

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

LESIONES EN UROTELIO VESICAL.
RECLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE 234
BIOPSIAS DE VEJIGA CON LA
CLASIFICACIÓN WHO-ISUP 1998

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A
DRA. NINA PAOLA RÍOS LUNA

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDGARDO REYES GUTIÉRREZ



INCMNSZ

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TITULO:

**LESIONES EN UROTELIO VESICAL. RECLASIFICACIÓN
HISTOLÓGICA DE 234 BIOPSIAS DE VEJIGA CON LA
CLASIFICACIÓN WHO-ISUP 1998**

Alumno: Dra. Nina Paola Ríos Luna
Médico Residente en Anatomía Patológica
Departamento de Patología del INCMNSZ

Asesor de Tesis: Dr. Edgardo Reyes Gutiérrez
Médico Investigador Titular B
Departamento de Patología del INCMNSZ

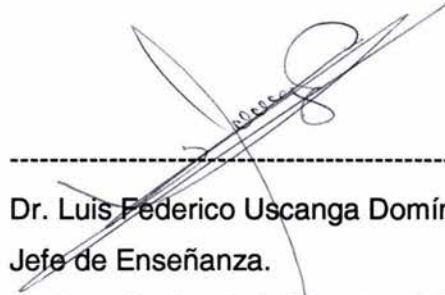
Dirección: Vasco de Quiroga número 100. Col.
Sección XVI.
Delegación Tlalpan. México, D.F.
Teléfono 55 73 73 33 extensión 2184.

**LESIONES EN UROTELIO VESICAL. RECLASIFICACIÓN
HISTOLÓGICA DE 234 BIOPSIAS DE VEJIGA CON LA
CLASIFICACIÓN WHO-ISUP 1998**

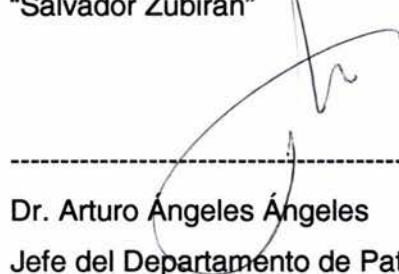


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.


No. de Protocolo



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"



Dr. Arturo Ángeles Ángeles
Jefe del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán



Dr. Edgardo Reyes Gutiérrez
Médico Investigador Titular B
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Mina Paola Brios Luna

FECHA: 6/ Octubre / 2004
FIRMA: *Mina Paola Brios Luna*

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	1
EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.....	4
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	7
A) VALOR DE LA CITOLOGÍA URINARIA	
B) VALOR DE LA BIOPSIA	
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CARCINOMA UROTELIAL Y VARIANTES HISTOLÓGICAS.....	9
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	44

ANTECEDENTES

Las lesiones malignas que afectan al urotelio tradicionalmente presentan al patólogo dificultad para establecer el grado histológico. Esto se debe principalmente a la variación de los grados de diferenciación, arreglo estructural y morfología celular en el mismo tumor.

Las lesiones del urotelio se clasificaron a partir de 1920 cuando Broders y cols.¹ utilizaron para definir el grado de diferenciación, la proporción de áreas indiferenciadas del tumor. En 1950 Franksson y cols.² se basaron en el grado de invasión del tumor urotelial para establecer su clasificación. Bergkvist y cols.³ en 1966 dividieron el carcinoma urotelial en cuatro grados (I-IV) con relación al patrón morfológico.

En 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO de sus siglas en inglés) establecieron que el carcinoma urotelial tenía tres grados de diferenciación⁴. Esta propuesta se basó en las características citológicas de las células uroteliales. Malmstrom y colaboradores⁵ en 1986 modificaron la clasificación propuesta por Bergkvist en grados 1, 2A, 2B y 3 que derivó en separar las lesiones papilares en alto y bajo grado, lo cual brindaba beneficios pronósticos al paciente.

La falta de un criterio establecido para distinguir lesiones benignas y diferenciar carcinomas grado 1 de grado 2 y 3, la poca reproducibilidad interobservador y el uso de múltiples clasificaciones, ocasionó que en octubre de 1997 se reunieran expertos en la materia. Mostofi FK convocó a un grupo de patólogos, urólogos y urólogos-oncólogos en Washington D.C. con el propósito de discutir la terminología utilizada hasta ese momento para el carcinoma urotelial de vejiga. El objetivo principal de esta reunión consistió en establecer un acuerdo en la nomenclatura para las lesiones preneoplásicas y tumorales originadas en el urotelio.

En 1998 se revisaron y reclasificaron las lesiones que fueron diagnosticadas con la clasificación propuesta en 1973 por la OMS. El resultado principal fue observar que menos del 5 % de los carcinomas uroteliales grado 1 progresaron o llevaron a la muerte al paciente, debido a que 95% correspondían a lesiones hiperplásicas o papiloma. Los resultados antes descritos motivaron informar el consenso de clasificación de carcinomas uroteliales que anteriormente se designaba como de células transicionales de la vejiga.⁶

Esta clasificación etiquetada con las siglas en inglés WHO-ISUP 1998 permite separar lesiones no invasoras e invasoras, papilomas, neoplasias papilares de bajo potencial maligno y carcinomas de bajo y alto grado. Posteriormente un año después (1999) el grupo de expertos de la WHO-ISUP subdividió los carcinomas uroteliales papilares de alto grado en dos grados de diferenciación designados como II y III.⁷ (Cuadro 1)

Cuadro 1. Clasificaciones para lesiones originadas en urotelio vesical.

WHO-ISUP 1998
Papiloma
Lesiones papilar de bajo potencial maligno
Carcinoma de bajo grado
Carcinoma de alto grado

El sistema de clasificación WHO-ISUP 1998 se ha revisado en múltiples ocasiones, demostrando el impacto en la recurrencia y progresión de las lesiones uroteliales. El informe más significativo fue el publicado por Holma y colaboradores, que demostraron diferencias en la recurrencia de las lesiones papilares de bajo potencial maligno, carcinomas de bajo y alto grado. En su serie, observaron que ningún caso diagnosticado como lesión papilar de bajo potencial maligno progresó, mientras que sólo 7% de los carcinomas uroteliales de bajo grado progresaron, a diferencia del 40% de los carcinomas uroteliales de alto grado.

La clasificación WHO-ISUP fue modificada en 1999, las lesiones de alto grado se dividieron a su vez en alto grado II y alto grado III, y se demostró que la recurrencia a 7 años ocurrió en el 50% de los casos con carcinoma de alto grado II y 70% de alto grado III.⁸

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

El cáncer de vejiga ocupa el séptimo lugar de todas las neoplasias malignas en el mundo con frecuencia estimada de 3.2 %. Se calcula que ocurren 260,000 nuevos casos por año con predominio en hombres cuya proporción hombres: mujeres corresponde a 3.5: 1. Esta neoplasia ocurre dos veces más frecuente en sujetos blancos que en pacientes de raza negra⁹.

La incidencia del cáncer de vejiga aumenta con la edad. Aproximadamente 80% de los casos diagnosticados tanto en hombres y mujeres ocurre en personas mayores de 60 años. La mayor incidencia informada es en el oeste de Europa, Norteamérica y Australia de los cuales el carcinoma urotelial de vejiga corresponde al 90% de todos los casos. Otros tipos de carcinoma de vejiga menos frecuentes son el epidermoide (2.8%) y adenocarcinoma (1.5%).¹⁰ Las cifras de mortalidad atribuidas a carcinoma de vejiga se desconocen. Los avances en el diagnóstico oportuno con detección de casos en etapas tempranas, ha ocasionado que la mortalidad por grupos de edad así como raza y género disminuya en los últimos 30 años.

La experiencia en México con carcinoma urotelial se basa en los casos informados por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. En el año 2000 fallecieron 55,000 personas por cáncer que correspondió al 13% del total de defunciones en el año (tasa de 55/100,000 habitantes). El 48% fueron sujetos del género masculino (tasa 53.6/100,000) y 56% género femenino (tasa 56.8/100,000). En este informe el carcinoma urotelial ocupó el noveno lugar en casos de mortalidad en hombres mayores de 65 años, por debajo del cáncer de pulmón, prostático, gástrico, pancreático, colónico, laríngeo, esofágico y renal convencional.

Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar carcinoma de vejiga, pero el más importante es el tabaquismo.^{11,12} Los sujetos fumadores tienen un riesgo mayor a 6 veces de desarrollar carcinoma de vejiga, a diferencia de los no fumadores. Este riesgo aumenta con relación al tiempo de exposición y número de cigarrillos. Cuando se suspende el hábito del tabaquismo existe disminución en el riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, pero persiste y es dos veces más frecuente que en los no fumadores.

Los químicos implicados en el cáncer urotelial que se atribuyen al cigarro son el aminobifenil y sus metabolitos. La actividad enzimática que inducen la activación y desintoxicación de los productos del aminobifenil y otros carcinógenos está mediada por las siguientes enzimas: N-acetiltransferasa 2(NAT2), citocromo P450 1^a2 (CYT1A2) y glutatión S-transferasa M1. Varios estudios han demostrado diferentes fenotipos y genotipos específicos de enzimas particularmente en el urotelio y el hígado asociados con la susceptibilidad del cáncer de vejiga inducido por tabaquismo.^{11,12}

Otros factores que tienen papel importante en la génesis del carcinoma de vejiga son ocupacionales y la presencia de metabolitos tóxicos particularmente en zonas industriales. Los compuestos aromáticos, aminas y bencidinas y sus derivados están implicados en el desarrollo de carcinoma urotelial. Las aminas aromáticas presentes en la producción de tintes y bencidinas y sus derivados, la combustión y el hollín, los hidrocarburos alifáticos, los derivados de la clorinación que contienen arsénico en el agua y ciertos aldehídos, los químicos orgánicos utilizados en las lavanderías en seco, fabricas de papel y obreros de fábricas de ropa están expuestos a mayor riesgo de padecer carcinoma urotelial.^{13,14}

Las formas más agresivas de carcinoma urotelial se han asociado a presencia de cuerpos extraños en la vejiga e infecciones de vías urinarias recurrentes.

