

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado e Investigación

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

“NEOPLASIAS UROTELIALES PAPILARES VESICALES. CARACTERIZACIÓN
HISTOLÓGICA E INMUNOTIPIFICACIÓN CON BIOMARCADORES: KI-67, P53
Y CITOQUERATINA 20.”

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:

ANATOMIA PATOLOGICA

Presenta:

Dra. Nelly Alejandra Rangel Rodríguez

Director de tesis:

Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías

CIUDAD DE MÉXICO

2016



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de la División de enseñanza
Hospital Juárez de México.

Dr. José Rafael Peñavera Hernández
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Anatomía Patológica
Hospital Juárez de México.

Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías
Director de Tesis.

Dr. José Rafael Peñavera Hernández
Asesor de Tesis.

Número de registro de tesis: HJM 0079/15-R

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y brindarme una vida llena de aprendizajes y experiencias.

A mis padres sabiendo que jamás encontraré la forma de agradecer su constante apoyo y confianza, sólo espero que comprendan que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes.

A mi Director de tesis Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza y afecto fundamentales para la concreción de este trabajo.

INDICE

	Página
Introducción.....	5
Marco Teórico.....	6
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Objetivos.....	13
Diseño de Investigación.....	13
Material y métodos.....	13
Resultados.....	16
Discusión.....	19
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22
Anexos.....	25

INTRODUCCION

El 90% de todos los casos de tumores malignos vesicales corresponden a carcinomas de células transicionales (carcinoma urotelial), con predominio masculino en proporción 2.5:1. Su incidencia se incrementa con la edad y es el segundo cáncer más común del tracto genitourinario, superado sólo por el carcinoma prostático. Constituye el cuarto cáncer más común en hombres y el octavo lugar en mujeres. El aspecto histológico aisladamente ha resultado insuficiente para la predicción de comportamiento biológico. Se ha informado la utilidad de biomarcadores (Ki-67, p53 y citoqueratina 20) en el diagnóstico de los carcinomas vesicales (1,2).

No se conoce completamente la historia natural de las neoplasias uroteliales no invasivas no sujetas a tratamiento. Globalmente, el 70% de los tumores vesicales se presentan como enfermedad superficial, y el resto como músculo-invasiva. Del total de tumores superficiales, el 70% son lesiones de estadio Ta, el 20% T1 y un 10% CIS. La heterogeneidad de la enfermedad se expresa en la gran variabilidad de su evolución natural, desde los tumores Ta de bajo grado, con muy baja tasa de progresión, hasta los tumores T1 de alto grado asociados a progresión significativa y tasas de mortalidad específicas¹. Se han estudiado muchas características de los tumores uroteliales para intentar predecir su evolución: hallazgos patológicos, análisis citológico, marcadores moleculares (3).

La exactitud en el estadiaje y gradación de la enfermedad son muy importantes para decidir el tratamiento óptimo. En Diciembre de 1998 se publicó la clasificación de consenso de la OMS/ISUP (Sociedad Internacional de Uropatólogos) de las neoplasias uroteliales vesicales, en un intento necesario por desarrollar una clasificación aceptable y efectiva que permitiera su uso común entre urólogos, patólogos y oncólogos, clasificación que comprendía no sólo las condiciones neoplásicas, sino también las lesiones preneoplásicas .

Desde el punto de vista morfológico se identifican dos categorías diagnósticas básicas según el patrón de crecimiento de las lesiones intrapiteliales: planas y papilares. Su comportamiento clínico se relaciona con el grado de alteraciones en la arquitectura y en la citología del urotelio (4).

MARCO TEORICO

El 90% de todos los casos de tumores malignos vesicales corresponden a carcinomas de células transicionales (carcinoma urotelial), con predominio masculino en proporción 2.5:1. Su incidencia se incrementa con la edad y es el segundo cáncer más común del tracto genitourinario superado sólo por el carcinoma prostático. Constituye el cuarto cáncer más común en hombres y el octavo lugar en mujeres(1). Se han considerado factores de riesgo para el carcinoma urotelial vesical entre otros tabaquismo, la urolitiasis, infecciones urinarias crónicas persistentes, y factores ocupacionales como la exposición a algunos derivados del petróleo (2). No existen registros estadísticos confiables y actualizados de su frecuencia en México.

Pueden presentarse como enfermedad avanzada, con invasión del músculo detrusor de la vejiga (muscular propia) o como enfermedad temprana, sin invasión de la capa muscular propia de la vejiga, a los que de modo simplificado se les reconoce como músculo-invasivo en el primer escenario o superficial (no músculo invasivo) en el segundo (2,3).

El diagnóstico se establece mediante el estudio histopatológico de biopsias obtenidas por cistoscopia o bien en resecciones tumorales transuretrales, estas últimas pueden tener finalidad diagnóstica y/o terapéutica. A pesar de una resección completa estas neoplasias tienden a recurrir o progresar en el tiempo, con una probabilidad variable entre 15-70% para recurrencias y 7-40% para la progresión, en períodos aproximados de uno a cinco años luego del diagnóstico y tratamiento inicial, que puede incluir además quimioterapia y / o inmunoterapia(4,5).

A la fecha la mayoría de las investigaciones encaminan sus esfuerzos a determinar factores que podrían predecir con mayor exactitud el comportamiento biológico de estos tumores y por consiguiente obtener evidencias fuertes que permitan estratificar a los pacientes en grupos de riesgo variable, candidatos a abordajes terapéuticos individualizados. Los esfuerzos antes descritos aspiran abatir el monitoreo excesivo y la innecesaria terapia intravesical (5). Nosotros esperamos que la profundización en el conocimiento de éste tipo de neoplasias en nuestro medio, contribuya de igual modo a semejantes resultados, con impacto en el mejoramiento de la salud de los pacientes atendidos en la institución y repercusión en la efectividad y costos del manejo de esta patología.

Las investigaciones más recientes han vuelto la mirada hacia biomarcadores tales como el gen supresor tumoral p53, el marcador de proliferación celular Ki-67 y la sobre-expresión de citoqueratina 20 en el urotelio neoplásico (6,7,8,9). Sin embargo, a pesar de las evidencias acumuladas sobre su utilidad en la caracterización de los carcinomas vesicales, estos marcadores no son empleados de forma rutinaria y sistemática en la mayoría de los laboratorios, según informes revisados (5,10,11), y el nuestro no es la excepción. Pretendemos con éste trabajo avalar la necesidad de caracterización inmunofenotípica de los carcinomas de vejiga en el Hospital Juárez de México.

Los biomarcadores son sustancias que han demostrado su utilidad para medir objetivamente o evaluar procesos biológicos tales como recurrencia y progresión tumoral entre otros. Los estudios que han tratado de vincular la expresión de dichos marcadores con factores pronósticos clásicamente definidos como el grado y estadio patológico en carcinomas vesicales son pocos y con resultados contradictorios (5,12,13), que al menos en parte pueden ser explicados por el diseño diferente de las investigaciones y valores de corte irregulares para las distintas variables (14,15). Es en dicho escenario que el proyecto de investigación que presentamos cobra relevancia, como un intento adicional de profundizar en el conocimiento del cáncer vesical y explorar con sus resultados, la utilidad de los biomarcadores evaluados (p53, Ki-67 y citoqueratina 20) en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias uroteliales papilares de la vejiga.

