

Artigos Originais

Carcinoma Urotelial Variante Sarcomatoide: Análisis de nuestra serie

Alberto Palacios*, Patricia Antúnez**, Juan Silva*,
Florencio Cañada*, Pablo Eguíluzy, Oscar Herederoy,
Francisco Díaz Alférez*, Manuel Herrero Polo*,
Miguel Ángel García*, Manuel Urrutia Avisrro***

* Adjuntos del Servicio de Urología

** Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica - Residentes del Servicio de Urología

*** Catedrático y Jefe del Servicio de Urología

Servicio y Cátedra de Urología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Resumen

El carcinoma urotelial variante sarcomatoide vesical es una neoplasia infrecuente. Se trata de tumores bifásicos constituidos por un componente epitelial y otro mesenquimal maligno.

Realizamos un estudio retrospectivo de los casos de carcinoma urotelial variante sarcomatoide vesical que se han diagnosticado y tratado en nuestro Servicio de Urología en el periodo comprendido entre 2000-2008.

Su agresiva evolución y su poca especificidad en las pruebas de imagen hacen que no exista un tratamiento adecuadamente protocolizado.

Palabras clave: Carcinosarcoma vesical.

Abstract

The variant sarcomatoid bladder transitional cell carcinoma is a rare malignancy. These tumors consisting of a component epithelial and other mesenchymal malignant. We conducted a retrospective study of cases of variant sarcomatoid bladder transitional cell carcinoma who have been diagnosed and treated in our department of urology in the period 2000-2008.

Its aggressive development and their little specificity in the imaging techniques mean that there is no treatment properly registered.

Keywords: Bladder carcinosarcoma

Introducción

El carcinoma urotelial variante sarcomatoide vesical (O.M.S.) es una neoplasia infrecuente que

representa menos del 0,5% de las neoplasias vesicales (1-4).

Son más frecuentes en hombres que en mujeres con un ratio de 4:1 y con una mayor incidencia

al final de la séptima década de la vida. La forma de presentación no difiere de los otros tipos histológicos de cáncer vesical (6).

Se describe en el tracto genital femenino, habitualmente en el útero (tumor mülleriano mixto maligno), aunque también se ha desarrollado en otras localizaciones como en glándulas salivares, mama, pulmón, mediastino, páncreas, próstata, riñón, etc.... (5)

Son tumores bifásicos, constituidos por dos componentes, uno con diferenciación epitelial maligno (carcinoma) y otro mesenquimal maligno (sarcoma). (2,7).

Material y Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de los casos de carcinoma urotelial variante sarcomatoide vesical que se han diagnosticado y tratado en el servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca en el periodo comprendido entre 2000-2008.

Estudiamos las variables de edad, sexo, hábitos, antecedentes personales, clínica de debut, ca-

racterísticas histológicas, tratamientos realizados y supervivencia de seis pacientes, una mujer y cinco varones de edades comprendidas entre los 70 y los 95 años.

Resultados

Los seis casos estudiados con sus diferentes variables se encuentran resumidos en la tabla I.

Como se observa existe una mayor incidencia en varones con una proporción de 5:1. La edad media de presentación de la enfermedad está en torno a los 78 años. Es bien sabido que el tabaquismo es un factor de riesgo relacionado con el cáncer vesical, en nuestra serie, el 68% de los pacientes eran fumadores. Otros antecedentes personales fueron hipertensión arterial, trombosis del ojo, hiperplasia benigna de próstata, úlcera gástrica, linfoma de Hodgkin, perforación de víscera hueca, apendicetomía, herniorrafia inguinal y púrpura de Shölein-Henoch.

La clínica de debut más frecuente fue la hematuria macroscópica asintomática, en dos casos debutaron con síndrome miccional irritativo.

