ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE VEJIGA

J.L. PALMERO MARTÍ, J.A. QUEIPO ZARAGOZÁ, M.A. BONILLO GARCÍA,
A. BUDÍA ALBA, F.J. VERA SEMPERE*, J.F. JIMÉNEZ CRUZ

*Servicio de Urología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

Actas Urol Esp. 27 (4): 274-280, 2003

RESUMEN

"ADENOCARCINOMA MUCINOSO DE VEJIGA"

El adenocarcinoma mucinoso representa una rara entidad dentro de los adenocarcinomas vesicales primarios que en su conjunto suponen entre 0,5-2% de los tumores epiteliales malignos de la vejiga. A pesar de la rareza de este tipo de tumor, supone una entidad de mal pronóstico debido fundamentalmente a su diagnóstico generalmente en estadios avanzados. No existe consenso generalizado en lo referente al tratamiento aunque se considera que el único tratamiento curativo sería la cirugía que, desafortunadamente resulta curativa en pocos casos. Presentamos seis casos de adenocarcinoma mucinoso de vejiga que fueron atendidos en nuestro Servicio en los últimos diez años (enero de 1991-diciembre de 2001). En uno de los casos se realizó cirugía radical, tratándose el resto mediante resección transuretral del tumor con o sin tratamiento adyuvante. De estos tan sólo un caso sobrevive en la actualidad, siendo aquel en que el tumor no invadió la capa muscular, lo cual muestra el mal pronóstico de esta entidad íntimamente relacionado con el estadio patológico.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma mucinoso. Vejiga.

ABSTRACT

"MUCINOUS ADENOCARCINOMA OF BLADDER"

Mucinous adenocarcinoma is a rare entity within the group of primary adenocarcinoma of the bladder which represent 0.5-2% of all malignant epithelial bladder tumours. In spite of the rarity of this tumoral type; it is a poor prognosis entity mainly due to its diagnosis especially in advanced stage of the disease. There is no general agreement on the treatment of adenocarcinoma of bladder. Notwithstanding surgery would be the only curative treatment, although unfortunately, it is curative in just a few cases. We report six cases with mucinous adenocarcinoma of the bladder attended in our Department in the last ten years (january 1991-december 2001). In one of them a radical cystectomy was performed, while transurethral resection with or without adjuvant treatment was practiced in the other one. Only one patient is alive today, namely, the one where the tumour not invade the muscular tissue. These findings show the discouraging results of this entity closely intertwined with the pathologic stage.

KEY WORDS: Mucinous adenocarcinoma. Urinary bladder.

El adenocarcinoma vesical es una entidad poco frecuente, que presenta una incidencia en la literatura del 0,5 al 2 por 100 de todos los tumores primarios de la vejiga¹⁻¹⁷. Este tipo tumoral constituye la neoplasia más frecuentemente asociada a la extrofia vesical^{1,4,17} y su incidencia aumenta en áreas con esquistomatosis endémica^{1,4} y en aquellas situaciones en las que se produce una irritación crónica de la mucosa vesi-

cal^{1,4}. El origen de los mismos puede situarse en la mucosa vesical o en el uraco, o bien, puede tratarse de lesiones metastásicas, siendo estas últimas las más frecuentes¹, por lo que, ante el hallazgo de un adenocarcinoma vesical debe siempre descartarse un origen metastático del mismo desde una localización extravesical, fundamentalmente de origen digestivo, ginecológico o prostático (en el caso del varón)^{1,4}.

Podemos distinguir diversos tipos histológicos de adenocarcinoma vesical: mucinoso (coloide), células claras, células en anillo de sello, tipo intestinal (entérico), tipo mixto y adenocarcinoma sin otras características específicas^{1,2}.

El adenocarcinoma mucinoso es una subvariedad histológica que puede localizarse en cualquier zona de la vejiga, representando el tipo histológico más frecuente en el caso de los tumores primitivos derivados del uraco^{1-4,10}, los cuales cuando tienen componente tumoral intravesical se localizan en cúpula^{3,10,11,13}. Desde el punto de vista histológico este tipo de tumor está constituido por células neoplásicas con citoplasma vacuolado, cargado de mucina que son identificadas en el estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas.

Presentamos una serie de seis casos de adenocarcinoma mucinoso vesical atendidos en nuestro Servicio en los últimos diez años, analizando su comportamiento clínico y evolutivo, así como, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados en cada caso, con el objetivo de aportar cierto conocimiento de una patología, que aunque infrecuente, suele tener un comportamiento muy agresivo realizando asimismo una revisión de la literatura al respecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1991 y diciembre del 2001 se diagnosticaron y trataron en nuestro Servicio seis

pacientes con adenocarcinoma vesical de tipo mucinoso. Cuatro de ellos eran varones (66,67%) con un rango de edades comprendidas entre los 61 y los 84 años (edad media: 74,17). Los aspectos evaluados incluyen edad y sexo, antecedentes personales, sintomatología de inicio y acompañante (si la hubo), metodología diagnóstica empleada, hallazgos anatomopatológicos, tratamiento, complicaciones y supervivencia en cada caso. Hemos excluido de esta serie aquellos casos en los que el tumor tuvo su origen en otra localización (1 caso secundario a infiltración por adenocarcinoma mucinoso de colon).