Displasia urotelial

Es una lesión intraurotelial con cambios apreciables arquitectónicos y citológicos sugerentes de ser preneoplásicos pero sin criterios de carcinoma in situ (CIS). La morfología de la displasia generalmente muestra células cohesivas caracterizadas por leves cambios nucleares/nucleolares que focalmente incluye un apiñamiento nuclear irregular y ligera hiper cromasia. Los nucléolos pueden ser prominentes y las figuras mitóticas, si están presentes, están localizadas en la capa basal. Las células paraguas (superficiales) suelen estar presentes. La mayoría de las anomalías celulares se restringen a las capas basales e intermedias pudiendo haber un aumento en el número de capas celulares. Los hallazgos nucleares y arquitectónicos son considerados mayoritariamente entre atipia reactiva y displasia. La citoqueratina 20 puede tener valor si está presente. Las alteraciones de p53 y pérdidas alélicas, fundamentalmente en el cromosoma 9, también se han demostrado. Las lesiones displásicas se ven típicamente en vejigas con neoplasia urotelial y no son frecuentes en su ausencia. Dados los problemas de su reproducibilidad interobservador, la falta de una definición uniforme, y confusas

publicaciones en la literatura en las que con frecuencia se combinan la displasia moderada y severa (la última actualmente considerada CIS), la historia natural de la displasia vesical no está bien establecida. La displasia es más relevante en las neoplasias papilares no invasivas, donde su presencia indica inestabilidad urotelial y es un marcador de recidiva o progresión. La displasia de novo progresa a neoplasia vesical en un 5-19% de los casos (16,17).

Carcinoma urotelial in situ

El carcinoma in situ (CIS) es una lesión plana, no papilar en la que la superficie epitelial contiene células citológicamente malignas. El diagnóstico morfológico de CIS requiere la presencia de atipia citológica severa (anaplasia nuclear). No son precisos cambios en todo el espesor aunque suelen estar presentes, con prominente desorden celular, con pérdida de la polaridad y la cohesividad. Las células tumorales tienden a ser grandes y pleomórficas, con un citoplasma abundante, aunque algunas son pequeñas con un alto grado núcleo-citoplásmico. Los nucléolos son grandes y prominentes en algunas células y pueden ser múltiples. Las figuras mitóticas también se ven en las capas superficiales del epitelio. Las células paraguas pueden estar presentes. El CIS no debe ser subclassificado por el grado, ya que por definición, todo CIS es una lesión de alto grado. Cuando se evalúa el grado de atipia citológica, es importante comparar las células en cuestión con el urotelio normal que lo rodea. El CIS con frecuencia es infradiagnosticado, y en el pasado era considerado como displasia moderada debido a que no era bien reconocido en base a la no afectación de todo el espesor epitelial por la atipia citológica. El CIS puede ser focal o difuso. La citoqueratina 20 está anormalmente expresada en el CIS. La expresión anormal de p53 y pRB se puede correlacionar con la progresión del CIS o con la respuesta a la terapia con BCG. El CIS primario (de novo) representa el 1-3% de las neoplasias uroteliales y asienta fundamentalmente en la vejiga (17).

LESIONES UROTELIALES PAPILARES NO INVASIVAS

Este grupo comprende al papiloma, papiloma invertido, neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (PUNLMP), y el carcinoma urotelial papilar no invasivo de bajo y alto grado

Papiloma urotelial

El papiloma urotelial es una neoplasia exofítica benigna compuesta de un delicado tallo fibrovascular recubierto de un urotelio de aspecto normal. Las células superficiales son con frecuencia prominentes, las mitosis son raras y, si están presentes, se localizan en la capa basal. El estroma puede mostrar edema o células inflamatorias. Se aplica el término de difuso cuando existe una afectación

extensa de la papilomatosis. Los papilomas son tumores diploides con baja proliferación, expresión ausente de p53. La expresión de la citoqueratina 20 se limita a las células superficiales (paraguas). La incidencia del papiloma es menor del 1% de todos los tumores vesicales. La hematuria es frecuente. La mayoría son lesiones únicas que ocurren en pacientes jóvenes (edad media de 46 años), próximos a los meatos ureterales. Pueden recidivar, sin embargo no progresan.

Papiloma invertido

El papiloma invertido es un tumor urotelial benigno que tiene un patrón de crecimiento endofítico con mínima atipia citológica. La mayoría de los casos son lesiones polipoides, solitarias, menores de 3 cm, presentes en el trigono vesical, aunque también se pueden observar en uréter, pelvis renal o uretra. Histológicamente, el papiloma invertido tiene una superficie lisa cubierta por urotelio normal, con cordones de células uroteliales invaginadas de forma extensa desde la superficie urotelial hasta la lámina propia subyacente sin alcanzar la pared muscular. Puede haber focos pequeños de atipia citológica siendo raras las figuras mitóticas. Cuando se resecan completamente, tienen muy bajo riesgo de recidiva. En un pequeño porcentaje de casos se puede asociar con carcinoma urotelial de forma concurrente o subsiguiente. Raramente hay casos híbridos en el sentido de que la lesión presente ambos patrones de papiloma exofítico y papiloma invertido simultáneamente. El índice hombre-mujer es de 4-5/1, la edad es muy variable (10-94 años), siendo la clínica principal la hematuria o la sintomatología obstructiva miccional. La recidiva de la enfermedad es inferior al 1% de casos (17,18).

Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (PUNLMP)

Se trata de un tumor papilar urotelial no invasivo que parece un papiloma urotelial exofítico pero que muestra un aumento en su celularidad que excede el espesor normal urotelial. La mayoría de casos son solitarios, de 1-2 cm de diámetro, localizados en las paredes laterales o posterior, cercanos a los orificios ureterales. Las papilas son finas y no fusionadas, compuestas por un urotelio de múltiples capas con mínima o ausente atipia citológica. La polaridad celular está preservada y existe apariencia ordenada con mínimas variaciones en la arquitectura. Los núcleos están algo aumentados. Las capas basales pueden parecer empalizadas y la capa superficial está preservada. Estos hallazgos arquitectónicos y citológicos no deben ser valorados en áreas de cortes tangenciales de la neoplasia. Estos tumores son predominantemente diploides, con una baja tasa de proliferación y pérdidas alélicas en el 80% de casos. La relación hombre-mujer es 5/1 y la edad media de diagnóstico 65 años. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de

recidiva de lesiones papilares que, ocasionalmente, pueden ser de mayor grado y pueden progresar (18,19).

Carcinoma urotelial de bajo grado no invasivo

Neoplasia urotelial revestida de brotes papilares que muestra una apariencia ordenada pero con variaciones fácilmente reconocibles en la arquitectura y citología. Histológicamente el tumor muestra finas papilas con ramificaciones frecuentes, mínima fusión, y variaciones en la polaridad nuclear, tamaño y contorno nuclear, patrón de cromatina y con presencia de nucléolos. Las figuras mitóticas no son frecuentes y normalmente se ven en la mitad inferior del urotelio, aunque se pueden observar a cualquier nivel. Las secciones tangenciales próximas a la base del urotelio pueden desorientar por la presencia de un urotelio inmaduro con frecuente actividad mitótica. Un espectro de anomalías arquitectónicas y citológicas pueden coexistir dentro de una única lesión, reforzando la importancia de examinar toda la lesión valorando el mayor grado de anormalidad. Es frecuente la expresión alterada de la citoqueratina 20, y proteínas p53 y p63. La relación hombre-mujer es de 2.9/1 y la edad media al diagnóstico de 70 años³¹. La mayoría de pacientes se presentan con hematuria y tienen un tumor único en la cara posterior o laterales, aunque el 22% tienen 2 o más tumores. La tasa de recidiva, progresión del estadio y mortalidad relacionada con el tumor son aproximadamente del 50%, 10% y 5% respectivamente (3, 18,19).

Carcinoma urotelial de alto grado no invasivo

Se trata de una neoplasia urotelial recubierta de brotes papilares que muestra un moderado-marcado patrón arquitectónico de desorden y atipia citológica. Histológicamente las papilas están con frecuencia fusionadas. Los núcleos a menudo son pleomórficos, con nucléolos prominentes y alteraciones en la polaridad. Las figuras mitóticas, con formas atípicas incluidas, se ven frecuentemente a todos los niveles del urotelio. El espesor del urotelio varía considerablemente. Dentro de esta categoría hay un espectro de atipia, el mayor del cual muestra un pleomorfismo nuclear marcado y difuso. Estos tumores también tienen un alto riesgo de asociación con enfermedad invasiva en la biopsia. De forma paralela al alto grado de atipia citológica dentro de estas lesiones, la mucosa urotelial plana circundante puede mostrar la presencia de CIS.

