



Non-urothelial bladder tumors as a diagnostic and therapeutic challenge.

Tumores de vejiga no uroteliales, como reto diagnóstico y terapéutico.

Irving Reyna-Blanco,^{1*} Aldo Jiménez-García,¹ Alan Martínez-Salas,¹ Sebastián Muruato-Araiza,¹ Andrea Herrerías Ordoñez,¹ Gustavo Morales-Montor,¹ Carlos Martínez-Arroyo,¹ Gerardo Fernández-Noyola,¹ Mauricio Cantellano-Orozco,¹ Carlos Pacheco-Gahbler.¹

Abstract

Background: Bladder cancer is generally classified as urothelial and non-urothelial. Non-urothelial bladder cancer accounts for less than 5% of all bladder tumors, and of those, 90% are of epithelial origin, including: squamous cell carcinoma, small cell carcinoma, and adenocarcinoma. The remaining 10% are non-epithelial in origin (lymphoma, paraganglioma, sarcoma, etc.)

Aim: To present the experience at our hospital center with non-urothelial bladder cancer and describe the patient characteristics

Materials and methods: A retrospective, descriptive study was conducted utilizing the medical records of patients with non-urothelial bladder cancer that were diagnosed and treated at our service within the time frame of 2004 to 2016, obtaining 7 cases.

Results: Our study included 7 patients (5 men and 2 women) with a mean age of 46.8 years (range: 35-76 years). The main symptoms were hematuria (n = 4), lower urinary tract symptoms (n = 2), and mucosuria (n = 1). The histopathology reports stated: 3 cases of adenocarcinoma, 2 cases of squamous cell carcinoma, one case of paraganglioma, and one case of lymphoma. The most frequent location was the bladder dome. The following treatments were carried out: Adenocarcinoma (n = 3): partial cystectomy in 2 patients and only transurethral resection of the bladder (TURB) in one patient; Squamous cell carcinoma (n = 2): left nephroureterectomy + radical cystoprostatectomy in one patient, radical cystectomy + pelvic exenteration in one patient, both patients underwent adjuvant radiotherapy; Paraganglioma (n = 1): Robotic-assisted laparoscopic partial cystectomy in one patient; Lymphoma (n = 1): TURB + chemotherapy + radiotherapy in one patient. Two patients died from squamous cell carcinoma.

Discussion: Due to the rareness of such cases, it is difficult to standardize treatment and histopathology. However, in general, surgery is the best therapeutic option to prevent recurrence and improve survival. Organ-sparing treatments with individualized adjuvant therapies according to histopathology are recommended in some cases.

Conclusions: The management of non-urothelial bladder tumors is complex and requires a multidisciplinary team. Squamous cell tumors are the most aggressive, with a high probability of locoregional extension. Experience with those tumors is limited in Mexico.

Keywords:

Cancer; Bladder; Non-urothelial.

Correspondencia:

* Autor de correspondencia: Irving Reyna-Blanco, Hospital General "Dr. Manuel Gea González Calzada. de Tlalpan 4800, Belisario Domínguez Sección 16, CP. 14080 Ciudad de México, México. Correo electrónico: irving406@hotmail.com

Reyna-Blanco I., Jiménez-García A., Martínez-Salas A., Muruato-Araiza S., Herrerías-Ordoñez A., Morales-Montor G., et al. Tumores de vejiga no uroteliales como reto diagnóstico y terapéutico. Rev. Mex. Urol. 2019;79(4):pp. 1-8.

¹ Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA. Ciudad de México.

Recepción: 31 de octubre de 2017

Aceptación: 05 de mayo de 2019



Resumen

Introducción: El cáncer de vejiga se clasifica en general como urotelial y no urotelial. El no urotelial representa menos del 5% de todos los tumores vesicales y de estos el 90% son de origen epitelial, incluyendo: carcinoma de células escamosas, de células pequeñas y adenocarcinoma. El 10% restante es de origen no epitelial (linfoma, paraganglioma, sarcoma, etc.).

Objetivo: Presentar la experiencia del cáncer de vejiga no urotelial y describir las características de los pacientes en nuestra institución.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de expedientes de pacientes con cáncer vesical no urotelial, diagnosticados y tratados en nuestro servicio de 2004 al 2016, obteniendo 7 casos.

Resultados: 7 pacientes, 5 hombres y 2 mujeres. Edad 46.8 años (35-76). Síntomas principales hematuria 4, STUI 2 y mucosuria 1. Histopatología: adenocarcinoma 3, carcinoma epidermoide 2, paraganglioma 1 y linfoma 1. Localización mas frecuente: domo vesical. Tratamiento: Adenocarcinoma (3): Cistectomía parcial 2, solo RTUV 1. Carcinoma epidermoide (2): 1 nefroureterectomía izquierda + cistoprostatectomía radical, 1 cistectomía radical + exenteración pélvica, ambos casos con RT adyuvante; Paraganglioma: 1 Cistectomía parcial laparoscópica asistida por robot, Linfoma: 1 RTUV + Quimioterapia + radioterapia. 2 defunciones por carcinoma epidermoide.