La cistitis crónica secundaria a infección por hematobium de Schistosoma (Bilharzial) y carcinoma urotelial está bien establecida. A esto se debe agregar la exposición a medicamentos como la ciclofosfamida, las isofosfamida, el uso crónico de acetaminofén así como las fenacetinas que ocasionan cistitis graves y repetitivas.¹⁵

Los pacientes receptores de trasplante renal tienen mayor probabilidad de padecer carcinoma urotelial cuya proporción estimada es 3-4:1, sobre todo cuando existe asociación con infección por poliomavirus. La infección por poliomavirus se ha relacionado con diferentes tumores y su potencial oncogénico es conocido. El virus posee un antígeno T que se une e inactiva reguladores críticos del ciclo celular que incluyen genes supresores de tumor Rb y P53. Sin embargo, la presencia ubicua del virus en 70% de la población general a puesto en duda su papel en el desarrollo de carcinoma urotelial de vejiga¹⁶. En el cáncer urotelial, el factor hereditario sólo se ha documentado de manera anecdótica. Cabe recordar que el cáncer del tracto urinario superior ureteral y renal, pero no en vejiga es parte del Síndrome familiar de Linche tipo II.^{17, 18}

MÉTODOS DIAGNÓSTICO. VALOR DE LA CITOLOGÍA URINARIA Y DE LA BIOPSIA DE VEJIGA

Clínicamente el 80% de los pacientes con cáncer en vejiga presentan como manifestación inicial hematuria macroscópica. Esto sirvió para que la citología urinaria se utilice de manera rutinaria como prueba de tamizaje.¹⁹

El examen de las muestras repetidas de orina para identificar células malignas del urotelio, ha demostrado ser un procedimiento con resultados decepcionantes. Varios factores han contribuido a estos resultados subóptimos, dentro de los cuales están la frecuencia de replicación del urotelio y el medio donde se depositan las células uroteliales descamadas. Se conoce actualmente que el epitelio urotelial requiere por lo menos de un año para replicarse, por lo cual se van a encontrar escasas células en la orina examinada. Las células del urotelio que se descaman hacia la luz de la vejiga se ponen en contacto con un medio ambiente hostil, principalmente por la alta acidez y baja osmolaridad de la orina. Esto ocasiona cambios morfológicos principalmente alteraciones nucleares en las células uroteliales benignas o malignas.²⁰

A las observaciones anteriores, se agregan la carencia de un estándar adecuado para la recolección, preservación, procesamiento e interpretación de las muestras de orina. Los clínicos debido a estos resultados inadecuados no envían estas muestras a los laboratorios de patología, lo que limita la experiencia del patólogo para interpretar estos especímenes con la consiguiente pérdida de la capacidad para establecer la presencia de células neoplásicas y determinar su agresividad potencial.

En cuanto al valor de la biopsia de vejiga por cistoscopia, este procedimiento permite al urólogo tomar varias muestras de las lesiones macroscópicas, definir el sitio exacto de la toma de biopsia y el análisis del tejido facilita determinar el grado histológico así como la profundidad de la lesión.

La biopsia corresponde al método diagnóstico ideal para establecer los siguientes parámetros: a) grado histológico del tumor, que depende de la anaplasia nuclear, se divide en bajo y alto grado, b) presencia de invasión y extensión local a lámina propia y muscular propia, que son los elementos con valor pronóstico más importante.²¹

Las desventajas de la biopsia son la inadecuada orientación de la muestra, infiltrado inflamatorio extenso y daño térmico por el procedimiento.²² A esto se agrega la falta de experiencia del patólogo con este tipo de biopsias.

DEFINICIONES HISTOLÓGICAS DE LA CLASIFICACIÓN WHO-ISUP 1998

UROTELIO NORMAL: el urotelio normal está formado por menos de siete capas de células sin atipia, nucleomegalia, pleomorfismo, hiper cromasia, ni mitosis atípicas y conserva la polaridad nuclear. (Fig.1)

HIPERPLASIA: el término comprende dos tipos.

a) **HIPERPLASIA PLANA:** el urotelio está compuesto por más de siete capas de células, sin atipia citológica. En la práctica esto es poco reproducible debido a la mala orientación de las muestras. (Fig.2)

b) **HIPERPLASIA PAPILAR:** se caracteriza por que el epitelio se distribuye en frondas ondulantes sin formar papilas verdaderas. En estas frondas no existe tallo fibrovascular y el engrosamiento del urotelio es variable y sin atipia citológica. (Fig.3)

LESION PLANA CON ATIPIA: este término abarca cuatro tipos

a) **LESION PLANA REACTIVA:** consiste en anomalías nucleares leves. Los núcleos se identifican uniformemente grandes y vesiculares con nucleolo prominente. No se observan mitosis. Este tipo de lesión plana se debe a inflamación aguda y crónica del urotelio. (Fig.4)

b) **LESION PLANA CON ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO:** este término se aplica cuando no es posible diferenciar entre atipia reactiva o neoplásica. Los núcleos presentan pleomorfismo e hiper cromasia que rebasa los criterios de atipia reactiva. (Fig.5)

c) **LESION PLANA CON DISPLASIA,** sinónimo de neoplasia intraurotelial de bajo grado: se utiliza para definir lesiones pre-neoplásicas. Las anomalías citológicas y estructurales en el urotelio no son tan acentuadas ni guardan similitud franca con el carcinoma in situ. (Fig.6)

d) **CARCINOMA IN SITU**, sinónimo de neoplasia intra-urotelial de alto grado
Es una lesión plana del urotelio que se caracteriza por células grandes con núcleos irregulares, pleomórficos e hipercromáticos con pérdida de la polaridad. Las mitosis anormales ocurren en la porción media y superior del urotelio. (Fig.7)

NEOPLASIAS PAPILARES UROTELIALES

PAPILOMA UROTELIAL: lesión exofítica con crecimiento papilar. Las papilas tienen tallo fibrovascular cubierto por urotelio de características citológicas normales. Esto es, formado por menos de siete capas de células sin atipia, nucleomegalia, pleomorfismo, hipercromasia, mitosis atípicas ni pérdida de la polaridad. (Fig.8)

PAPILOMA UROTELIAL INVERTIDO: por definición no se considera como lesión papilar. Se caracteriza por presentar estructuras pseudo-papilares en el corion, sin atipia citológica y delimitada por membrana basal sin afección del urotelio superficial.

NEOPLASIA PAPILAR UROTELIAL DE BAJO POTENCIAL MALIGNO: se refiere a lesión papilar urotelial, en donde las células conservan la polaridad y se observa mínima anormalidad estructural y atipia nuclear escasa. A diferencia de los papilomas los núcleos son más grandes. (Fig.9)

CARCINOMA PAPILAR UROTELIAL DE BAJO GRADO: lesión papilar con pérdida de polaridad celular, variabilidad en el tamaño nuclear e irregularidad nuclear. Las mitosis generalmente se encuentran en la porción basal del urotelio. Existe fusión de papilas. (Fig.10)

CARCINOMA PAPILAR UROTELIAL DE ALTO GRADO: lesión con pérdida completa de la polaridad celular y estructural con marcada atipia que se identifica a bajo aumento. El núcleo es hipercromático con cromatina grumosa, nucleolo prominente e irregular. Las mitosis atípicas ocurren en todo el espesor. Se asocia con invasión y siempre se acompaña con carcinoma in situ. (Fig.11)

CARCINOMA UROTELIAL INVASOR

La invasión a la lámina propia se define como la presencia de nidos o células uroteliales aisladas con respuesta desmoplásica o inflamatoria adyacente.

Variantes histológicas del carcinoma urotelial invasor:

- a) Carcinoma urotelial invasor con diferenciación epidermoide: ocurre en 21% de los casos con involucro primario en vejiga y hasta 44% en pelvis renal. Se define por células neoplásicas epidermoides con puentes intercelulares o queratinización individual. El componente epidermoide puede mostrar características basaloides o de células claras. La implicación clínica con este tipo de neoplasia consiste en el pronóstico desfavorable, ya que es de alto grado y con pobre respuesta a la radioterapia y quimioterapia.^{23,24}
- b) Carcinoma urotelial invasor con diferenciación glandular: se presenta en 6 % de los casos de vejiga. Se define por presencia de glándulas verdaderas dentro del tumor. Las glándulas pueden ser tubulares o entéricas con secreción mucosa.²⁵
- c) Carcinoma urotelial, variante en nidos: es una neoplasia con comportamiento biológico agresivo. El 70 % de los pacientes muere a los 20 meses del diagnóstico y sólo 50 se han reportado en la literatura.²⁶ Esta compuesto por nidos de células pequeñas que semejan nidos de Von Brunn infiltrando la lámina propia con áreas francas de anaplasia y atipia en las zonas profundas. La muscular de la vejiga siempre está infiltrada por esta neoplasia.^{27, 28}
- d) Carcinoma urotelial variante micropapilar: la neoplasia forma papilas pequeñas con tallos fibrovasculares.

El componente invasor corresponde a pequeños nidos que generan retracción del estroma que los rodea simulando espacios linfáticos. El pronóstico de esta neoplasia es desfavorable e invariablemente invade la muscular propia al momento del diagnóstico.^{29, 30,31}

e) Carcinoma urotelial tipo-linfoepitelioma: histológicamente remedan linfoepiteliomas de la nasofaringe con células pleomórficas en nidos o cordones en un fondo de abundantes linfocitos, escasas células plasmáticas, histiocitos y neutrófilos. Es infrecuente que se acompañe con carcinoma urotelial, carcinoma epidermoide o adenocarcinoma.³²

f) Carcinoma urotelial tipo linfoma y variante plasmocitoide: en este tipo de neoplasia las células malignas recuerdan linfoma o plasmocitoma. La mayoría de los casos se encuentran acompañados con áreas de carcinoma urotelial de alto grado. Las células neoplásicas son positivas para CK 7 y CK 20 con marcadores linfoides negativos.³³

g) Carcinoma urotelial variante microquística: la neoplasia forma quistes pequeños o grandes que pueden contener material necrótico o secreción eosinófila.