Los cambios de expresión de citoqueratina 20, p53 y p63 y la aneuploidía son más frecuentes que en las categorías previas. Las alteraciones moleculares en estos tumores muestran con frecuencia sobreexpresión de p53, HER2 o EGFR, y pérdidas en p21 o p27 comparables a las vistas en los tumores invasivos. Las lesiones no invasivas de alto grado (pTaG3) son genéticamente idénticas a los

tumores invasivos. La hematuria es frecuente y el aspecto endoscópico varía desde formas papilares hasta tumores únicos o múltiples de aspecto nodular/sólido. El carcinoma papilar urotelial de alto grado tiene mucho mayor riesgo de progresión que las lesiones de bajo grado, que oscila entre el 15% y el 40% (19).

NEOPLASIAS UROTELIALES INVASIVAS

Invasión de la lámina propia.

La invasión de la lámina propia se caracteriza por la presencia de células uroteliales neoplásicas dentro de la lámina propia en forma de nidos, racimos o como células sueltas, a menudo asociada con una marcada retracción por artefacto. Otra característica de la invasión tumoral, aunque no siempre está presente, es una respuesta del estroma de tipo inflamatorio o desmoplásico asociada a la neoplasia. En los carcinomas papilares de bajo grado, se puede observar dentro de la lámina propia, grandes nidos redondeados de urotelio con empalizada y rodeados por estroma de apariencia normal. Esto representa un patrón de crecimiento invertido de los carcinomas no invasivos.

La retracción prominente por artefacto alrededor de los nidos tumorales infiltrantes en la lámina propia, a menudo se diagnostican como invasión vascular. Esta es poco común en los casos con invasión de lámina propia. Este diagnóstico se debe reservar para los casos inequívocos o para aquellos en los que se confirma mediante inmunohistoquímica. En algunas resecciones transuretrales, se puede distinguir la lámina propia, reconociendo la muscularis mucosa así como los vasos de gran calibre. Esto permite el subestadiaje de los tumores que invaden la lámina propia, basado en la relación de estos tumores con la muscularis mucosa (por encima, o por debajo).

Invasión de la muscular propia (músculo detrusor)

La diferenciación en una resección transuretral entre la invasión de la muscularis mucosa o de la muscular propia, puede ser en ocasiones difícil. Un tumor extensamente infiltrante en el que se observan entremezcladas ocasionales bandas de músculo, puede representar tanto la muscularis mucosa como la muscular propia rota y distorsionada. En estos casos, las tinciones especiales como la tinción de Masson o la de Actina por inmunohistoquímica pueden ayudar a identificar todo el músculo liso; la presencia de numerosas fibras de músculo liso entremezcladas con los nidos tumorales, pueden llevar a la conclusión de que se trata de invasión de muscular propia. (19,20).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los criterios con los que hacemos el diagnóstico de los carcinomas uroteliales de vejiga en el Hospital Juárez de México, son los que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS-2004). Sin embargo el aspecto histológico considerado aisladamente, aún incluyendo grado y estadio patológico, ha demostrado ser insuficiente para predecir e individualizar el comportamiento biológico de estos tumores. De tal suerte que en la práctica clínica uro-oncológica del presente, los pacientes portadores de cáncer vesical tienen que ser sometidos a seguimientos y controles excesivos, no exentos de molestias y complicaciones.

Aun así existe siempre la posibilidad de sobreatamiento o insuficiente prevención de recurrencias, un hecho bien reconocido en la literatura (18), del cual nuestra realidad no difiere. Esta investigación pretende sumar esfuerzos en la identificación de marcadores que eleven la certeza diagnóstica de los carcinomas vesicales, y evidenciar la relación entre estos y variables histológicas convencionales.

JUSTIFICACION

Los carcinomas de células transicionales constituyen el tumor maligno más frecuente de la vejiga. La uropatología quirúrgica ha mostrado incremento progresivo en el Hospital Juárez de México, y en particular el manejo quirúrgico de la patología oncológica del tracto urinario. Lo anterior demanda del patólogo un conocimiento profundo y actualizado no sólo de los criterios histopatológicos para el diagnóstico sino un refinamiento de las herramientas auxiliares para tales fines. Contribuir a satisfacer dicha demanda es propósito medular del presente estudio. Los resultados de esta investigación mejorarán nuestro entendimiento de la entidad, propiciando una mayor eficiencia diagnóstica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Profundizar en el conocimiento de las neoplasias vesicales en nuestro medio y evaluar la utilidad de la inmunohistoquímica en la estratificación de pacientes según grupos de riesgo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1-Establecer el perfil epidemiológico de las neoplasias uroteliales papilares de vejiga en el Hospital Juárez de México.

2-Determinar la frecuencia relativa de diferentes tipos histológicos de neoplasias uroteliales papilares de vejiga diagnosticadas en la institución.

3-Conocer el estadio patológico más frecuente de las neoplasias uroteliales papilares vesicales, al momento de su diagnóstico, en nuestro medio.

4-Explorar la expresión de proteína p53, citoqueratina 20 y la actividad proliferativa media con Ki67, entre las neoplasias uroteliales papilares, de esta serie.

5-Correlacionar grado histológico y estadio patológico con la expresión de biomarcadores en las neoplasias uroteliales papilares, del presente estudio.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo, no experimental, retrospectivo y transversal.

MATERIAL Y METODOS

Del total de especímenes quirúrgicos uropatológicos diagnosticados en el Hospital Juárez de México, en el período comprendido entre Enero 2014 a Mayo 2016 se seleccionaron aquellos con diagnóstico de neoplasia urotelial papilar vesical (NUPVE), siguiendo los criterios de la clasificación histológica OMS / ISUP (2004) y de estadificación patológica según UICC-TNM (2002), hasta completar un número de 70 casos, en los que se incluyó: Papiloma urotelial, Carcinoma urotelial in situ, Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno, Carcinoma papilar urotelial de bajo grado, Carcinoma papilar urotelial de alto grado.

Las muestras se fijaron en formol neutro al 10%, se sometieron al proceso histológico automatizado que abarca deshidratación, aclaramiento e inclusión en parafina. Se realizaron cortes entre 4 y 5 micras, los cuales fueron teñidos con la tinción de rutina Hematoxilina/Eosina (H-E), para su revisión con microscopio LEICA-DME.

Se llevó a cabo inmunomarcación con anticuerpos para p53, Ki-67 y citoqueratina 20, siguiendo el sistema avidina-biotina-estreptavidina y la diaminobencidina como cromógeno. (Tabla No. 1)

Tabla No.1- Anticuerpos empleados, dilución de trabajo y procedencia.

Anticuerpo	Dilución de trabajo	Procedencia
Citoqueratina 20	1:25	DAKO
p53	1:50	DAKO
ki-67	1:50	DAKO

Se realizaron controles positivos y negativos para la inmunomarcación con cada anticuerpo, en cada preparación (laminilla), empleando como control positivo de p53 cortes de carcinoma mamario y para Ki-67 y citoqueratina 20 cortes de apéndice cecal.

Los resultados de la inmunomarcación para citoqueratina 20 fueron valorados cualitativamente. Se consideraron positivos, en los que la tinción fue color café en la membrana de las células neoplásicas, con distribución anómala transurotelial total. La marcación limitada a las células superficiales (“en paraguas”) o de células aisladas en el espesor del urotelio neoplásico se consideraron negativos.

La coloración café en los núcleos de las células neoplásicas fue registrada para los anticuerpos Ki-67 y p53 y se evaluaron de modo semicuantitativo.