Discusión: Dada la poca frecuencia de estos casos es difícil la estandarización entre el tratamiento y la histopatología, pero en general la cirugía es la mejor opción terapéutica para evitar la recurrencia y mejorar supervivencia, en algunos casos se recomiendan terapias conservadoras de órgano con terapias adyuvantes personalizadas a la histopatología.

Conclusiones: El manejo de los tumores vesicales no uroteliales es complejo y requiere de un equipo multidisciplinario. Los tumores mas agresivos son epidermoides con alta posibilidad de extensión locorregional. La experiencia en México es limitada.

Palabras clave:

Cancer, vejiga, no urotelial.

Antecedentes

El cáncer de vejiga ocupa el noveno lugar en la incidencia mundial de cáncer con aproximadamente 356,000 nuevos casos por año.⁽¹⁾

Los cánceres de vejiga no uroteliales (CVNU) son tumores poco comunes de la ve-

jiga que representan menos del 5% de todos los tumores vesicales. Aproximadamente el 90 por ciento de los cánceres de vejiga no uroteliales son de origen epitelial, y estos incluyen carcinoma de células escamosas (CCE), adenocarcinoma

(AC) y carcinoma de células pequeñas (CCP). Los tumores no epiteliales incluyen sarcoma, carcinosarcoma, paraganglioma, melanoma y linfoma. Las variantes histológicas no uroteliales tienen un peor pronóstico urotelial, pero las estimaciones exactas de morbilidad y mortalidad son limitadas debido a su baja incidencia.⁽²⁾

La patogenia de los cánceres de vejiga no uroteliales se entiende de forma incompleta. Se cree que tanto el desarrollo de metaplasia como la presencia de infección crónica son factores importantes en la tumorigénesis.⁽³⁾

El objetivo de nuestro estudio fue presentar la experiencia del cáncer de vejiga no urotelial en nuestra institución.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo, efectuado mediante el análisis de los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer vesical no urotelial, diagnosticados y tratados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, entre enero de 2004 y diciembre de 2016. Obteniendo un total de 7 pacientes.

La evaluación del paciente consistió en la historia, examen físico, cistoscopia y biopsia / resección transuretral de tumor de vejiga, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, rayos X de tórax.

Se consideraron varios parámetros como la edad, el sexo, los hallazgos cistoscópicos, la modalidad primaria de tratamiento, la recurrencia y la supervivencia. La estadificación se realizó de acuerdo con el manual de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC).

Con base en la etapa, los pacientes fueron tratados con cistectomía radical + linfadenectomía o radioterapia.

Resultados

Total 7 pacientes fueron incluidos en el estudio. 5 eran hombres y 2 eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 46.8 años, desde 35 a 76 años. 4 de siete pacientes tenían hematuria como su principal queja de presentación. Otros síntomas de presentación vistos fueron síntomas de almacenamiento y vaciamiento observada en dos pacientes; mucosuria en un paciente.

Tabla 1. Distribución por pacientes

HISTOLOGIA	NUMERO DE CASOS REPORTADOS
ADENOCARCINOMA	3
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	2
LINFOMA	1
PARAGANGLIOMA	1

En la cistoscopia, aunque el tumor involucró más de un área en la mayoría de los casos, cuatro pacientes tenían tumor en el domo de la vejiga, de los cuales tres tenían adenocarcinoma, y uno paraganglioma.

Tres pacientes tenían afectación de la pared lateral, de los cuales dos eran carcinoma epidermoide SCC y un linfoma. Un paciente tenía un lito vesical como hallazgo adicional, de los cuales tenía carcinoma epidermoide.