Tabla I

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad	73 años	74 años	81 años	95 años	76 años	70 años
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón	Varón
Hábitos	Fumador	Fumador	No fumador	No fumador	Fumador	Fumador
Antecedentes	- HTA - Trombosis del ojo derecho - Artrosis	- HBP - Úlcus Péptico - Atrofia renal	- Linfoma de Hodgkin - Perforación de víscera hueca	- Apendicetomía - Herniorrafia inguinal		- Púrpura de Shölein-Henoch - Hipoacusia
Clínica de debut	Hematuria macroscópica	Hematuria macroscópica	Sme miccional irritativo	Hematuria macroscópica	Hematuria macroscópica	Sme miccional irritativo
Tratamiento	RTU Cistectomía+ Bricker	RTU Cistectomía+ Ureterostomía bilateral	RTU de repetición Cistectomía+ Transuretero- ureterostomía	RTU paliativa	RTU Radioterapia	RTU de repetición Cistectomía+ Bricker
Supervivencia	21 meses	Vive (1 mes)	Vive (20 meses)	12 meses	Vive (40 meses)	8 meses

La tomografía axial computerizada se realiza en todos los pacientes, encontrando extensión tumoral extravesical en un único paciente.

El procedimiento diagnóstico inicial de todos los casos fue la RTU. En el paciente que presentaba extensión extravesical, por su edad, se realizan RTU periódicas paliativas. Otro paciente se negó a cistectomía y se optó por radioterapia. En los otros cuatro casos se realiza cistoprostatectomía radical, dos de ellos con derivación urinaria tipo Bricker, uno transureteroureterostomía y otro ureterostomía cutánea bilateral.

Tres pacientes han fallecido dentro de los primeros 21 meses, uno murió a los 12 meses después de realizar RTU paliativas episódicas y otro a los 8 meses tras la cirugía radical. El que optó por RTU+Radioterapia presenta una supervivencia de 40 meses. Un caso tiene sólo 1 mes de evolución tras la cirugía radical.

Los resultados anatomopatológicos se expresan en la Tabla II

Discusión

El carcinoma urotelial variante sarcomatoide vesical es un tumor infrecuente (1-4).

En la literatura existe una gran confusión y mezcla de conceptos en su definición, nomenclatura e histogénesis. Así en algunas series carcinosarcoma y carcinoma sarcomatoide están incluidas como una misma entidad "carcinoma sarcomatoide", y en otras separadas: carcinoma sarcomatoide (cuando el elemento mesenquimal es fusocelular únicamente) y carcinosarcoma (si incluye otros elementos malignos la diferenciación mesenquimal). La clasificación de la WHO del 2004 aconseja agruparlos bajo la terminología de carcinoma urotelial variante sarcomatoide (con presencia o ausencia de elementos heterólogos) en todos los casos.

Se trata de tumores cuya incidencia en hombres es mayor que en mujeres en una proporción de 4:1 (6). La edad de presentación de nuestra

Tabla 2

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Componente Epitelial	Carcinoma urotelial infiltrante de alto grado (III-IV Broders). · CK 7+, 20 -. · AE1/AE3 +	Carcinoma urotelial infiltrante de alto grado con focos de ca. In situ. · CK7+, 20- · AE1/AE3 +	Carcinoma urotelial papilar infiltrante de alto grado (IV de Broders). · CK7+ intensa. · CK20-. · AE1/AE3 +.	Carcinoma urotelial no papilar grado IV. · CK7+ intensa. · CK20 - · AE1/AE3 +	Carcinoma urotelial invasivo de alto grado (IV de Broders). · CK7 + · AE1/AE3 +	Carcinoma urotelial fusocelular. Sólo pequeño foco · CK7+. · AE1/AE3 -
Componente Mesenquimal	Osteosarcoma Condrosarcoma. · Vimentina + · MIB-1: ±70%	Fusocelular con zona de tipo células gigantes. · Vimentina+ · S-100+ focal e intensa. · MIB-1±	Condrosarcoma. · Vimentina + · S-100+ en elementos heterólogos. · MIB-1±80%	Sarcoma fusocelular · Vimentina + · AE1/AE3 + · MIB-1: ±30%	Áreas sarcomatoides fusocelulares. · Vimentina + · MIB-1: ±70%	Leiomiomasarcoma de alto grado. · Vimentina+ · Actina+ · MIB-1: ±40%
OTROS	- Invasión muscular -pT2. -Imágenes de invasión vascular.	- Invasión muscular -pT2.	- Invasión muscular y prostática -pT4. -Imágenes de invasión vascular.	-Imágenes de invasión muscular. -pT2.	-Focos de necrosis. -Alto índice mitótico.	-Invade serosa y tejido adiposo perivesical. -pT3.