Se consideró positiva la inmunomarcación con Ki-67 cuando el número de núcleos café fue igual o mayor al 20% de las células neoplásicas contadas en las áreas de mayor expresión (“calientes”).

Se reconoció inmunomarcación positiva para p53, cuando el número de núcleos café fue igual o mayor al 10% de las células neoplásicas en las zonas de máxima expresión (“calientes”).

CRITERIOS DE INCLUSION

Tumores vesicales diagnosticados como neoplasias uroteliales vesicales.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Lesiones vesicales no neoplásicas o con diagnóstico distinto de neoplasia urotelial vesical.

CRITERIOS DE SALIDA

Neoplasias uroteliales vesicales con tejido subóptimo para interpretación histológica e inmunomarcación.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

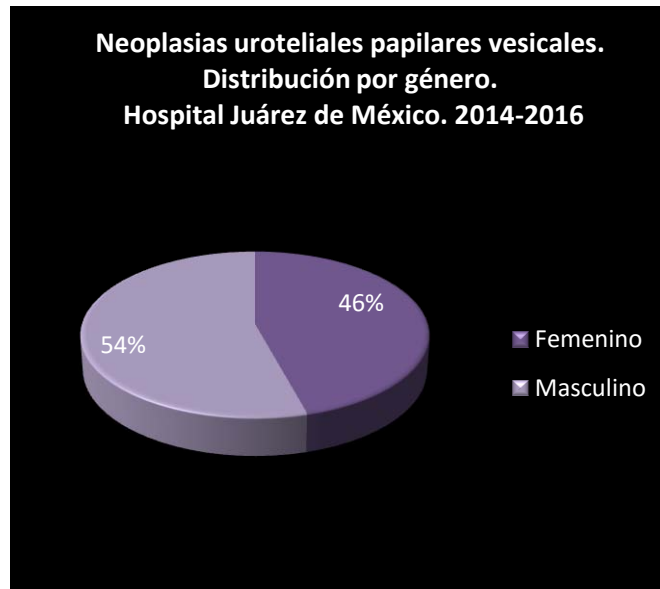
- 1.- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años.
- 2.- Género: variable cualitativa expresada como Masculino (M) / Femenino (F).
- 3.-Tipo histológico (incluyendo grado): variable cualitativa nominal, según clasificación OMS 2004/ISUP-2004(véase anexo).

VARIABLES DEPENDIENTES

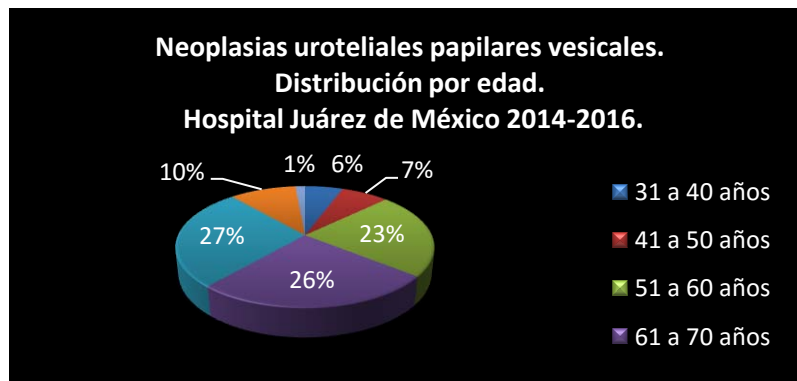
- 1.- Estadio patológico, según clasificación TNM, UICC-2002(veáse anexo).
- 2.- Resultados de la inmunomarcación: valoración cuali-cuantitativa.

RESULTADOS

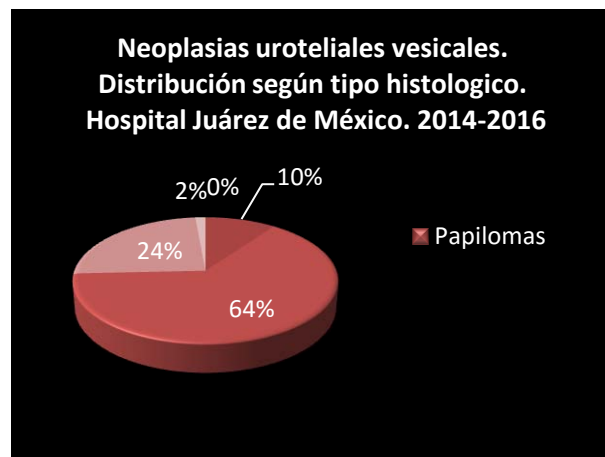
Del total de pacientes con neoplasia urotelial papilar vesical el 54% (38 casos) fueron del sexo masculino y el 46% (32 casos) del sexo femenino.



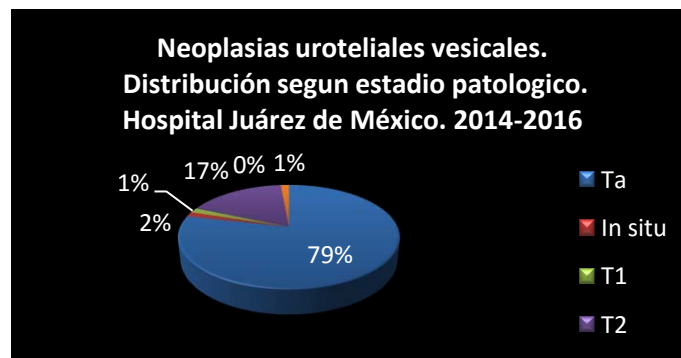
Del total de los pacientes el 27% (19 casos) se ubicó en el rango comprendido de 71-80 años, siendo el rango más frecuente. El 26 % (18 casos) se ubicó entre 61-70 años, el 23 % (16 casos) entre 51-60 años, el 10 % (7 casos) entre 81-90 años, el 7 % (5 casos) entre 41-50 años, el 6 % (4 casos) entre 31-40 años, el 1 % (1 caso) entre 91-100 años. Siendo la edad promedio 68 años.



Del total de los casos el 64% (45 casos) fueron del tipo histológico carcinoma papilar urotelial de alto grado (Fig.1-2), el 24% (17 casos) fueron carcinoma papilar urotelial de bajo grado (Fig.3), el 10% (7 casos) fueron neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (Fig.4), el 2% (1 caso) fue carcinoma in situ. Ningún caso correspondió a papiloma.



Del total de los casos el 79% (55 casos) presentaron un estadio patológico Ta, el 17% (12 casos) fueron T2, el 2% (1 caso) fue in situ, con 1% se encontraron los estadios patológicos T1 y T4 (con un caso respectivamente), ningún caso se encontró en estadio T3.



La expresión anormal transurotelial de citoqueratina 20 se limitó a carcinomas uroteliales (Fig.5), con mayor extensión en los carcinoma uroteliales de alto grado evaluados. No se observó en neoplasias uroteliales de bajo potencial maligno, en las cuales la inmunomarcación con citoqueratina 20 se restringió a la capa de células superficiales (Fig.6), observándose además un patrón mixto: transurotelial con reforzamiento superficial (Fig.7) en carcinoma urotelial de bajo grado y neoplasia papilar de bajo potencial maligno. No se registró correspondencia regular entre la actividad proliferativa medida con Ki-67 (Fig.8-9) y el grado histológico de los tumores inmunomarcados. Lo anterior es semejante para la sobre-expresión de p53 (Fig.10), sin relación regular entre sobre-expresión de ésta última y la inmunomarcación con Ki-67.