Fig 1. Tumor en pared lateral izquierda

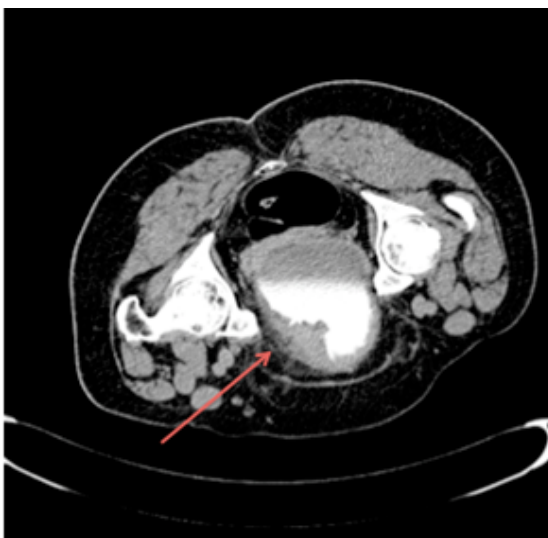


Fig 3. Linfoma difuso de células grandes con infiltración músculo detrusor



Fig 2. Lito vesical



Fig 4. Paraganglioma vesical



Ningún paciente fue remitido para quimioterapia neoadyuvante.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con adenocarcinoma, 2 se sometieron a Cistectomía parcial, solo uno a RTUV. De los 2 pacientes con Carcinoma epidermoide uno se realizó nefroureterectomía izquierda + cistoprostatectomía radical, y el otro cistectomía radical + exenteración pélvica, ambos casos con RT adyuvante; el único paciente con paraganglioma fue manejado con cistectomía parcial laparoscópica asistida por robot; en cuanto al paciente con linfoma se trató mediante RTUV + Quimioterapia + radioterapia.

Tres de los siete pacientes tuvieron recurrencia a los 12 meses de seguimiento. Dos pacientes con carcinoma epidermoide tuvieron recurrencia local a recto.

Durante el seguimiento a 18 meses se registraron 2 defunciones (ambos con diagnóstico de carcinoma epidermoide), solo un paciente se perdió durante el seguimiento.

Tabla 2. Características de los pacientes

Número de caso	edad	Género	Presentación de síntomas	Cistoscopia	Biopsia	Tratamiento	Estadificación	Tratamiento adyuvante	Recurrencia
1	43	Masculino	Hematuria	Pared lateral, pared anterior y posterior izquierda	Carcinoma epidermoide bien diferenciado	Nefroureterectomía izquierda + cistoprostatectomía radical + LND	pT3N0MX	RT	Recurrencia local (lesión en recto)
2	59	Femenino	Síntomas de vaciamiento y almacenamiento	Pared lateral izquierda (Fig 1), con extensión hacia fondo y cuello vesical, lito vesical 6 cm. (Fig 2)	Carcinoma epidermoide bien diferenciado	Cistectomía radical + exenteración pélvica+ LND	pT2bN0Mx	RT	Recurrencia local (recto)
3	35	Femenino	Hematuria	Domo vesical	Adenocarcinoma papilar sin patrón específico moderadamente diferenciado	Abandono de tratamiento	-	-	-
4	36	Masculino	Mucosuria	Domo vesical	Adenocarcinoma mucinoso	Cistectomía parcial + LND	pT2aN0MX	NO	NO
5	61	Masculino	Síntomas de vaciamiento y almacenamiento	Domo vesical	Adenocarcinoma no uracal tipo entérico	Cistectomía parcial + LND	pT2aN0MX	NO	NO
6	76	Masculino	Hematuria	Pared lateral izquierda 4x 7 cm	Linfoma difuso de células grandes con infiltración músculo detrusor (Fig 3)	RT			SI
7	61	Masculino	Hematuria	Domo vesical	Paraganglioma vesical 2x 1.5 (Fig 4)	Cistectomía parcial laparoscópica asistida por robot		NO	SI

Discusión

El cáncer de vejiga no urotelial es una entidad rara, que se presenta en menos del 5% de la población. A pesar de la baja incidencia de neoplasias no uroteliales, los urólogos deben estar familiarizados con estos tumores y considerarlos en el diagnóstico diferencial de todas las masas de vejiga, en particular las de presentación clínica inusual.

En un estudio alemán de Dahm y Gschwend, el CCE fue el CVNU más común, es decir, entre el 3 y el 5%, seguido del AC (0.5-2%) y el CCP (<0.5%). El resto de las histologías se observaron en menos del 0.1% de los pacientes.⁽²⁾

El CCE no asociado a esquistosomiasis se debe principalmente a la irritación crónica de la vejiga por diversas causas, p. cálculos, cuerpos extraños, estasis urinaria, etc.⁽²⁾

En un estudio de Kassouf et al.,⁽⁴⁾ se consideraron 27 pacientes de CCE no asociado a esquistosomiasis con un promedio de edad de 67 años, con un rango de 36 a 79 años. Hubo 14 hombres y 13 mujeres en el estudio. trece, nueve y cinco pacientes tenían lesiones cT2, cT3, cT4, respectivamente. Ocho pacientes recibieron quimioterapia o radioterapia inicial con la intención de realizar cirugía. En 5 de estos pacientes, la cirugía no se realizó debido a la rápida progresión de la enfermedad y su muerte. De los 3 pacientes que fueron tratados con terapia neoadyuvante (1 con quimioterapia, 1 con radioterapia y 1 con quimioradioterapia), 2 fueron sometidos solo a cistectomía y permanecieron libres de la enfermedad. Tres pacientes de cada veinte, que se sometieron a una cistectomía radical tuvieron enfermedad positiva en los ganglios. En 10 de 20 pacientes con cistectomía radical, la enfermedad recurrió

después de una mediana de duración de 5.1 meses y 7 fallecieron: 3 de recidiva local, 1 de recidiva a distancia y 3 de ambos. En el estudio aquí reportado ambos pacientes con CCE fueron manejados con cistectomía radical y terapia adyuvante presentando recurrencia locorregional a los 12 meses, ambos fallecieron a los 18 meses de seguimiento.