RESULTADOS

En la Tabla I presentamos un resumen de las características clínico-patológicas de nuestros pacientes. Entre los antecedentes personales destaca que dos casos presentaban factores asociados a la irritación vesical crónica; litiasis intravesical, ITU de repetición. Otro de los casos de adenocarcinoma se desarrolló sobre una vejiga extrófica de largo tiempo de evolución.

En todos, la hematuria se presentó como el síntoma de inicio, bien de forma aislada, o en relación con otros síntomas acompañantes; 2 casos con síndrome miccional irritativo y otro con obstructivo. El paciente con extrofia vesical debutó con episodios intermitentes de hemorragia e induración progresiva de la placa de extrofia y dolor en hemiabdomen inferior.

TABLA I

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Caso sexo	Edad/ vesical	Irritación	Clínica	Localización tumoral	Características tumores	Estadio
1	82/M	-	Hematuria	Cúpula-cara lat. der.	Sólido	T2G1
2	74/M	-	Hematuria Sr. irritativo	Cara lat. der., cuello, uretra	Sólido, amplia base y extensión tumoral	T3G3N1
3	68/H	Litiasis vesical Sr. irritativo	Hematuria	Retromeático izq.	Sólido, pequeño	T1G1
4	84/H	-	Hematuria	Cara lat. der.	Sésil amplia base	T2G3
5	61/H	Extrofia vesical	Hemorragia, induración placa	-	-	T4G3N1
6	76/H repetición	Litiasis vesical, ITU Sr. obstructivo	Hematuria	Cara lat., retromeático izq. infiltrante	Sólido y aspecto	T3G3N1

En todos los casos se realizó ecografía abdominal y urografía intravenosa. La ecografía detectó imagen sugerente de tumor vesical en dos pacientes y en otros dos se apreció ectasia de vía que posteriormente se correlacionó con la presencia de tumor evidenciado por otras exploraciones. La urografía intravenosa mostró defectos de repleción intravesical en todos los casos (Fig. 1), excepto en el paciente con extrofia en el que se observó una anulación funcional de riñón izquierdo y un retraso en la eliminación del lado derecho. En tres de los pacientes se solicitó TAC, que confirmó la presencia de tumor vesical además de evidenciar adenopatías en dos de ellos (Fig. 2) y en el restante tan sólo mostró un engrosamiento difuso de la pared vesical e hidronefrosis bilateral (paciente con extrofia). Siempre realizamos cistoscopia preoperatoria que confirmó el diagnóstico a la vez que sirvió para localizar el tumor y evaluar sus características macroscópicas. En el caso de extrofia vesical no se realizó cistoscopia, practicando biopsia de la placa

FIGURA 1. Anulación funcional del riñón derecho con amplio defecto de repleción en pared vesical derecha correspondiente al caso nº 2.

FIGURA 2. Corte pélvico del mismo caso que evidencia un engrosamiento difuso de la pared vesical y rarefacción de la grasa circundante.

indurada que nos dio el diagnóstico. Señalar que en este último paciente se realizó rastreo óseo preoperatorio que fue negativo.

En el paciente con extrofia se realizó cistoprostatectomía radical más derivación tipo Indiana y cierre del defecto de pared con colgajo libre. En el resto efectuamos resección transuretral que fue completa en todos los casos (base negativa) excepto en uno, donde el tumor era de gran tamaño y con amplia base de implantación abarcando pared lateral derecha, trigono, cuello y uretra proximal. En este paciente tras conocer el resultado de la anatomía patológica la familia decidió no realizar tratamiento adyuvante por la patología concomitante de la paciente (demencia senil avanzada, DMID de larga evolución). En el resto se realizaron diversos tipos de tratamiento adyuvante: 2 pacientes recibieron quimioterapia endovesical con BCG (80 mg. semanales/ 6 semanas) y los restantes fueron tratados con la asociación de quimioterapia sistémica (asociación ciclofosfamida, 5-fluoracilo, metotrexate) y radioterapia pélvica (40-50 Gy).

En todos los casos el estudio anatomopatológico evidenció la presencia de componente mucinoso en el contexto de proliferación glandular maligna (Figs. 3 y 4). Tan sólo en uno de los pacientes el tumor no invadía la capa muscular (T1), mientras que en todos los restantes el músculo vesical se encontraba afecto (2 T2, 2 T3). Los dos T3 presentaban adenopatías en el momento del diag-

FIGURA 3. Imagen anatomopatológica de la pieza de cistectomía radical: se aprecia infiltración de músculo detrusor por estructuras glandulares neoplásicas con focal diferenciación mucinosa (HE, 250x)

nóstico. En el caso de extrofia se observó afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica con afectación extensa de partes blandas adyacentes y peritoneo (T4). Señalar que en este último caso se apreció presencia de algunas células en anillo de sello tanto en la biopsia de la placa como en la pieza quirúrgica.