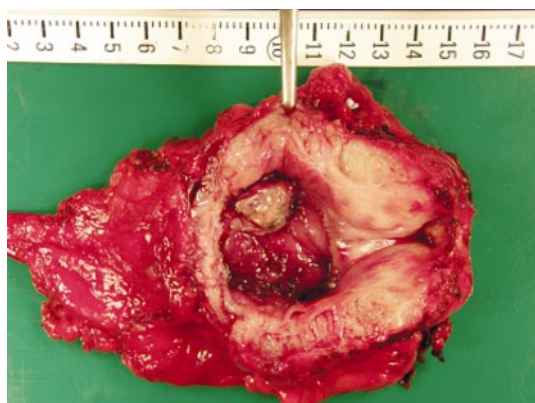


Figura 1: Pieza de cistectomía. Neoformación endovesical variedad sarcomatoide. Corresponde al caso 2.

serie coincide con otros grupos de estudio y habitualmente aparecen al final de la séptima década de la vida (4, 6, 7, 8). La forma de presentación no proporciona ningún tipo de cribaje clínico con respecto a la de otros tipos histológicos de neoplasias vesicales, siendo la hematuria el signo más frecuente.

La asociación de terapias médicas relacionadas con el este tipo de tumor vesical se ha descrito poco en la literatura, incluyendo la ciclofosfamida como tratamiento asociado (4,9).

Existe algún estudio con pocos casos que relaciona este tipo de tumor con exposición previa a la radioterapia pélvica (4). El intervalo entre la radiación y la aparición de la neoplasia suele ser prolongada, con frecuencia más de 10 años (12). La exposición profesional nunca ha sido asociada con esta enfermedad (4). El tabaco, igual que en los carcinomas uroteliales convencionales, parece ser un factor etiológico en estas neoplasias (2,10).

Wirchow propone el término de carcinosarcoma vesical en 1887, aunque generalmente aparece atribuida la descripción de esta patología a Shattock (2).

La histogénesis exacta de estos tumores ha permanecido enigmática y actualmente continúa siendo uno de los temas controvertidos en patología tumoral (10). Existen varias teorías:

- *Colisión tumoral*: Existen dos tumores malignos independientes que se invaden entre sí (2).

- *Tumores originados en una misma célula indiferenciada (stem cell)*: existiendo la posibilidad de hallar inmunoreactividad para marcadores epiteliales como la citokeratina o antígeno de membrana epitelial (EMA) en las áreas mesenquimatosas, además de hallazgos ultraestructura-

les como desmosomas o tonofilamentos en las áreas sarcomatosas (2,10).

- *Metaplasia* de elementos epiteliales malignos (carcinosarcoma) a elementos sarcomatoides en el estroma al encontrar tinción para queratina (AE1/AE3) no sólo en el componente epitelial sino también en el mesenquimatoso (2).

Se trata por lo general de tumores muy agresivos y habitualmente se diagnostican con extensión loco-regional (2, 4, 11, 13). El tratamiento de elección es la cistectomía o la RTU, con frecuencia seguidos de radioterapia, aunque los resultados varían. Los pacientes raramente tienen vidas prolongadas con tratamiento conservador. La quimioterapia no proporciona ventajas en la supervivencia (4). Torenbeek y col. publicaron 1 paciente que sobrevivió 52 meses después de la cistectomía, radioterapia y quimioterapia (3). Nosotros sólo tenemos un caso en el que el paciente sobrevive 40 meses después de realizar RTU y a continuación radioterapia.