**Neoplasias uroteliales vesicales.
Correlación histológica-inmunofenotípica.
Hospital Juárez de México.2014-2016**

Caso no.	Grado histológico	CK20	Ki67	P53
1	Carcinoma papilar urotelial de alto grado	Patrón Transurotelial	Positivo 25%	Positivo 70%
2	Carcinoma papilar urotelial de alto grado	Patrón Transurotelial	Positivo 40%	Positivo 90%
3	Carcinoma papilar urotelial de alto grado	Patrón Transurotelial	Positivo 25%	Positivo 50%
4	Carcinoma papilar urotelial de bajo grado	Patrón Transurotelial	Negativo 15%	Positivo 60%
5	Carcinoma papilar urotelial de bajo grado	Patrón Transurotelial	Negativo 10%	Positivo 70%
6	Carcinoma papilar urotelial de bajo grado	Patrón mixto: transurotelial con reforzamiento superficial	Negativo 15%	Positivo 70%
7	Carcinoma papilar urotelial de bajo grado	Patrón Transurotelial	Negativo (0)	Positivo 65%
8	Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno	Patrón superficial	Positivo 30%	Positivo 90%
9	Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno	Patrón superficial	Positivo 15%	Positivo 75%
10	Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno	Patrón superficial	Negativo 6%	Positivo 70%

DISCUSION

En el presente estudio, la distribución de la incidencia de cáncer de vejiga por, sexo y tipo histológico, está en concordancia con los resultados de otras series (17,20).

La edad media de los casos estudiados fue ligeramente discordante a lo reportado en diferentes series, presentándose una década más tarde, en comparación a lo reportado en la literatura (17). La razón hombre/mujer: 2/1 es semejante a la encontrada en la mayoría de la literatura. La diferencia entre ambos sexos, está dada por una mayor exposición masculina a los factores de riesgo, fundamentalmente el tabaco y la exposición laboral a sustancias químicas. Los estudios analíticos en que se detecta esta asociación son múltiples, identificándose un incremento en el riesgo entre 2 y 10 veces (20).

El tipo histológico más frecuente en nuestra serie fue el carcinoma papilar urotelial de alto grado no invasivo, caracterizado por papilas irregulares, fusionadas y con abundantes ramificaciones. El estroma de las papilas fue difícil de identificar y el patrón arquitectural predominantemente desordenado, como ha sido ampliamente descrito en la literatura (16,17,18).

El segundo tipo histológico que más frecuentemente encontramos fueron los carcinomas papilares uroteliales de bajo grado. El tercer tipo histológico más frecuente fue la neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno. El carcinoma in situ obtuvo el cuarto lugar en frecuencia y representó el 2 % de las neoplasias uroteliales estudiadas, identificado como una lesión plana, no papilar en la que la superficie epitelial mostró células citológicamente malignas. La distribución según tipo histológico en los casos que presentamos es coincidente con lo reportado por diferentes autores (2,4,19,20).

El estadio patológico más frecuente de los casos estudiados fue Ta (carcinoma papilar no invasivo), representando el 79%, seguido por T2 (tumores con invasión en muscular propia) con el 17% de los casos. El 2% correspondió a carcinoma In situ y el 1 % a casos clasificados en estadio T1 (tumor invasivo en tejido conectivo subepitelial) y estadio T4 (tumor que invadía pared pélvica). Patrón semejante ha sido comentado en series precedentes (3,14).

En nuestra serie, aunque el número de casos inmunomarcados es reducido, la constante expresión anormal (transurotelial) de citoqueratina 20 en carcinomas

uroteliales sugiere su utilidad para separar carcinomas uroteliales (expresión anormal de citoqueratina 20) de neoplasias uroteliales de bajo potencial maligno (expresión de citoqueratina 20 superficial, semejante al urotelio no neoplásico). Este patrón de inmunomarcación ha sido avalado por el grupo europeo de Bertz y col.(9), así como por los resultados publicados en varias series (7,13).

Si bien algunos autores han atribuido valor pronóstico independiente a la medición de la actividad proliferativa medida con Ki-67 y la expresión de proteína del gen supresor tumoral p53 en neoplasias uroteliales vesicales (17,15), el escaso número de casos explorados al respecto en nuestra casuística y la irregularidad de los resultados, no nos permiten hacer aseveraciones sobre su posible valor como herramienta diagnóstica, en éste estudio.

CONCLUSIONES

- 1-Las neoplasias uroteliales vesicales en nuestro medio ocurren con mayor frecuencia en hombres mayores de 60 años.
- 2-El carcinoma urotelial de alto grado es el subtipo histológico predominante en la serie estudiada.
- 3-El estadio patológico Ta: carcinoma papilar no invasivo, es el más común para las neoplasias vesicales, al momento de su diagnóstico, en el Hospital Juárez de México.
- 4-La expresión transurotelial (anormal) de citoqueratina 20 es propia del inmunofenotipo de los carcinomas vesicales en los casos que evaluamos.
- 5-En el Hospital Juárez de México el cáncer vesical se diagnostica en estadio patológico temprano, con independencia del grado histológico.

BIBLIOGRAFÍA

1-Eble N J and cols.WHO Classification of tumors of the Urinary System and Male Organs.1st edition. 2002; 159-199.

2-Bostwick David G, MD, Cheng Liang, MD. Urologic Surgical Pathology. Second edition. Mosby Elsevier 2008; 260-351.

3-Yin H, Leong AS. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. Am J Clin Pathol 2004; 121 (5): 679-87.

4-Epstein JI, Reuter VR, Amin MB. Biopsy Interpretation of the Bladder.Second Edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010; 43-170.

5-Ogata DC, Paredes Ribas Marcondes CA, Tuon FF, Schreiner WF, Cavalli G, Agustín Czecko LE. Superficial Papillary urothelial neoplasms of the bladder(PTA E PT1): Correlation of expression of p53, Ki-67 and CK 20 with histologic grade, recurrence and tumor progression. Rev. Col. Bras.Cir.2012; 39(5): 394-400.

6-Wang L, Feng C, Ding G, Ding Q, Zhou Z, Jiang H, Wu Z. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. Tumour Biol. 2014 Apr;35(4):2989-95. doi: 10.1007/s13277-013-1384-9

7-Ding W, Gou Y, Sun C, Xia G, Wang H, Chen Z, Tan J, Xu K, Qiang D. Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC. Urol Oncol. 2014 Jan;32(1):42.e13-9.

8-Proctor I, Stoeber K, Williams GH. Biomarkers in bladder cancer. Histopathology. 2010;57(1):1-13.

9-Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöhr R, Link S, Hofstädter F, Hartmann A. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):218-26. Ben

10-Abdelkrim S, Rammeh S, Ziadi S, Tlili T, Jaidane M, Mokni M. Expression of topoisomerase II alpha, ki67, and p53 in primary non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. J Immunoassay Immunochem. 2014;35(4):358-67.

11-Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, Rhijn BV, Kakiashvili DM, Fleshner N, et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non- muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. *Urol Ann.* 2011;3(3):119-26.

12-Lee JY, Joo HJ, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of substaging according to the depth of lamina propria invasion in primary T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Korean J Urol.* 2012;53(5):317-23.

13-Halimi M, Salehi A, Baybordi H, Nazami N, Immunohistochemical positive stained p53 protein in bladder transitional cell carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(2):155-8.

14-Ramos D, Navarro S, Villamón R, Gil-Salom M, Llombart-Bosch A. Cytokeratin expression patterns in low-grade papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Cancer.* 2003;97(8):1876-83.

15-Barbisan F, Santinelli A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, et al. Strong immunohistochemical expression of fibroblast growth factor receptor 3, superficial staining pattern of cytokeratin 20, and low proliferative activity define those papillary urothelial neoplasms of low malignant potential that do not recur. *Cancer.* 2008;112(3):636-44.

16-.Álvarez Kindelán J*, Campos Hernández JP*, López Beltrán A**, Requena Tapia. Clasificación de la OMS 2004 para los tumores vesicales: resumen y comentarios MJ*. *Actas Urol Esp.* 007;31(9):978-988

17- P.San Muguel Fraile, I. Antón Badiola, J.A. Ortiz Rey, C. Alvarez Alvarez, A. Fernández Costas, M. Lago Fernández, E. Pelaez Boismorand, E. Zungri Telo, A. De La Fuente Buceta. Estudio Comparativo de la expresión de p53, Ki67, bcl-2 y CK20 en el carcinoma transicional superficial de vejiga: correlación con la recurrencia, grado histológico y estadio clínico. *Actas Urol Esp.* 27 (8): 587-593,2003.