Fig. 1 UROTELIO NORMAL

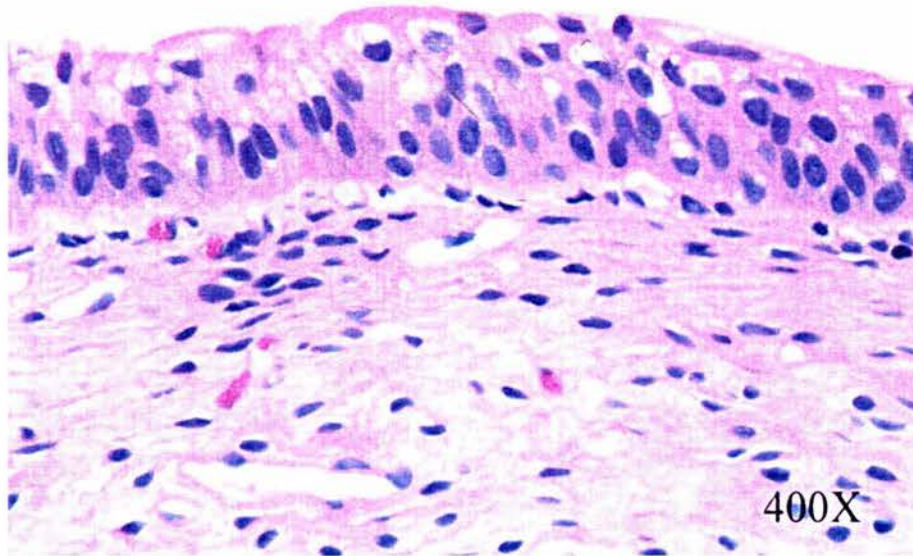


Fig.2 HIPERPLASIA PLANA

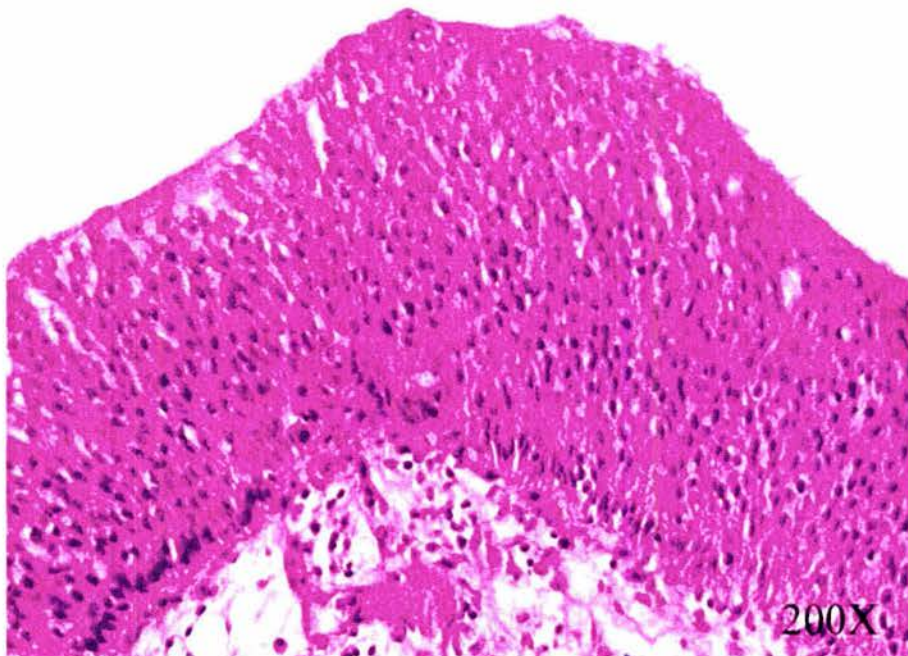


Fig.3 HIPERPLASIA PAPILAR

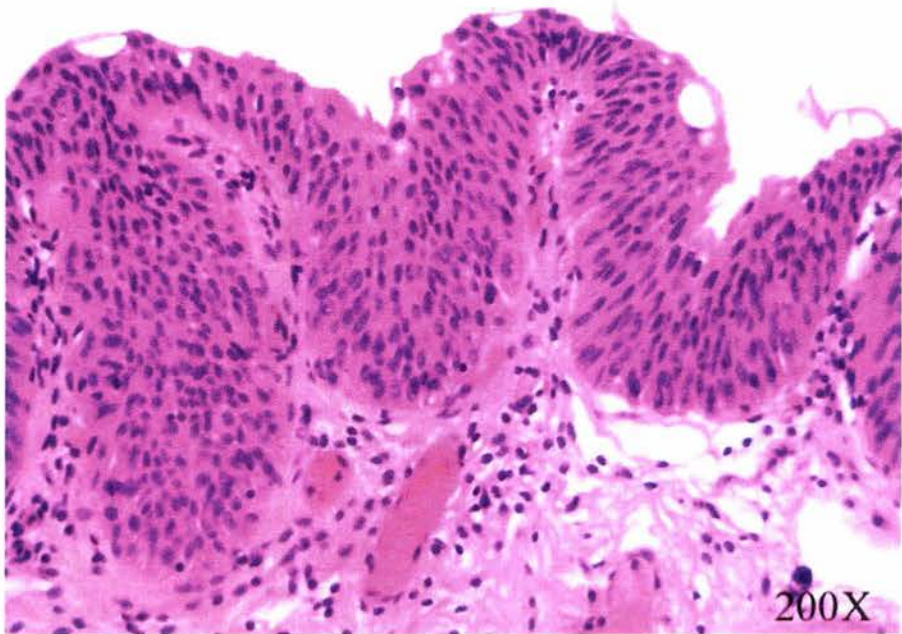


Fig.4 ATIPIA REACTIVA

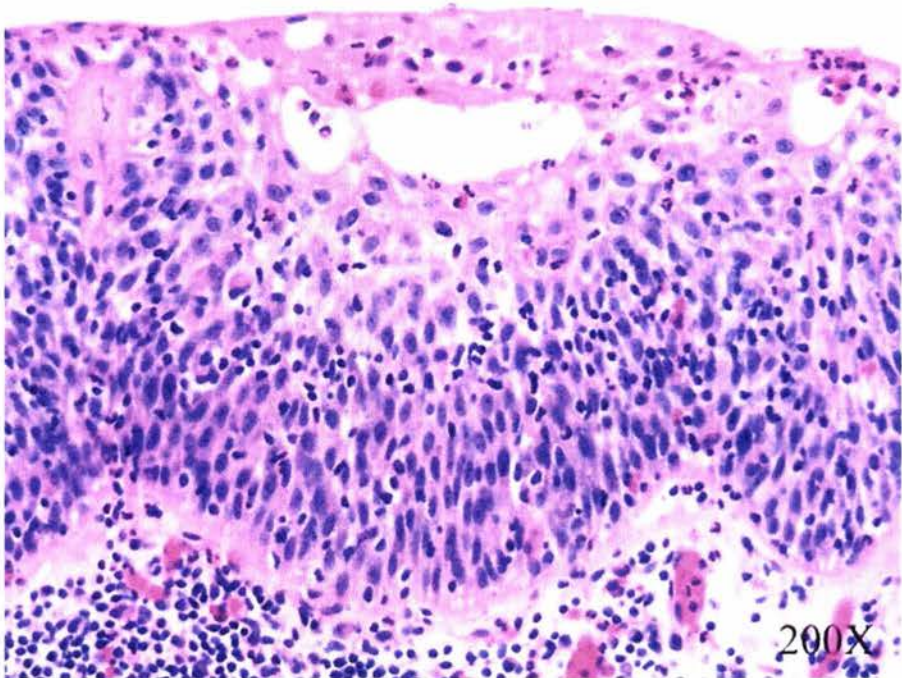


Fig.5 ATIPIA DE SIGNIFICADO INCIERTO

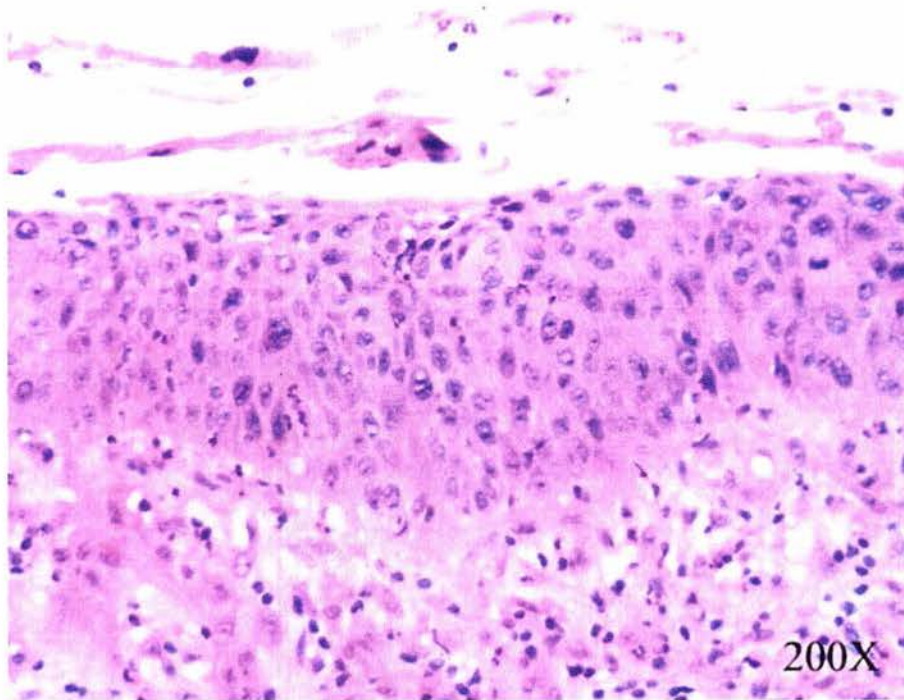