Raramente los pacientes con carcinosarcoma vesical tienen supervivencias prolongadas. En la serie publicada por López-Beltrán la media de supervivencia fue de 17 meses. Perret y col. en su serie publicaron que 39 de 47 pacientes portadores de este tumor tuvieron un estadio mínimo de pT2, de los cuales el 60% murieron con una media de 5 meses (5). Comparando pacientes portadores de carcinoma urotelial con aquellos que presentan carcinosarcoma vesical, al diagnóstico, estos últimos presentan un estadio más avanzado y más riesgo de muerte (7).

Las características histológicas varían. Los tumores suelen ser voluminosos, polipoides o de aspecto nodular (2, 6 ,8) *Figura 1*. La mayoría contienen carcinomas uroteliales de alto grado con focos aislados de metaplasia escamosa en un alto porcentaje de casos. En algunas series describen pequeños focos de carcinoma de células escamosas y de pequeñas células. El componente sarcomatoso se muestra como una proliferación de células fusiformes *Figura 2* separadas por abundante matriz extracelular, con núcleos polimórficos e hiper cromáticos, nucleolos prominentes y figuras mitóticas atípicas. El fenotipo inmunohistoquímico para las células fusiformes suele ser positivo para vimentina y ocasionalmente para actina de músculo liso, con co-expresión focal o difusa en muchas ocasiones para las citoqueratinas (AE1/AE3, EMA). Los principales

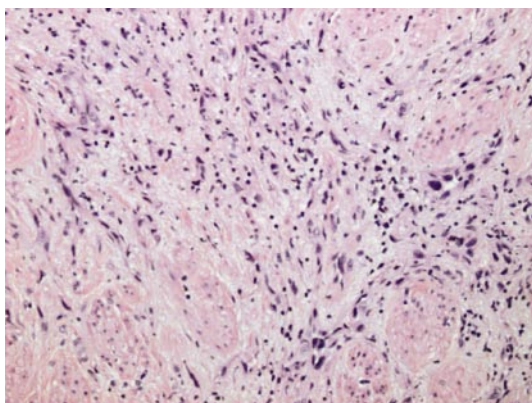


Figura 2: Sarcoma fusocelular correspondiente al caso número 4.

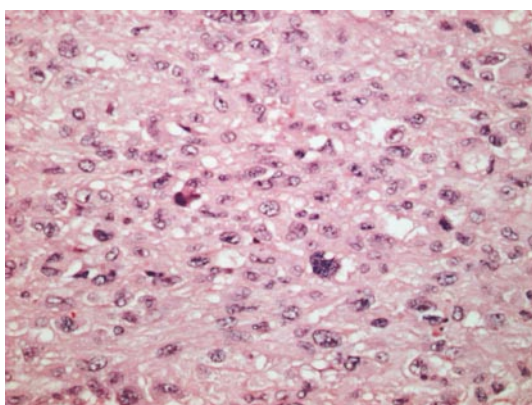


Figura 3: Leiomyosarcoma correspondiente al caso 6.

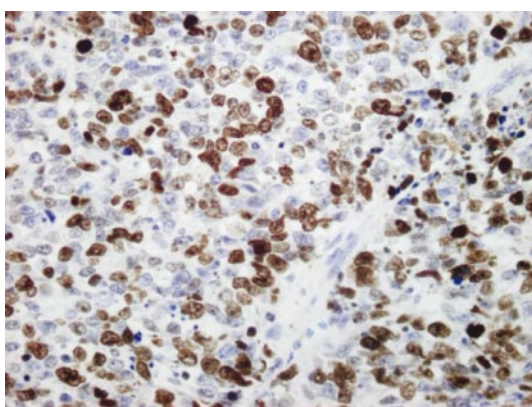


Figura 4: Alto poder de proliferación con MIB-1, corresponde al caso número 3.

elementos sarcomatosos son el condrosarcoma, leiomyosarcoma *Figura 3* y el histiocitoma fibroso maligno en el 20% de los casos, seguidos del osteosarcoma en el 13%, osteosarcoma con leiomyosarcoma en 13%, fibrosarcoma en 7% y rabdomyosarcoma en 7% (2, 4, 12, 14). Ambos componentes tienen alto poder de proliferación con MIB-1 (3, 4, 6, 8, 11) *Figura 4*.