18-Zhai Qihui “Jim”, MD, Ro Jae Y.,MD . *Advances in surgical pathology: Bladder cancer.* Woltwers Kluwer. 2016.

19-Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE(Eds): *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs(4th edition).*IARC: Lyon 2016.

20- A. Stenzl (presidente), N.C. Cowan, M. De Santis, M. Kuczyk, A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif, J.A. Witjes © European Association of Urology 2010. Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico.
© European Association of Urology 2010

ANEXOS

Clasificación histológica de los tumores del tracto urinario OMS 2002

Tumores uroteliales

Carcinoma urotelial infiltrante
Con diferenciación escamosa
Con diferenciación glandular
12 Con diferenciación trofoblástica
Anidado
Microquístico
Micropapilar
Semejante a linfopitelioma
Linfoma-similar
Plasmocitoide
Sarcomatoide
Células gigantes
Indiferenciada
Neoplasias uroteliales no invasivas
Carcinoma urotelial in situ
Carcinoma urotelial papilar no invasivo de bajo grado
Carcinoma urotelial papilar no invasivo de alto grado
Carcinoma urotelial papilar no invasivo de bajo potencial maligno
Papiloma urotelial
Papiloma urotelial invertido

Neoplasias escamosas

Carcinoma de células escamosas
Carcinoma verrugoso
Papiloma de células escamosas

Neoplasias glandulares

Adenocarcinoma
Intestinal
Mucinoso
Células en anillo de sello
Células claras
Adenoma vellosa

Tumores neuroendocrinos

Carcinoma de células pequeñas
Carcinoide
Paraganglioma

ANEXOS

Clasificación histológica de los tumores del tracto urinario OMS 2002 (Continuación).

Tumores melanocíticos

Melanoma maligno

Nevos

Tumores mesenquimales

Rabdomiosarcoma

Leiomiomasarcoma

Angiosarcoma

Osteosarcoma

Histiocitoma fibroso maligno

Leiomioma

Hemangioma

Otros

Tumores linfoides y Hematopoyéticos

Linfoma

Plasmocitoma

Tumores misceláneos

Carcinoma de Skene, Cowper y glándulas de Littre

Tumores metastásicos y tumores que se extienden desde otros órganos

TNM Clasificación de carcinomas de vejiga urinaria

T-Tumor primario

TX Tumor primario no puede ser evaluado

T0 Sin evidencia de tumor primario

Ta Carcinoma papilar no invasivo

Tis Carcinoma in situ: "tumor plano"

T1 Tumor invade tejido conectivo subepitelial

T2 Tumor invade musculo

T2a Tumor invade musculo superficial (capa interna)

T2b Tumor invade musculo profundo (capa externa)

T3 Tumor invade tejido perivesical

T3a Tumor invade tejido perivesical (microscópico)

T3b Tumor invade tejido perivesical (masa extravesical macroscópica)

T4 Tumor invade cualquiera de los siguientes: próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal

T4a Tumor invade próstata, útero o vagina

T4b Tumor invade pared pélvica o pared abdominal

FIGURAS

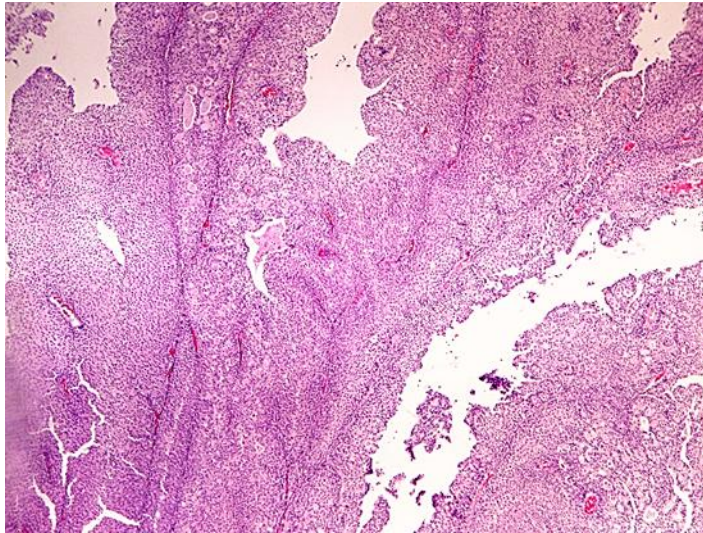


Fig 1. Carcinoma papilar urotelial de alto grado. H-E. Caso 1.

Papilas gruesas ramificadas y fusionadas.

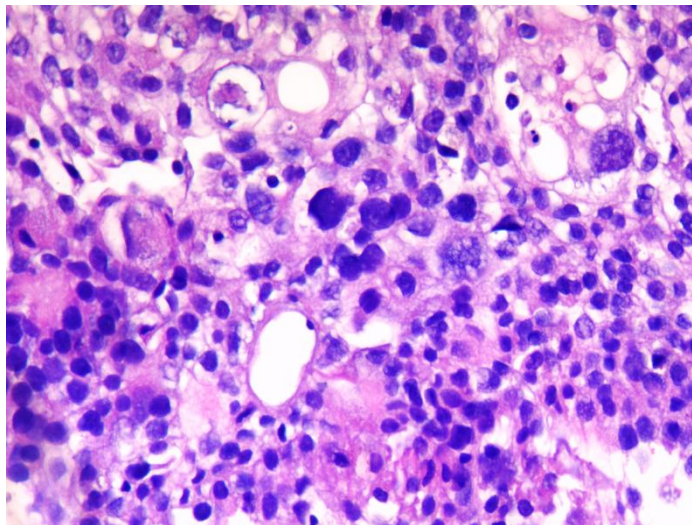


Fig 2. Carcinoma papilar urotelial de alto grado. H-E. Caso 2

Pleomorfismo celular acentuado.

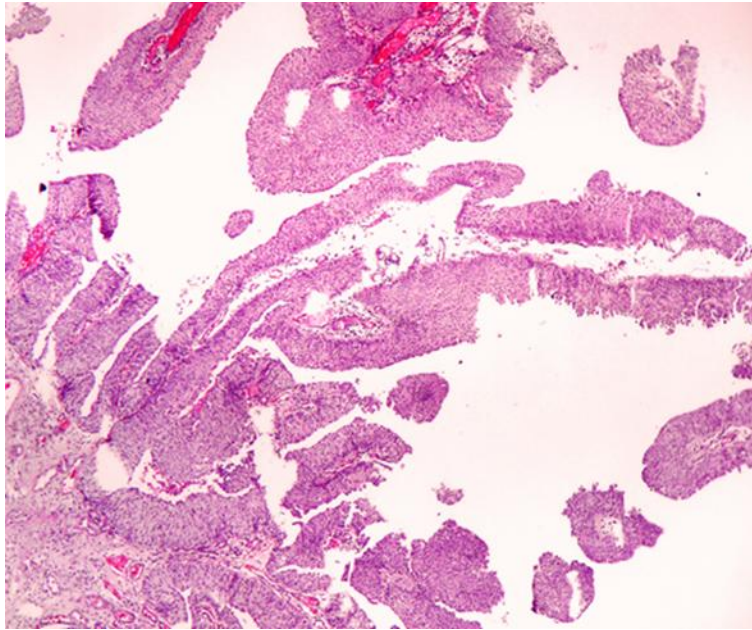


Fig 3. Carcinoma papilar urotelial de bajo grado. H-E. Caso 6.

Papilas delicadas y ramificadas. Pleomorfismo leve.