Fig.6 DISPLASIA

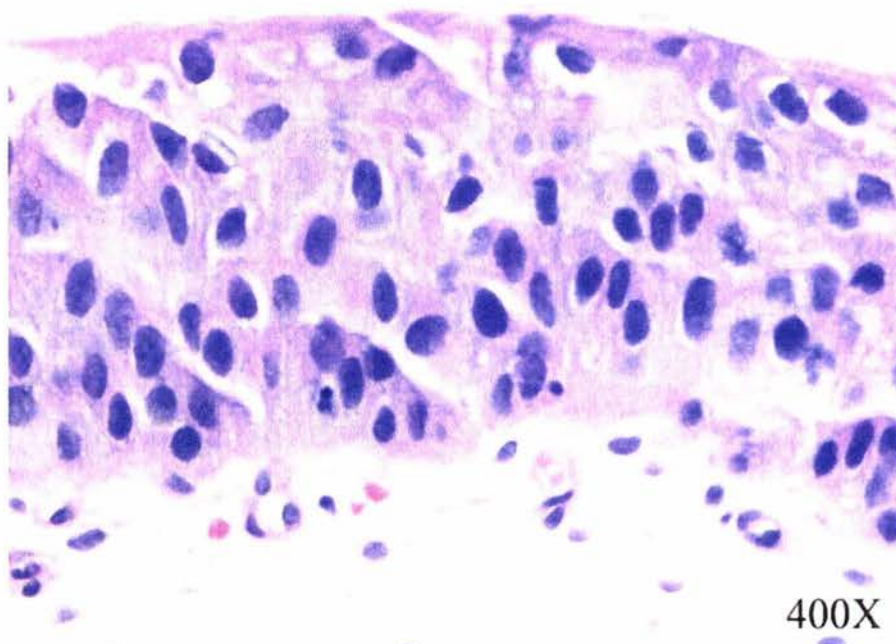


Fig.7 CARCINOMA IN SITU

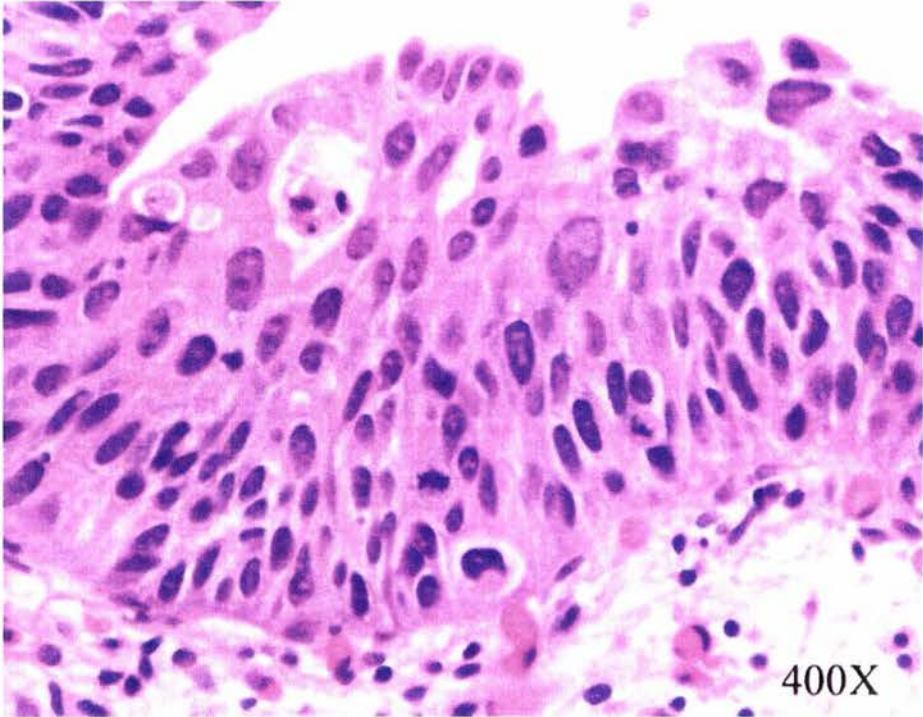


Fig.8 PAPILOMA

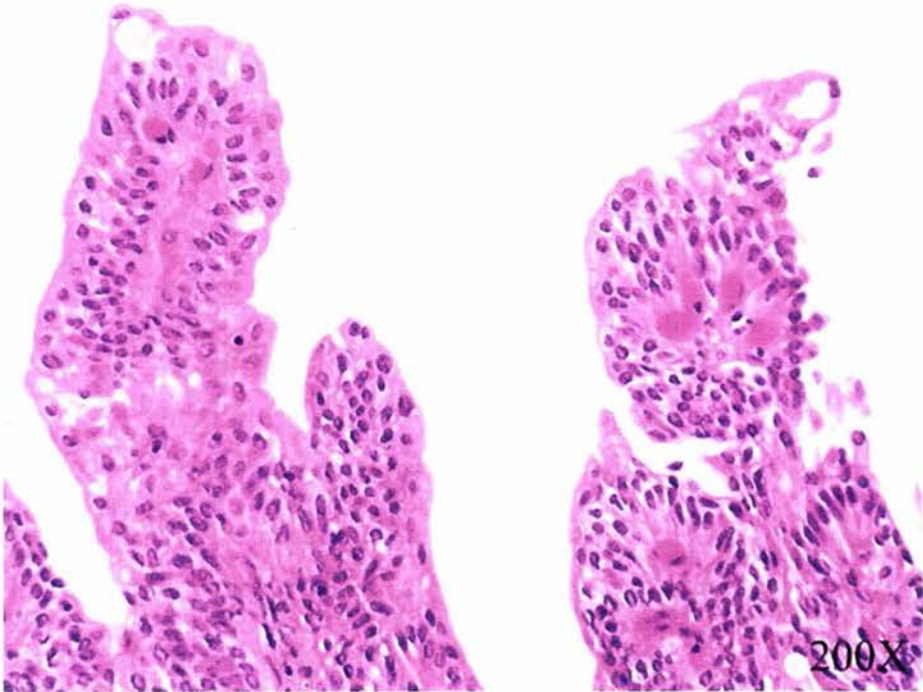


Fig.9 LESION PAPILAR DE BAJO POTENCIAL MALIGNO

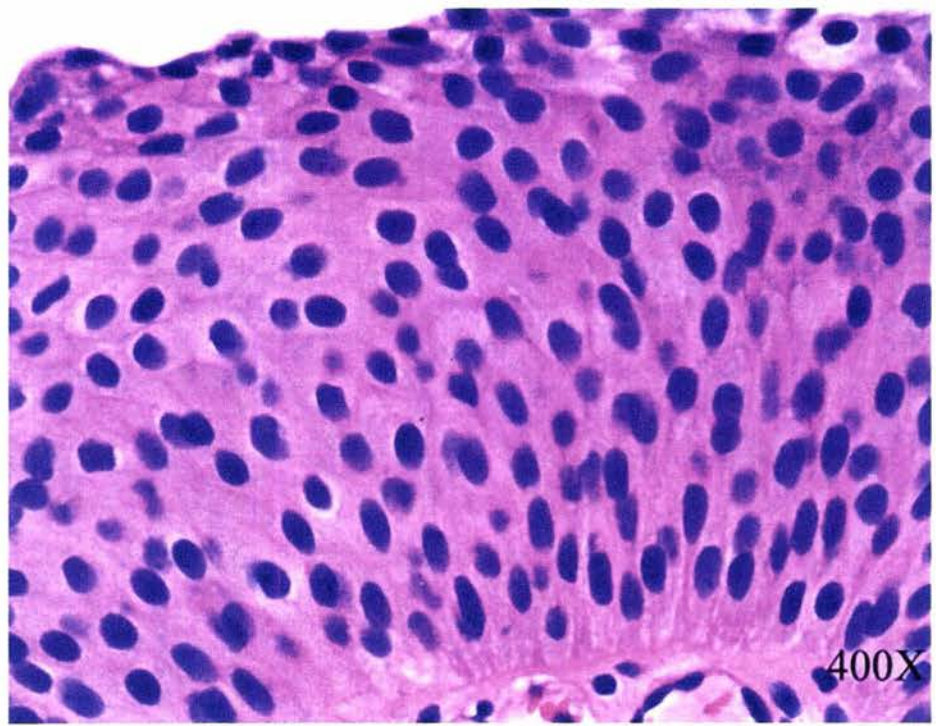
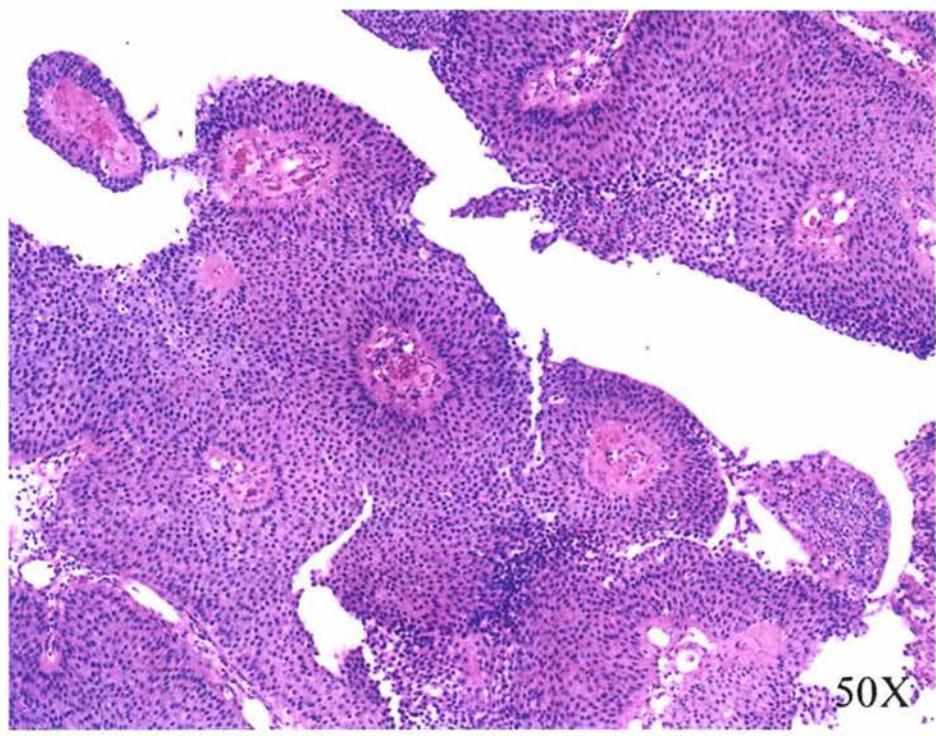