En un estudio realizado por Grignon et al.,⁽⁵⁾ sobre AC, de 72 pacientes, veinticuatro pacientes tenían AC de uraco y 48 pacientes tenían AC no uracal. Se dividieron en cinco tipos histológicos principalmente: entéricos, secretores de mucina, anillo de sello, no especificado de otra manera, por último, cuando el tumor mostró dos o más tipos. Un total de 40 pacientes fueron tratados con cirugía. De estos 40 pacientes, 15 recibieron radioterapia, dos recibieron quimioterapia y los 23 restantes no recibieron ningún tratamiento adyuvante. Doce pacientes fueron tratados solo con radioterapia, 8 pacientes recibieron solo quimioterapia, uno recibió quimioradioterapia y siete solo se sometieron a RTUV. Tres pacientes no recibieron ningún tratamiento. El estudio concluyó que el tipo histológico y la distinción de urotelial y no urotelial no afectaron significativamente el resultado. El estadio del tumor fue el mejor predictor del resultado.

Se ha demostrado que la cistectomía parcial para el adenocarcinoma, especialmente cuando está presente en el domo, tiene un excelente resultado oncológico.⁽⁶⁾ En nuestra serie de casos ambos pacientes con diagnóstico de AC en estadio II fueron sometidos a cistectomía parcial con adecuados resultados oncológicos y sin presentar recurrencia los 24 meses de seguimiento. En estos subtipos agresivos, el papel de la cistectomía parcial no se ha formalizado y sigue siendo controvertido.⁽⁷⁾

En lo que respecta al carcinosarcoma, el tumor neuroendocrino y la neoplasia de células fusiformes de la vejiga, se dispone de muy pocos datos. Estos son neoplasias altamente agresivas con pronóstico reservado. Los protocolos de quimioterapia adyuvante pueden proporcionar una mejor supervivencia en comparación con la cistectomía sola.⁽⁸⁾

Como en lo reportado por la literatura internacional, dada la poca frecuencia de estos casos es difícil la estandarización entre el tratamiento y la histopatología, pero en general la cirugía es la mejor opción terapéutica aunado al manejo neoadyuvante para evitar la recurrencia y mejorar supervivencia, en algunos casos se recomiendan terapias conservadoras de órgano con terapias adyuvantes personalizadas a la histopatología.

Conclusiones

El manejo de los tumores vesicales no uroteliales es complejo y requiere de un equipo multidisciplinario. Los tumores mas agresivos en nuestra revisión fueron epidermoides con alta posibilidad de extensión locorregional. De acuerdo con la revisión de la literatura el papel del tratamiento adyuvante o neoadyuvante permanece indefinido. El estadio de presentación de la enfermedad se correlaciona con la recurrencia y una menor supervivencia, sin embargo es difícil de determinar en nuestra población ya que existen muy pocos datos sobre el tema.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento para realizar este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Ploeg M, Aben KK, Hulsbergen-van de Kaa CA, Schoenberg MP, Witjes JA, Kiemeny LA. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol.* 2010;183(3):915–20. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.018
2. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol.* 2003;44(6):672–81.
3. Kunze E. Histogenesis of nonurothelial carcinomas in the human and rat urinary bladder. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol.* 1998;50(4–6):341–55. doi: 10.1016/S0940-2993(98)80015-8
4. Kassouf W, Spiess PE, Siefker-Radtke A, Swanson D, Grossman HB, Kamat AM, et al. Outcome and patterns of recurrence of nonbilharzial pure squamous cell carcinoma of the bladder: a contemporary review of The University of Texas M D Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2007;110(4):764–9. doi: 10.1002/cncr.22853
5. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordóñez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer.* 1991;67(8):2165–72.
6. Williams CR, Chavda K. En Bloc Robot-assisted Laparoscopic Partial Cystectomy, Urachal Resection, and Pelvic Lymphadenectomy for Urachal Adenocarcinoma. *Rev Urol.* 2015;17(1):46–9.

7. Ma B, Li H, Zhang C, Yang K, Qiao B, Zhang Z, *et al.* Lymphovascular invasion, ureteral reimplantation and prior history of urothelial carcinoma are associated with poor prognosis after partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with negative pelvic lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(10):1150–6. [accessed 28 May 2019] Available from: [https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(13\)00367-3/abstract](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(13)00367-3/abstract)
8. Choong NWW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer.* 2005;103(6):1172–8. doi: 10.1002/cncr.20903