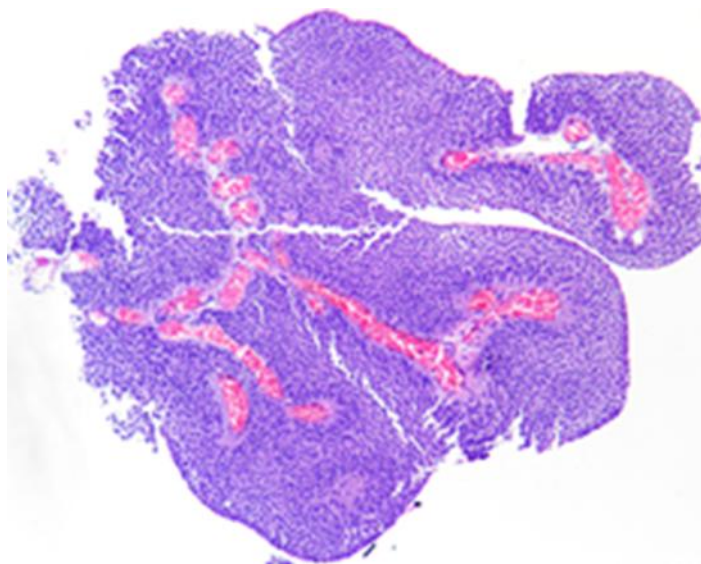


Fig 4. Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno. H-E. Caso 8.

Papilas delicadas no cohesionadas. Células superficiales persistentes.

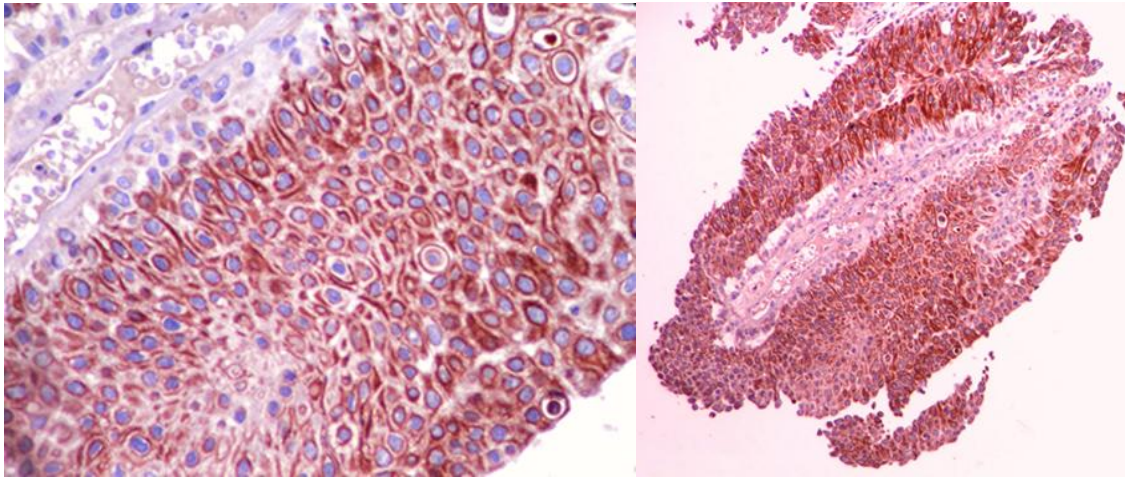


Fig 5. Carcinoma papilar urotelial de bajo grado. Inmunomarcación transurotelial (anormal) con citoqueratina 20.

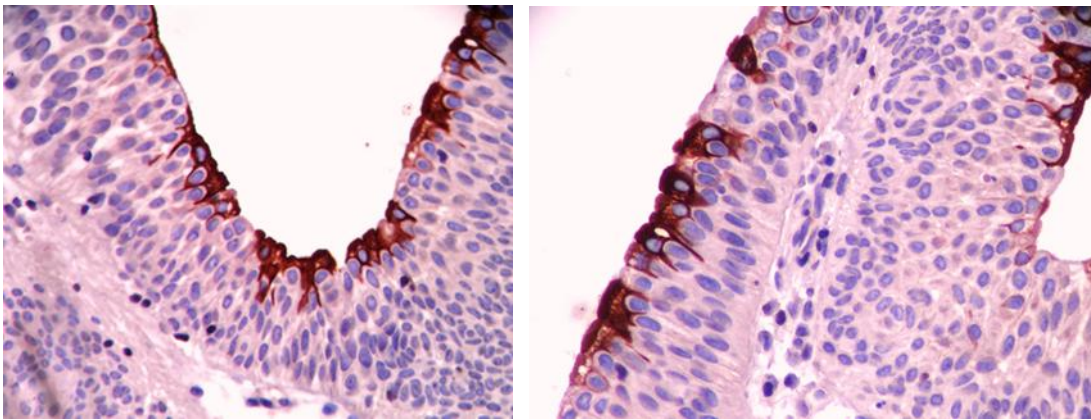


Fig 5. Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno. Inmunomarcación superficial con citoqueratina 20.

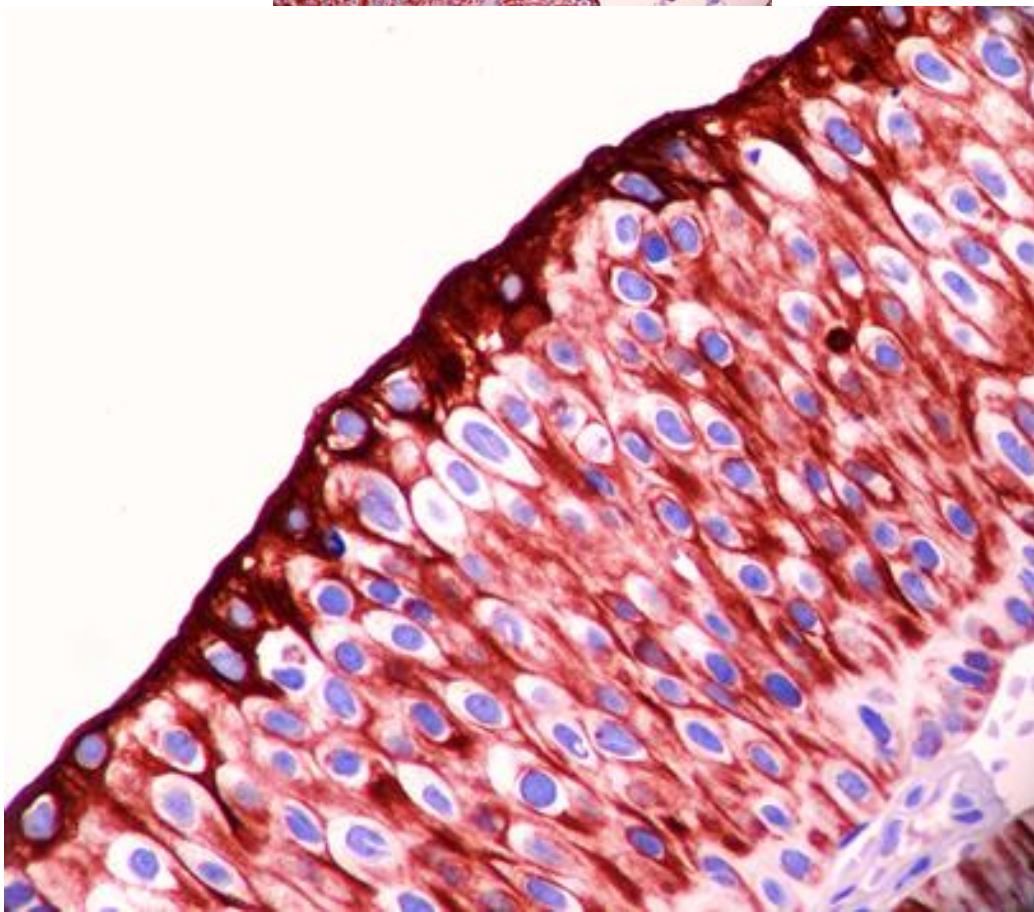
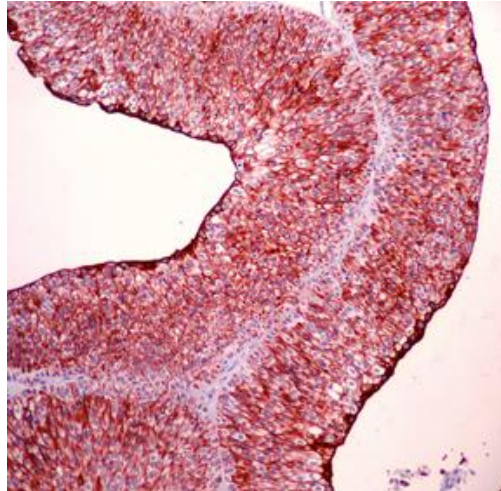


Fig 7. Carcinoma papilar urotelial de bajo grado. Inmunomarcación con citoqueratina 20. Patrón mixto: transurotelial y reforzamiento superficial.