Fig.10 CARCINOMA PAPILAR DE BAJO GRADO

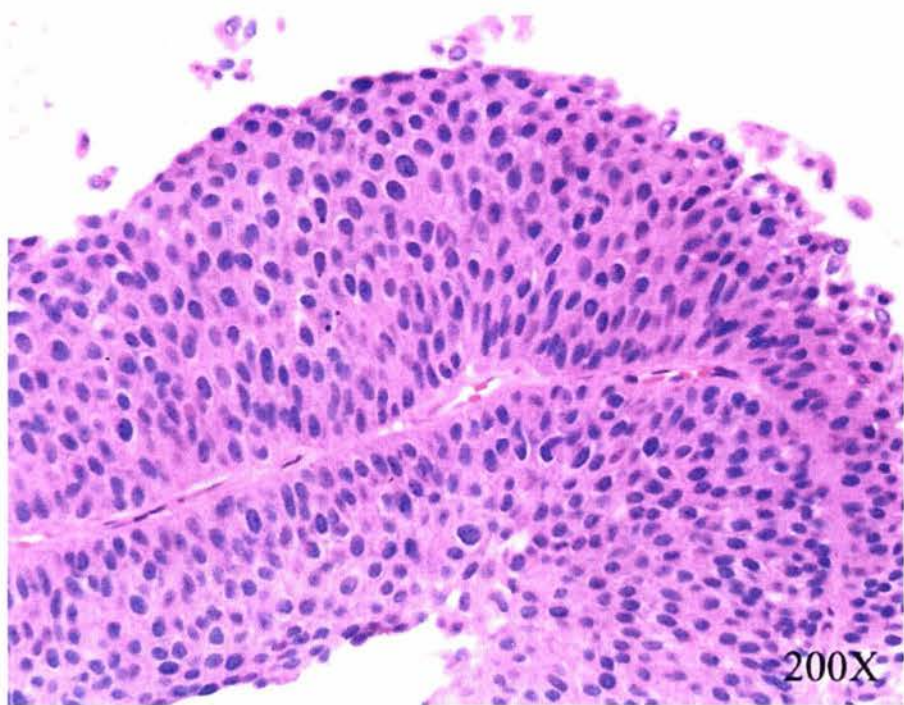
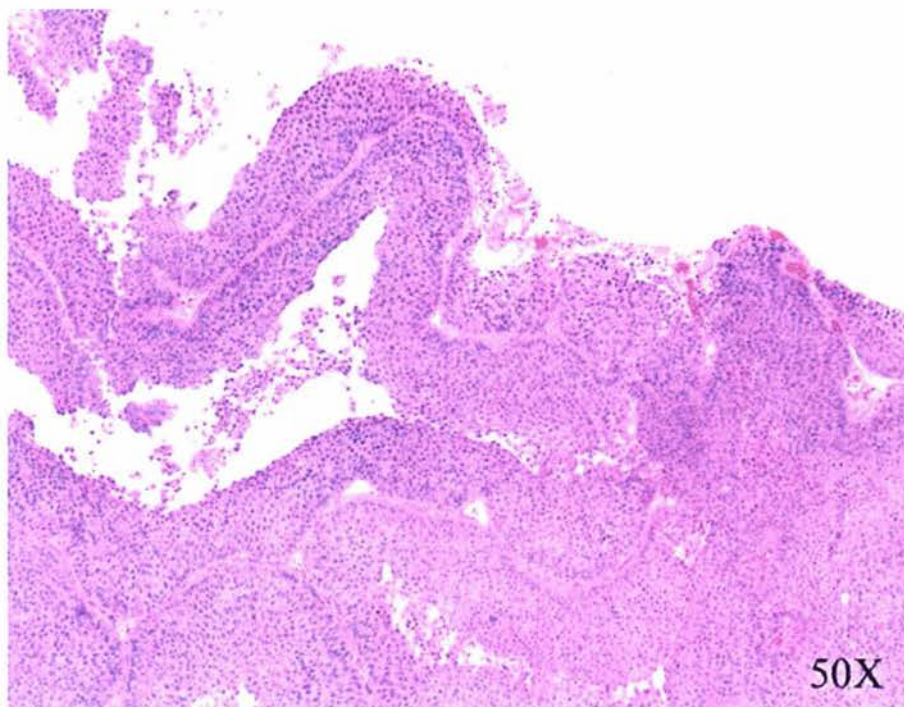
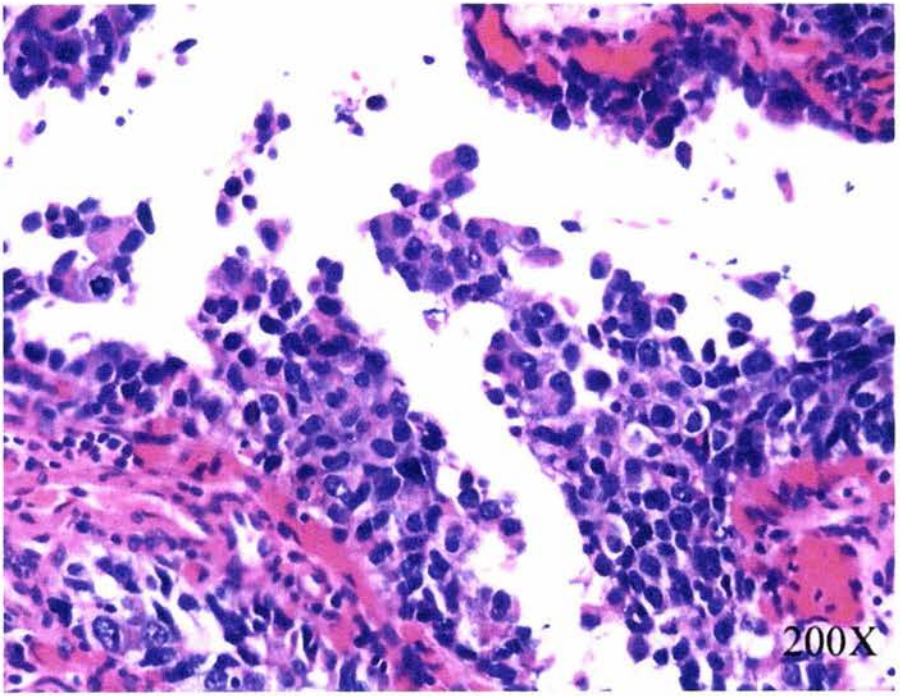
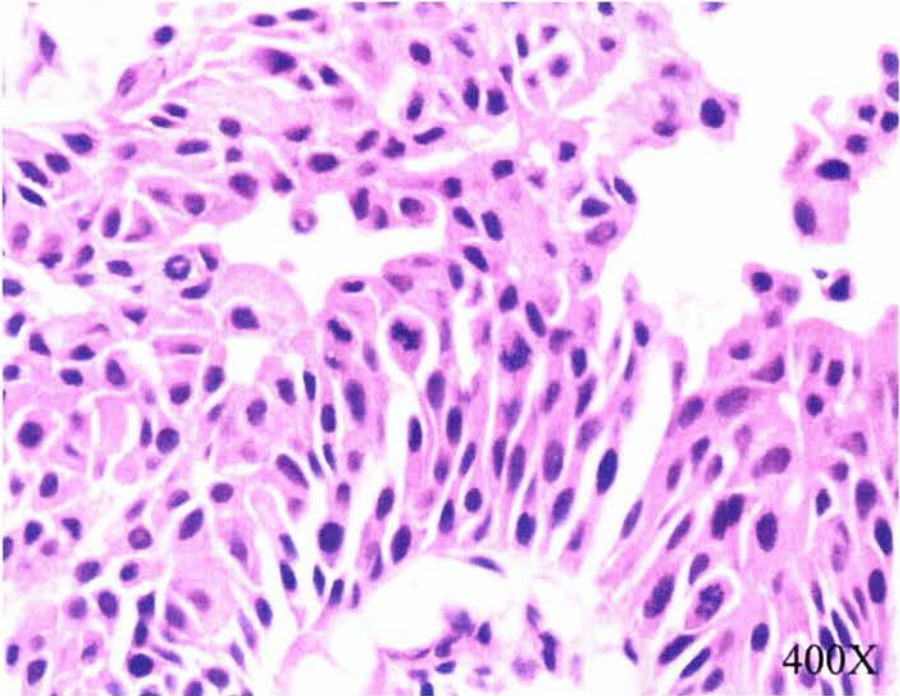


Fig. 11 CARCINOMA PAPILAR DE ALTO GRADO



OBJETIVOS

1. Reclassificar las lesiones uroteliales en una serie de biopsias de vejiga consecutivas aplicando la clasificación WHO-ISUP 1998.
2. Determinar la discrepancia diagnóstica entre los diagnósticos iniciales y posteriores a la aplicación de la clasificación WHO-ISUP 1998.
3. Observar las modificaciones diagnósticas y la discrepancia al aplicar la clasificación WHO-ISUP 1998 en pacientes con biopsias repetidas de vejiga de acuerdo a número de biopsias, tiempo entre las biopsias, diagnóstico inicial vs. reclasificación WHO-ISUP 1998.
4. En los casos sometidos a cirugía (cistectomía parcial y total) comparar el diagnóstico inicial de la biopsia de vejiga con el de la pieza quirúrgica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectaron todas las biopsias y piezas quirúrgicas con diagnóstico de carcinoma de células uroteliales, diagnosticados por diferentes patólogos. El periodo analizado comprendió 10 años de 1990 al 2000. En cada uno de los casos se registró la edad, género, sitio anatómico de la biopsia y tipo de espécimen quirúrgico. De los informes iniciales de patología se obtuvieron los siguientes datos: tipo histológico de la neoplasia, grado nuclear e invasión local.

Los casos fueron re-revisados de manera independiente por dos patólogos y posteriormente se revisaron en conjunto. Los casos se dividieron en biopsias y piezas quirúrgicas.

La re-revisión de los casos se basó en aplicar los criterios de la WHO-ISUP 1998, descritos en la sección de definición y variantes histológicas. Las biopsias se separaron para fines de análisis en dos grupos y las piezas quirúrgicas (n=12) se analizaron por separado. Grupo I, casos con una sola biopsia y Grupo II casos con más de 2 biopsias de vejiga. En todas se determinó: sitio anatómico y grado histológico asignado por el patólogo inicial con la clasificación WHO 1973. En las piezas quirúrgicas se determinó: tamaño del tumor, sitio anatómico, grado histológico, grado de invasión, lesiones precursoras y metástasis ganglionares. Al igual que en las biopsias, se aplicaron los criterios de la propuesta WHO-ISUP 1998.

Se realizó el análisis comparativo entre los diagnósticos iniciales y los resultados de la re-revisión del material. Los resultados se expresan en porcentajes.

RESULTADOS

Datos generales

El número total de pacientes sumó 181, de los cuales 136 fueron hombres (75.13%) y 45 mujeres (24.86%). La edad promedio para los hombres fue 67.1 años (extremos 30 a 89 años) y para las mujeres de 69 años (extremos 25 a 90 años).

El total de especímenes correspondientes a biopsias y piezas quirúrgicas fue 291. De estos casos 234 (80.4%) fueron biopsias de vejiga, 30 (10.3%) nefrectomías, 11 (4.1%) cistectomías totales, 15 (5.1%) resecciones transuretrales de próstata y 1 (0.68%) cistectomía parcial.

El estudio se enfocó en las biopsias de vejiga, las cuales se separaron en dos grupos: GRUPO I con 92 biopsias (39.3 %), que corresponde a los casos con una sola biopsia. GRUPO II que corresponde a los casos con más de 2 biopsias y con un máximo de 7, sumando un total de 142 biopsias de vejiga (60.7%).

Las piezas quirúrgicas se analizaron por separado

Grupo I

El total de especímenes fueron 92 biopsias de vejiga. La distribución en relación con género fue 70 hombres (76.1%) y 22 mujeres (23.9%). La edad mínima en este grupo de pacientes fue de 34 años y la máxima de 89 años con media de 68.46 años.

Observamos que los diagnósticos iniciales con la clasificación de la WHO correspondieron principalmente a lesiones malignas con la siguiente distribución: 37 biopsias grado II (40.2%), 26 biopsias grado I (28.3 %), 15 biopsias grado IV (16.3 %) y 14 biopsias grado III (15.2%).