El diagnóstico se basa, por tanto, en el examen convencional con hematoxilina-eosina, y en el estudio inmunohistoquímico.

Debido a la escasez de casos y a los pobres resultados de las diferentes terapias utilizadas, no existe un tratamiento protocolarizado. Nosotros en 4 pacientes realizamos tratamiento agresivo, en otro debido a la edad del paciente hicimos RTUs paliativas y en otro por negativa del paciente se le realiza RTU seguido de radioterapia, obteniendo en este último una supervivencia de 40 meses.

Conclusión

El carcinoma urotelial variante sarcomatoide es de escasa incidencia urológica y no muestra en su clínica de debut ningún dato clínico que sirva para cribarlo del resto de carcinomas vesicales.

Además su agresiva evolución y su poca especificidad en las pruebas de imagen hacen que no exista un tratamiento adecuadamente protocolizado.

Bibliografía

1. Sánchez Bernal C, Baez Perea JM, Bachiller Burgos J, Soto Delgado M, Juárez Soto A, Beltrán Aguilar V: Carcinosarcoma vesical: aportación de un caso con estudio inmunohistológico. *Actas Urol Esp* 1998; 22 (7): 557-560
2. E. Argüelles Salido, P. Travado Soria, MP. Pérez Espejo, J. Rodríguez Corchero, RA Medina López, JM Pena Outeiriño: Carcinosarcoma vesical: Análisis de nuestra serie y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2004; 28 (3): 262-268
3. Torenbeek R, Blomjous CM, de Bruin PC, Newling DWW, Meijer CJLM. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Amer J Surg Path* 1994; 18: 241
4. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, Wollan PC, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG: Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* May 1998; 159 (5): 1497-1503
5. Perret L, Chaubert P, Hessler D, Guillou L: Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder. A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural analysis of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1998; 82 (8): 1535-1549
6. Young RH. Carcinosarcoma of the urinary bladder. *Cancer* 1987; 59: 1333
7. Jonathan L. Wright, Peter C. Black, Gordon A. Brown, Michael P. Porter, Ashish M. Kamat, Colin P. Dinney and Daniel W. Lin: Differences in survival among

- patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* Dec 2007;178:2302-2307
8. Umberto Maestroni, Alessandro Giollo, Antonio Barbieri, Nicola Azzolini, Giovanni Fellegara, Elisabetta Froio, Massimo Melissari, Pietro Cortellini. Bladder carcinosarcoma: a case observation. *Acta Bio Médica Ateneo Parmense* 2004; 75; 74-76
 9. Sigal, S.H, Tomaszewski, J.E., Brooks, J.J., Wein, A. and LiVolsi, V.A.: Carcinosarcoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. *Arch Path Lab Med* 1991; 105: 1049
 10. Baschindky DY, Chen JH, Vadmal MS, Lucas JG, Bahnson RR, Nieman TH: Carcinosarcoma of the urinary bladder. An agresive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124 (8): 1172-1178
 11. Chen KT. Carcinosarcoma of the bladder. Letter to the Editor. *Arch Path Lab Me.* 1992; 116: 811
 12. Sreenan, J.J and Hart, W.R.: Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Amer J Surg Path.* 1995; 19: 666
 13. Chen, K.T.:Coexisting leiomyosarcoma and transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Surg Oncol.* 1986; 33: 36
 14. Cross, PA, Eyden,BP and Joglekar, VM: Carcinosarcoma of the urinary bladder. A light, immunohistochemical and electron microscopical case report. *Virchows Archiv* 1989; 415: 91