION TNM 1997

Tis---Carcinoma in situ (plano)

Ta---Carcinoma papilar no infiltrante

T1---Tumor que invade tejido conectivo
subepitelial (lámina propia)

T2---Tumor que invade músculo

- T2a---Tumor que invade la mitad
interna del músculo

- T2b---Tumor que invade la mitad
externa

T3---Tumor que invade tejido perivesical

- T3a---Microscópicamente

- T3b---Macroscópicamente (masa extravesical)

T4---Tumor que invade estructuras vecinas

- T4a---Tumor que invade próstata, útero o vagina

- T4b---Tumor que invade pared pélvica o pared abdominal

Nx---Metástasis ganglionar regional desconocida

No---Ausencia de metástasis ganglionar regional

N1---Metástasis a un solo ganglio entre 2 y 5 cms. o múltiples < de 5 cms.

N2---Metástasis en un ganglio mayor de 5 cms.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS TUMORES VESICALES

Factores clínicos consolidados

- Multifocalidad: Aceptado como importante factor de riesgo para la recurrencia tumoral y la progresión, esta demostrado en múltiples

estudios estadísticos.

- Tasa de recurrencia tumoral:
(el número de recidivas / años de seguimiento).
También demostrado en estudios multivariados. Uno de ellos (Parmar), refleja que la recurrencia tumoral a los 3 meses de iniciar las instilaciones vesicales es un factor de mal pronóstico.

Factores clínicos en discusión

- Edad: En algunos trabajos, los pacientes menores de 30 años con tumores superficiales de bajo estadio tienen mejor pronóstico, no obstante son necesarios estudios multivariados. Con los pacientes mayores de 30 años se obtienen resultados contradictorios.
- Sexo: Autores como Soloway encuentran estadios más elevados en las piezas de cistectomía de mujeres. Otros autores no lo consideran factor de riesgo.
- Tamaño del Tumor: El problema reside en determinar a partir de que tamaño empeora el pronóstico, varía de 1 a 5 cms, según los autores.
- Localización del Tumor: No hay acuerdo entre los distintos estudios sobre la localización vesical del tumor de peor pronóstico, la mayoría de estudios señalan a los tumores del cuello vesical como los de peor evolución.

Factores histopatológicos Consolidados

- Grado tumoral: Los grados G1 y G2 mejor pronóstico que G3. La limitación viene determinada por la diferencia de criterios entre patólogos.
- Estadio tumoral: Es el determinante más fiel de la supervivencia. Tanto la presencia de CIS, la afectación prostática, del tracto urinario superior o ganglionar.

Factores histopatológicos en discusión.

- Presencia de anomalías en zonas de vejiga aparentemente sanas. Aunque la presencia de CIS o displasia en las biopsias vesicales, sugiere una mayor tasa de recurrencias y progresión.

- La presencia de CIS en la pieza de cistectomía o la ausencia de Tumor (Paulson), no representa un peor pronóstico.

Factores biológicos

- Estudio DNA: La aneuploidía en estudios de citometría de flujo se relaciona con un comportamiento invasivo y metastásico. El 85% de las células de los tumores grado G3 y el 95% en los tumores invasivos tienen DNA aneuploide.
- Estudios citogenéticos: El estudio del cariotipo es más preciso que la determinación del DNA, al detectar defectos numéricos y estructurales, que comportan transformación oncológica o progresión. La delección del cromosoma 11p , cromosoma 9, 17p y la trisomía del cromosoma 7, se asocian con mal pronóstico.
- Protooncogenes-oncogenes:
Los protooncogenes son genes involucrados en la regulación del crecimiento celular normal, su alteración (mutación, amplificación, translocación, etc.), da lugar a la aparición de neoplasias. En los tumores vesicales encontramos: mutaciones del gen H-ras, amplificación del C-erb B2 y la sobreexpresión del gen C-erb B1, que se asocian con tumores más agresivos y de peor pronóstico.
- Genes supresores: Regulan la actividad de los protooncogenes, su alteración facilita la actividad de los oncogenes. El más estudiado es el gen supresor p53, su alteración se correlaciona con el estadio tumoral, grado tumoral, invasión vascular y afectación ganglionar. Otros genes supresores cuya alteración se relaciona con mal pronóstico son: genMDM2, gen supresor del retinoblastoma y el gen GSTM-1 que interviene en la degradación de carcinógenos del humo del tabaco. Autor: Alberto Yagüe León - Servicio de Urología del Hospital General de Teruel