En los 92 diagnósticos iniciales no existían lesiones benignas, atipia reactiva ni lesiones precursoras tales como lesión papilar benigna, hiperplasia, displasia y carcinoma in situ. (Cuadro 2)

Los diagnósticos de acuerdo a la clasificación de la WHO-ISUP1998 correspondieron en primer lugar a carcinoma papilar de alto grado en 36 biopsias (39.1%), lesiones papilares de bajo potencial maligno en 28 biopsias (30.4%), carcinoma papilar de bajo grado en 18 biopsias (19.6%), carcinoma in situ en 5 biopsias (5.4 %), atipia reactiva en 2 biopsias (2.2%) e hiperplasia en 1 biopsia (1.1%) y carcinoma epidermoide en 2 biopsias (2.2%) que para fines del análisis se incluyen como carcinomas papilares de alto grado. (Figura 12)

En 74 de las 92 biopsias se determinó el nivel de invasión, pues no fue valorable en 18 (19.6%) por presentar artificios. En las biopsias evaluables se encontró que la invasión a la capa muscular fue el hallazgo más frecuente (n=28, 30.43%) seguida por 25 (27.2%) biopsias sin invasión y 21 (22.8%) con invasión al corion (Cuadro 3)

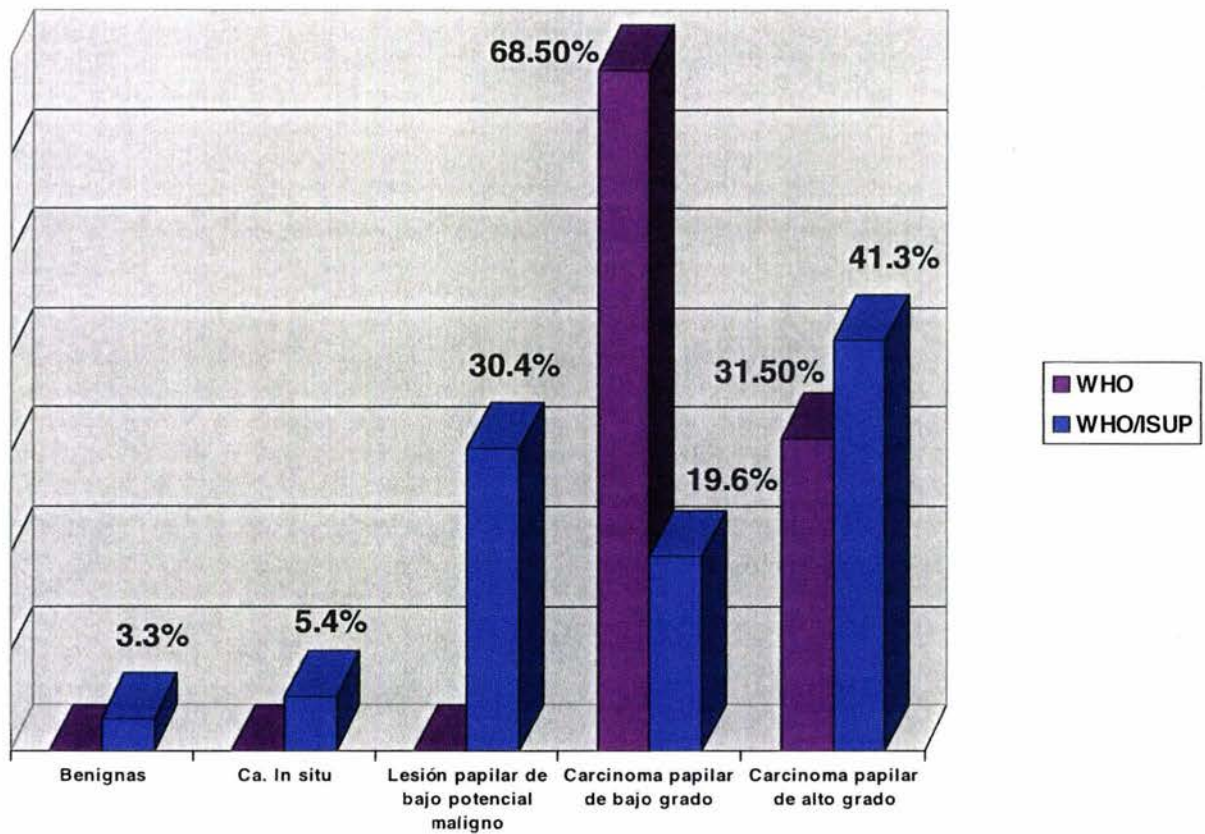
Cuadro 2. GRUPO I. Diagnósticos en biopsias de vejiga con la clasificación WHO-ISUP1998 vs. WHO 1973.

Tipo de lesión	WHO/ISUP (1998)	WHO 1973
Hiperplasia papilar	1 (1.1%)	0
Atipia reactiva	2 (2.2%)	0
Carcinoma in situ	5 (5.4%)	0
Lesión papilar de bajo potencial maligno	28 (30.4%)	0
Carcinoma papilar de bajo grado	18 (19.6%)	63 (68.5%) *
Carcinoma papilar de alto grado	38 (41.3%)	29 (31.5%) **
Total	92 (100%)	92 (100%)

* Grado I y II de la clasificación de la WHO 1973.

** Grado III y IV de la clasificación de la WHO 1973.

Figura 12. GRUPO I. Gráfica comparativa de diagnósticos en pacientes con biopsia única de vejiga utilizando la clasificación WHO 1973 vs. WHO-ISUP 1998.



Cuadro 3. GRUPO I. Nivel de invasión en biopsias de vejiga.

Nivel de invasión	Número de biopsias	Porcentaje
Limitado al urotelio	25	27.2%
Invasión al corion	21	22.8%
Invasión a la muscular	28	30.43%
No valorable	18	19.6%
Total	92	100%

Grupo II

El total de biopsias múltiples, esto es más de dos biopsias por paciente fue de 142, este grupo se formó con 89 pacientes cuya edad mínima fue 30 años y máxima de 89 años con media de 67.29 años. El número de biopsias por género fue en los hombres de 123 biopsias (86.6%) y en la mujeres de 19 biopsias (13.4%). La distribución por número de biopsias repetidas se ilustra en el Cuadro 4.

El promedio de años entre las tomas de cada biopsia de vejiga fue de 1 año para los pacientes con 2 biopsias, 1.8 años para los pacientes con 3 biopsias, 2.1 años para los pacientes con 4 biopsias, 2.5 años para los pacientes con 5 biopsias y 5.6 años para los pacientes con 7 biopsias.

Los diagnósticos iniciales que tenían este grupo de biopsias con la clasificación de la WHO correspondieron a lesiones malignas con la siguiente distribución: grado I 54 biopsias (38%), grado II 42 biopsias (29.6%). Se encontraron lesiones malignas de grado III en 26 biopsias (18.3%) y grado IV en 20 biopsias (14.1%). Al igual que en el Grupo I no se realizó distinción con lesiones pre-malignas, papilares benignas, hiperplasias, displasias y carcinomas in situ. (Cuadro 5).

Al utilizar la clasificación de la WHO-ISUP 1998 se encontró que las alteraciones uroteliales correspondieron en primer lugar a lesiones papilares de bajo potencial maligno (n=49 biopsias, 34.5%), carcinoma papilar de alto grado (n=40 biopsias, 28.2%), carcinoma papilar de bajo grado (n=36 biopsias, 25.4%), carcinoma in situ (n=8 biopsias, 5.6 %), hiperplasia papilar (n=4 biopsias, 2.8%), hiperplasia plana (n=2 biopsias, 1.4%) y atipia reactiva (n=1 biopsia, 0.7%), dos biopsias correspondieron a carcinoma epidermoide (0.7%) y otra a adenocarcinoma (0.7%) que para fines del estudio se incluyen como carcinomas papilares de alto grado. (Cuadro 5, figura 13).

El nivel de invasión en el grupo II, tuvo la siguiente distribución: 53 biopsias (37.3%) sin invasión, 34 biopsias (23.9%) con invasión a la capa muscular propia, 33 biopsias (23.2 %) con invasión al corion, 4 biopsias (2.8%) con invasión a toda la pared. El nivel de invasión no fue valorable en 18 biopsias (12.7%). (Cuadro 6).

Cuadro 4. GRUPO II. Biopsias de vejiga múltiples, distribución por número.

Biopsias repetidas	Número total de biopsias	Porcentaje
3 biopsias	51	35.9%
2 biopsias	44	30.98%
4 biopsias	21	14.8%
7 biopsias	17	12%
5 biopsias	9	6.3%

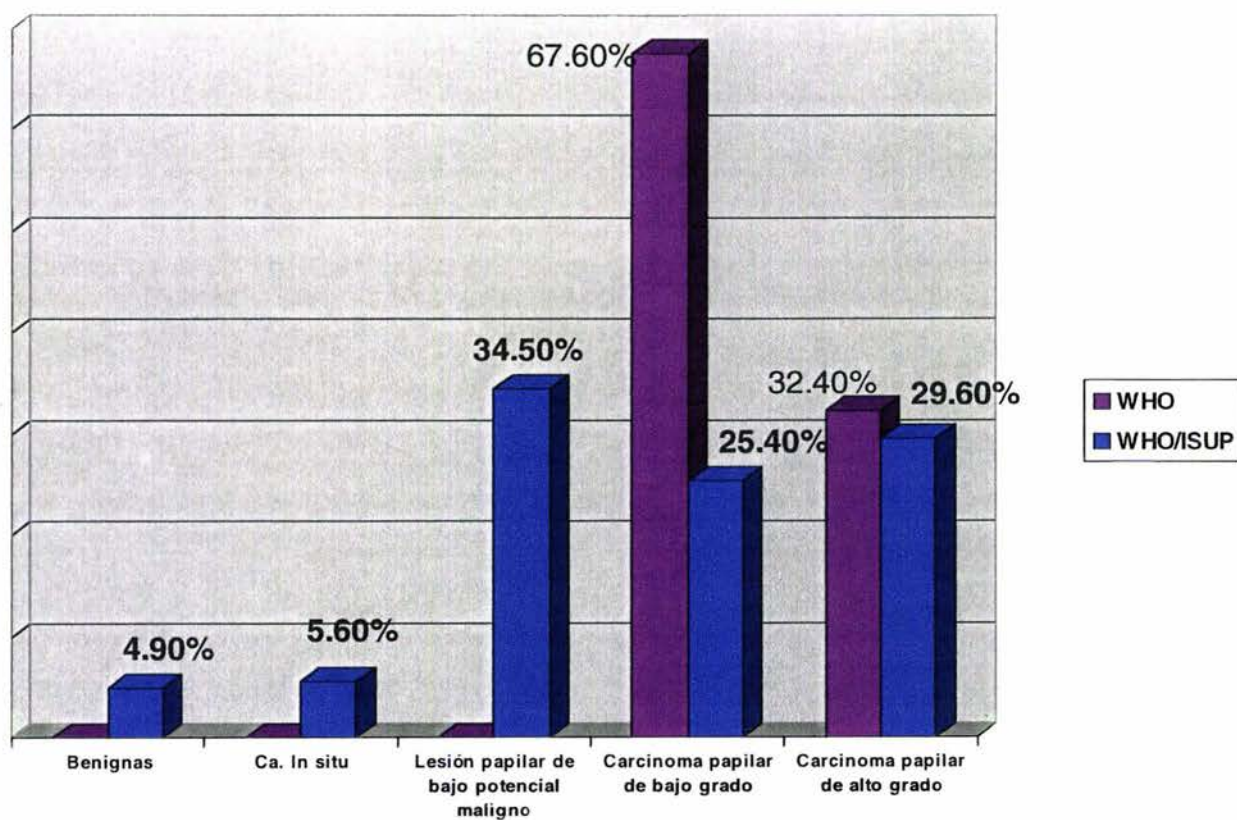
Cuadro 5. GRUPO II. Comparación de los diagnósticos en biopsias de vejiga múltiples utilizando la clasificación de la WHO 1973 vs. WHO-ISUP 1998.