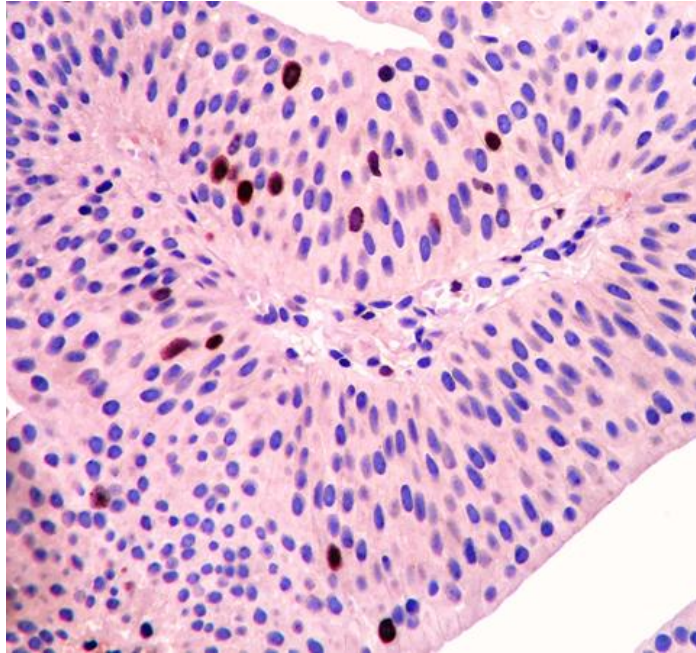


Fig 8. Carcinoma papilar urotelial de bajo grado. Inmunomarcación positiva con Ki67, células aisladas. Caso 4

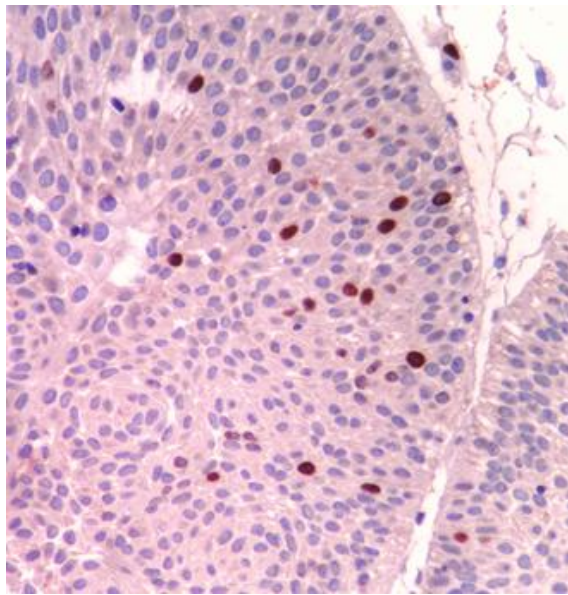


Fig 9. Carcinoma papilar urotelial de alto grado. Inmunomarcación positiva con Ki67 en estratos superficiales.

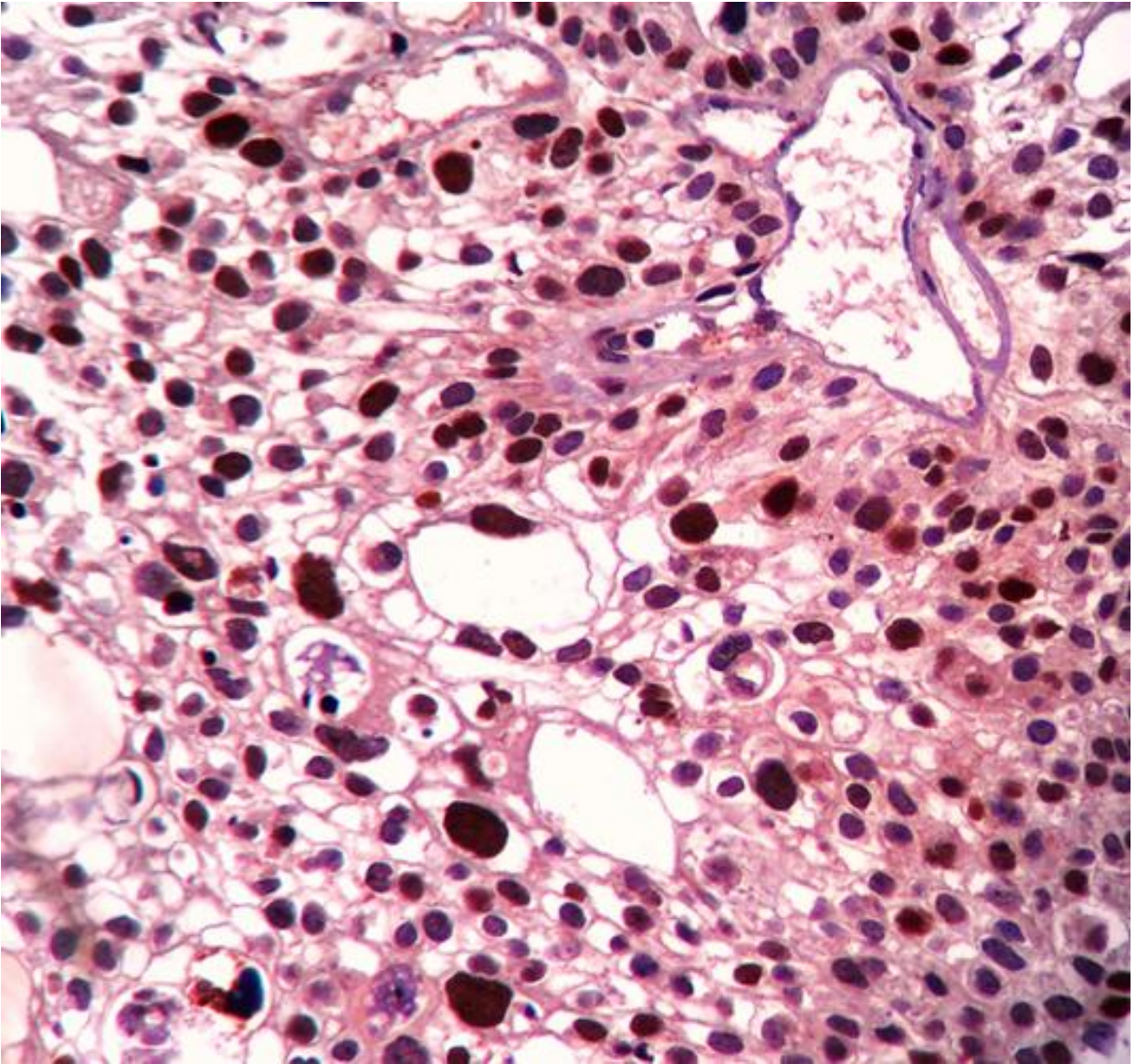


Fig 10. Carcinoma papilar urotelial de alto grado.
Sobre-expresión nuclear de proteína p53.