Tipo de lesión	WHO-ISUP 1998	WHO 1973
Hiperplasia plana	2 (1.4%)	0
Hiperplasia papilar	4 (2.8%)	0
Atipia reactiva	1 (0.7%)	0
Carcinoma in situ	8 (5.6%)	0
Lesión papilar de bajo potencial maligno	49 (34.5%)	0
Carcinoma papilar de bajo grado	36 (25.4%)	96 (67.6%) *
Carcinoma papilar de alto grado	42 (29.6%)	46 (32.4%) **
Total	142 (100%)	142 (100%)

* Grado I y II de la clasificación de la WHO 1973.

** Grado III y IV de la clasificación de la WHO 1973.

Figura 13. GRUPO II. Diagnósticos en biopsias múltiples de vejiga comparación entre la clasificación de la WHO 1973 vs. WHO-ISUP 1998.



Cuadro 6. GRUPO II. Nivel de invasión en biopsias repetidas de vejiga.

Nivel de invasión	Número de biopsias	Porcentaje
Sin invasión al corion	53	37.3%
Invasión a muscular	38	26.76%
Invasión a corion	33	23.2%
No valorable	18	12.7%
Total	142	100%

CORRELACIÓN BIOPSIAS DE VEJIGA CON PIEZAS QUIRÚRGICAS.

Las piezas quirúrgicas se estudiaron por separado y correspondieron a 11 cistectomías totales y una cistectomía parcial. En siete de las piezas quirúrgicas se contaba con biopsia previa a la cistectomía y en las que existió correlación adecuada en 86 % entre el diagnóstico de la biopsia con el de la pieza quirúrgica. Al utilizar la clasificación WHO-ISUP 1998 todos los tumores uroteliales correspondieron a carcinomas papilares de alto grado con invasión. Sólo en una biopsia 14% (paciente 6) se diagnosticó carcinoma papilar de bajo grado. A diferencia, los diagnósticos emitidos con la clasificación de la WHO 1973 sólo en 2 biopsias (28%) correlacionaron con la pieza quirúrgica y en el resto de las lesiones se subdiagnosticó el grado histológico. (Cuadro 7).

En cuatro pacientes se tomaron 2 ó 3 biopsias previas a la cistectomía y nuevamente se encontró correlación entre las biopsias y la pieza quirúrgica con la clasificación de la WHO-ISUP1998. Mientras que en los diagnósticos iniciales donde se aplicó la clasificación de la WHO 1973, se identificó marcada variación del grado o tipo de lesión asignada entre las propias biopsias y la pieza quirúrgica. (Cuadro 8). Al paciente con más tiempo de seguimiento (5 años) se le tomaron 6 biopsias previas a la cirugía y en todas se diagnosticó carcinoma papilar de bajo grado WHO-ISUP 1998, que correlacionó con la pieza quirúrgica, esto contrasta con los diagnósticos iniciales dados con la clasificación de la WHO en los que la variación fue marcada.(Cuadro 9).

Cuadro 7. Diagnósticos en biopsias previas y piezas quirúrgicas, pacientes (n=7) con una biopsia y cistectomía.

Paciente	Año	WHO	WHO/SUP	Pieza	Invasión
Paciente 1	1998	II	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	+
	1998	II	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	----
Paciente 2	1998	IV	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	++
	1998	II	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	++
Paciente 3	1998	IV	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	++
	1998	III	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	+++
Paciente 4	1990	IV	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	++
	1991	IV	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	++
Paciente 5	1991	IV	Carcinoma epidermoide	Biopsia	+++
	1991	IV	Carcinoma epidermoide	Cistectomía	+++
Paciente 6	1999	II	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	-
	1999	III	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	+++
Paciente 7	1995	III	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	+++
	1995	IV	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	+++

+ Invasión al corion. ++ Invasión a la muscular. +++ Invasión a la pared vesical.
 - sin invasión. ---- no evaluable.

Cuadro 8. Correlación de diagnósticos en biopsias previas a cirugía y piezas quirúrgicas. Pacientes con dos-tres biopsias y cistectomía.

Paciente	Año	WHO	WHO/SUP	Pieza	Invasión
Paciente 8	1993	III	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	++
	1993	II	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	+
	1993	III	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	++
Paciente 9	1996	I	Hiperplasia papilar	Biopsia	-
	1998	I	Carcinoma in situ	Biopsia	-
	1998	I	Carcinoma in situ	Cistectomía	-
Paciente 10	1993	IV	Carcinoma papilar alto grado	Biopsia	++
	1995	I	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	++
	1995	I	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	+
	1995	IV	Carcinoma papilar alto grado	Cistectomía	++
Paciente 11	1990	II	Lesión papilar de bajo potencial maligno	Biopsia	+
	1991	II	Carcinoma in situ	Cistectomía Parcial	+++
	1991	II	Lesión papilar de bajo potencial maligno	Biopsia	+
	1991	II	Carcinoma in situ	Biopsia	-

+ Invasión al corion. ++ Invasión a la muscular. +++ Invasión a la pared vesical.
 - sin invasión. ---- no evaluable.

Cuadro 9. Relación entre diagnósticos de biopsias y piezas quirúrgicas.
Paciente con seis biopsias y cistectomía.

	Año	WHO	WHO/ISUP	Pieza	Invasión
Paciente 12	1990	II	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	-
	1990	I	Lesión papilar de bajo potencial maligno	Biopsia	-
	1993	II	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	+
	1994	I	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	+
	1994	II	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	+
	1994	IIII	Carcinoma papilar bajo grado	Biopsia	+
	1995	III	Carcinoma papilar bajo grado	Cistectomía	++

+ Invasión al corion. ++ Invasión a la muscular. +++ Invasión a la pared vesical.
- sin invasión. ---- no evaluable.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células transicionales cuyo sinónimo actual es carcinoma de células uroteliales comprende aproximadamente 90% de todos los tumores primarios de vejiga. Esta neoplasia ocurre en pacientes mayores de 50 años y predomina en hombres, afecta cualquier porción de la vejiga que en orden de frecuencia son las paredes laterales, pared posterior, trígono, cuello, orificios de uréteres, domo y pared anterior. El patrón de crecimiento del urotelio es exofítico y endofítico así como la combinación de ambos. Cuando es exofítico el tumor puede adoptar configuración papilar o aspecto sólido que se designa como nodular. El crecimiento endofítico del tumor, resulta en agregados de células uroteliales en la lámina propia y capa muscular.

La biopsia de vejiga es el procedimiento tradicional para establecer el diagnóstico confirmatorio de carcinoma de células uroteliales. De tal forma que el patólogo ante este tipo de biopsia está obligado a definir los siguientes parámetros: grado histológico, configuración (papilar o sólida), grado de penetración de la neoplasia, presencia de músculo, invasión linfática o vascular y si se envía mucosa adyacente deberá establecer los cambios celulares del urotelio. En relación al grado histológico de la neoplasia urotelial, se han realizado diferentes intentos para determinar las alteraciones citológicas y estructurales del tumor que tienen valor pronóstico. De las diferentes clasificaciones propuestas a partir de 1940 por Ash, éstas se han visto rebasadas por la clasificación conjunta con la OMS y Sociedad Internacional de Patología Urológica que se describe WHO-ISUP 1998 de sus siglas en inglés.

El objetivo principal de esta clasificación consiste en la división de las neoplasias en lesiones planas y papilares.

Permite separar los tumores papilares con relación al grado de diferenciación e invasión. De tal forma, en esta clasificación se reconocen los siguientes tumores papilares: papiloma, lesión papilar de bajo potencial maligno, carcinoma papilar de bajo grado y carcinoma papilar de alto grado. Esto deriva, tal como se ha mencionado, en establecer un factor pronóstico adicional para el paciente.

Se debe recordar que este sistema de gradificación del tumor se diseñó para tumores sin invasión y para el componente superficial de un tumor invasivo, pero no tiene influencia o poder discriminatorio cuando se aplica al componente invasivo de los carcinomas del urotelio. Sin embargo, la solidez de esta clasificación basada en parámetros histológicos y citológicos se apoya en la correlación con otros factores independientes tales como el índice de proliferación y expresión de oncogenes.

El grado histológico de tumor está relacionado con la etapa clínica de la neoplasia, que es el punto primordial pronóstico en el sentido que la mayor parte de carcinomas de bajo grado son superficiales y los carcinomas de alto grado siempre se acompañan con invasión. El grado histológico tiene valor pronóstico independiente de la etapa establecida. En las lesiones grado I o papilomas solitarios la frecuencia de recurrencia es de 30%-45%, pero se incrementa a 65%-90% cuando son múltiples.

En aproximadamente 10% al 30% el tumor recurrente presenta mayor grado histológico que la lesión original. A esto se debe señalar que en la mayoría de los casos con neoplasia maligna de alto grado no existe lesión de bajo grado preexistente.

Los conceptos anteriores nos plantearon el presente estudio en una serie de biopsias de vejiga con el objetivo de definir el grado histológico de la neoplasia urotelial al aplicar el sistema de clasificación WHO-ISUP 1998 y comparar con los diagnósticos emitidos previamente por diferentes patólogos que al parecer utilizaron preferentemente la clasificación de la WHO 1973 ya que no se estipuló en el reporte final de patología.

El total de biopsias de vejiga analizadas fueron 234 que correspondieron a 181 pacientes, resultado que se originó por que algunos pacientes se sometieron al procedimiento de biopsia en repetidas ocasiones. Esto a la vez, permitió definir dos grupos de sujetos: aquellos con una sola biopsia Grupo I y con múltiples biopsias Grupo II.

En nuestra serie, el carcinoma urotelial de vejiga se presentó con más frecuencia en hombres (82.5%) con proporción de 4:1. La edad promedio de presentación fue de 68 años, similar a lo reportado en la literatura ³⁴.

Al aplicar la clasificación de la WHO 1973 en los Grupos I y II, las lesiones de bajo grado o grado I y II fueron las más frecuentemente diagnosticadas con un porcentaje global del 68%; mientras que en el Grupo II fue de 67%. Las lesiones de alto grado III y IV, tuvieron porcentaje similar en ambos grupos (Grupo I 31% vs. Grupo II 32%). Las cuales tampoco variaron o progresaron con el tiempo en el Grupo II.

El resultado que consideramos más relevante en esta revisión fue la frecuencia de lesiones benignas hiperplásicas planas y papilares, displasia y carcinoma in situ al aplicar los parámetros de la clasificación WHO-ISUP 1998. Esto se debe a que no se estableció en ninguno de los casos con la clasificación WHO 1973, englobándose todos como carcinomas papilares grado I.

En los dos grupos predominaron los carcinomas de bajo grado, pero al comparar estos diagnósticos iniciales con los emitidos durante la revisión se rescataron lesiones premalignas y de bajo grado que en diferentes publicaciones se ha demostrado que se comportan como lesiones benignas que no progresan a lesiones de alto grado y con buen pronóstico³⁵.

La importancia de este resultado estriba en separarlas de los carcinomas papilares de bajo y alto grado, que muestran mal pronóstico y requieren del seguimiento estrecho de los pacientes.

Al aplicar la clasificación WHO-ISUP 1998 se detectó que en el Grupo I y II 3.3% y 4.9% respectivamente correspondieron a lesiones benignas principalmente hiperplasia reactiva, papilar y plana.

A pesar del diagnóstico inicial de carcinoma los pacientes del Grupo I no tuvieron seguimiento y en el Grupo II como era de esperarse la lesión hiperplásica no progresó a franca neoplasia. De tal forma que, el sobre diagnóstico de carcinoma urotelial condicionó que los pacientes requirieran innecesariamente de biopsias repetidas de vejiga.

De igual forma se identificó carcinoma urotelial in situ con porcentaje similar para ambos grupos (Grupo I 5.4% vs. Grupo II 5.6%). Mientras que alteraciones en el epitelio urotelial correspondientes a atipia reactiva que se clasificaron inicialmente de manera errónea como carcinoma urotelial grado I en 2.2 % de las biopsias del Grupo I y 0.7% del Grupo II. Este resultado concuerda con lo informado en la literatura médica, donde los porcentajes de carcinoma urotelial in situ varían de 1% al 3%³⁵.

En nuestra serie detectamos biopsias de vejiga con lesión urotelial papilar de bajo potencial maligno en 30.4% del Grupo I y 34.5% del Grupo II.

La relevancia de este resultado estriba en que tienen buen pronóstico, recurrencia menor al 20% y no progresan a lesiones con mayor grado histológico como los carcinomas papilares no invasores o de bajo grado, por lo que no es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes.

El subtipo de carcinoma de células uroteliales de bajo grado se diagnosticó en 19.6% de las biopsias de vejiga del Grupo I y en 25.4% del Grupo II posterior a la aplicación de los criterios de la clasificación WHO-ISUP 1998.

Esta neoplasia se caracteriza por alta frecuencia de recurrencia que alcanza hasta 71%, progresión a carcinoma de alto grado mayor al 12% y muerte por actividad neoplásica menor al 5%.³⁶ Estos pacientes deben ser sometidos a programas de vigilancia más estrecha para evitar recurrencia y progresión tumoral.

Los carcinomas de células uroteliales papilares de alto grado se encontraron en 41.3% en el Grupo I y 29.6% en el Grupo II, en estos casos el nivel de invasión siempre fue extenso y no se evaluó la permeación vascular o linfática en ninguno de los casos.

En los 92 pacientes del Grupo I, esto es con una sola biopsia de vejiga, a ninguno se les realizó cistectomía parcial ni total a pesar de que detectamos en 38 de 92 biopsias con carcinomas papilares uroteliales de alto grado. Las razones para esta conducta no fueron analizadas en el presente estudio. En el Grupo II con múltiples biopsias de vejiga, encontramos que de 12 sujetos a 11 se les practicó cistectomía total y cistectomía parcial a uno. En estas piezas quirúrgicas detectamos que el tipo histológico que prevaleció clasificado por parámetros WHO-ISUP 1998 fue carcinoma urotelial papilar de alto grado invasor. A diferencia de los diagnósticos emitidos con la clasificación de la WHO 1973, en las que sólo 2

biopsias (28%) correlacionaron con la pieza quirúrgica, y el resto de las lesiones se subdiagnosticaron.

Actualmente, es importante incorporar a los métodos histológicos rutinarios de diagnóstico estudios moleculares para identificación de lesiones biológicamente agresivas o genéticamente inestables. El estudio de inmunohistoquímica puede ser de utilidad para determinar la expresión anormal de p53 y proteína RB que al parecer correlacionan con progresión del carcinoma in situ. En casos de carcinoma in situ el análisis de DNA muestra aneuploidia de la población celular.

En los carcinomas papilares de bajo potencial maligno no invasores, se han demostrado escasas alteraciones genéticas tales como pérdida del cromosoma 9 y mutación de FGFR3 y se les conoce como lesiones “estables genéticamente”. Las lesiones de alto grado e invasoras son inestables genéticamente y muestran diferentes alteraciones cromosómicas, destacando la amplificación y mutación de p53 así como aneuploidia del DNA en un 90% de los casos.

CONCLUSIONES

1. La clasificación de la WHO-ISUP 1998 provee diversos parámetros morfológicos y citológicos que permiten separar lesiones benignas, preneoplásicas y neoplásicas con diversos grados de diferenciación.

2. El valor práctico de estos criterios histológicos tiene implicaciones en pronóstico y clínicas para el tratamiento así como seguimiento de los pacientes. Numerosos estudios recientemente han demostrado diferencias en la recurrencia, progresión y mortalidad en los casos utilizando la clasificación WHO-ISUP 1998.³⁶

3. En el presente estudio retrospectivo se encontró que al utilizar esta clasificación se rescataron y reclasificaron lesiones premalignas y de bajo potencial maligno. Los cuales inicialmente se consideraron exclusivamente como verdaderos carcinomas uroteliales de bajo y alto grado.

4. Es importante familiarizar al patólogo con el uso de la clasificación WHO-ISUP 1998 con el objetivo de uniformar las lesiones uroteliales. Esto facilitaría estudios clínicos y patológicos comparativos para el adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes.

5. El diagnóstico de carcinoma de células uroteliales se basa en los hallazgos histológicos en la biopsia de vejiga. Esto subraya la importancia del diagnóstico por el patólogo, ya que su informe debe incluir los siguientes parámetros: tipo de clasificación utilizada, grado histológico, configuración del tumor (papilar o sólida), grado de penetración de la neoplasia, presencia de músculo, invasión linfática o vascular. En los casos con mucosa adyacente deberá establecer e informar los cambios celulares del urotelio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Broders AC. Epithelioma of the genitourinary organs. *Ann Surg* 1922; 75:574-06.
2. Franksson C. Tumors of the urinary bladder. *Acta Chir Scand* 1950; 151:1-203.
3. Bergkvist A, Ljungquist A, Moberger G. Classification of bladder tumors based on the cellular pattern. *Acta Chir Scand* 1965; 130:371-378.
4. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumor. International histological classification of tumor 1973;10: Geneva.
5. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence progression and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21:185-95.
6. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The bladder Consensus Conference Committee WHO/ISUP. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
7. Cina SJ, Kristen J, Lancastre-Weiss KJ, Jonathan I, Epstein JI. Correlation of Ki-67 and P53 with the WHO/ISUP Classification system for urothelial neoplasia. *Arch Path Lab Med* 2001;125:646-51.
8. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999;162:702-07.
9. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Press: Lyon.
10. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo I, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications 2003 No 155. IARC Press: Lyon.
11. Negri E, La vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001;9:107-14.
12. Castelao JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Crowder JS, et al. Gender and smoking-related bladder cancer risk. *JNCI* 2002;93:538-45.

13. Pashols CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis and management. *Cancer Pract* 2002; 10:311-22.
14. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Rehn – pioneering findings on the aetiology of bladder tumors. *World J Urol* 2002;19:151-53.
15. McCredie M, Ford JM, Taylor JS, Stewart JH. Analgesics and cancer of the renal pelvis. *Cancer* 1982;49:2617-25.
16. Duvuru G, Tong B, Racusen L, Markowitz J, Westra W. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK Human Polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplant* 2002; 73:1933-35.
17. Sijmons RH, Kiemeneij LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998;160:466-70.
18. Wastron P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-85.
19. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med* 1990;32:838-45.
20. Tamboli P, Amin MB, Mohsin SK, Ben-dor D, Lopez-Beltran A. Plasmocytoid variant of non-papillary urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13:116A.
21. Manousakas T, Kyroudi A, Dimopoulos MA, Moraitis E, Mitropoulos D. Plasmocytoid transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2000;86:910.
22. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 1992;21: 135-41.
23. Budia A, Queipo Zaragoza JA, Pérez Ebri ML, Jiménez Cruz JF. Comparative study of pure epidermoid carcinoma of the bladder and urothelial carcinoma with squamous or mixed differentiated foci. *Actas Urol. Esp.* 1999;23: 111-18.

24. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 1989;42:250-53.
25. Kunze E, Francksen B, Schulz H. Expression of MUC5A mucin in transitional cell carcinoma of the urinary bladder and its possible role in the development of mucus-secreting adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2001; 439: 609-15.
26. Lopez-Beltran A, Martin J, García J, Toro M. Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. *Histol Histopathol* 1988; 3: 63-8.
27. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* 1996; 9: 989-994.
28. Holmang S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35 : 102-05.
29. Amin MB, Murphy WM, Reuter VE, Ro JY, Ayala AG. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1224-32.
30. Johanson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* 1999;161: 1798-802.
31. Lopez JI, Elorriaga K, Imaz I, Bilbao FJ. Micropapillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Histopathology* 1999;34: 561-62.
32. Oh YI, Kim KR. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Pathol Int* 2000;50: 52-6.
33. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch* 2001;438: 552-57.

34. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *J Urol* 1998;159: 779-82.
35. Young RH, Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1448-54.
36. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization /International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial neoplasm of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22: 1435-48.