De los seis pacientes sólo uno de ellos sobrevive en la actualidad con un tiempo de seguimiento de 36 meses. Este paciente corresponde al caso en que no hubo afectación de la muscular (T1), y no se han detectado recidivas hasta el momento. El resto de los pacientes fallecieron por causa tumoral, siendo la supervivencia de 18 meses en el mayor de los casos (supervivencia media: 11,6 meses). El tratamiento y la evolución en cada caso se presentan en la Tabla II.

FIGURA 4. Lagos de material mucinoso en el que aparecen "flotando" pequeños nidos de células epiteliales neoplásicas (HE, 400x).

DISCUSIÓN

Aunque el adenocarcinoma mucinoso es un tumor infrecuente (recordemos que la incidencia global del adenocarcinoma se sitúa entre el 0,5-2%), siempre ante su aparición debemos descartar en primera instancia metástasis de una neoplasia extravesical. Esto se debe a que el urotelio es carente de estructuras glandulares^{1,4,16,17}. De otra parte, en aquellos casos de adenocarcinoma mucinoso que asientan en cúpula (15% de localizaciones¹³) hay que descartar el origen uracal, que representa una entidad con carácter propio.

El origen del adenocarcinoma mucinoso primario (como del resto de subtipos de adenocarcinoma) no se encuentra del todo establecido, considerando tres mecanismos principales en la histogénesis de los mismos:

- Derivado de restos del uraco: representa 20-39% de los adenocarcinomas vesicales primarios^{3,10,11,13}. En éstos, estructuras glandulares de tipo intestinal serían las responsables del origen del mismo^{10,11,13,14}. Las características clinicopatológicas del adenocarcinoma mucinoso de uraco (tipo histológico más frecuente de los tumores uracales¹) son similares al mucinoso de localización vesical, menos frecuentes que aquellos¹, existiendo controversia en cuanto al origen primitivo del adenocarcinoma en los tumores que se localizan en cúpula. Mostofi (citado en^{10,11,13}) establece una serie de requisitos para que un tumor pueda ser considerado como adenocarcinoma de uraco: 1) Localización en cúpula con desarrollo extravesical y/o intramural; 2) Mucosa vesical adyacente nor-

TABLA II

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Caso	Tratamiento (meses)	Recidiva	Tipo recidiva	Tto. recidiva (meses)	Supervivencia	Causa muerte
1	RTU+Qte	3	Infiltración colon	Colostomía	11	IRA
2	RTU parcial	-	-	-	8	SRC
3	RTU+Qte	No	-	-	36	Vivo
4	RTU+QTS+RT	6	Cara lat. der.	RTU+RT	18	SRC
5	Cistectomía radical	6	Adenopatía inguinal	Linfadenectomía inguinal	7	Sepsis
6	RTU+QTS+RT	14	Trígono	RTU+RT	14	IRA

RTU: Resección transuretral.

QTe: Quimioterapia endovesical.

QTS: Quimioterapia sistémica.

RT: Radioterapia pélvica.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

SRC: Síndrome constitucional.

mal con ausencia de áreas de cistitis quística o glandular; 3) No evidencia de tumor primario en otra localización; 4) Presencia de remanentes uracales; 5) Extensión a Retzius, pared anterior del abdomen y/o ombligo. Sólo uno de los tumores de la serie se localizó en cúpula no cumpliendo ninguno de los restantes requisitos.

- Cambios metaplásicos de urotelio vesical. Esta es la hipótesis más referenciada en la literatura^{1,2,4-8,12,14,16,17}. En este sentido, no se conoce el origen exacto que induciría estos cambios (proliferación del epitelio transicional originando áreas de metaplasia quística y/o glandular), aunque se han mencionado como posibles causas la presencia de factores de irritación vesical como las infecciones, litiasis, obstrucción del tracto urinario inferior.^{1,4,14,17}. En nuestra serie dos enfermos presentaban este tipo de factores. Otros autores describen el origen de la metaplasia directamente desde el epitelio urotelial de revestimiento sin necesidad de formas intermedias de metaplasia quística o glandular por su capacidad de diferenciación pluripotencial¹⁴.

El que aparece en los casos de extrofia vesical, estaría favorecido por la inclusión de epitelio de tipo intestinal en la mucosa vesical que propiciaría la degeneración glandular⁴. La presencia de éste también se ha descrito en la muco-

sa vesical de neonatos inmaduros¹⁴. Uno de los pacientes recogidos en nuestra serie presentaba el antecedente de extrofia, apareciendo en la biopsia tanto de la placa como de la pieza quirúrgica un carcinoma mucinoso con ocasionales células en anillo de sello. En este sentido cabe señalar que, aunque las células en anillo de sello constituyen otra subvariedad, en éste coexistían ambos tipos tumorales siendo el caso con menor supervivencia (7 meses tras el diagnóstico) ya que la presencia de este tipo de células mucoscretoras empeora el pronóstico^{1,4,6-8,12}. Éstas deben buscarse siempre por el patólogo en todos los casos de adenocarcinoma vesical¹⁵, teniendo la peculiaridad de que la mucosecreción tiene lugar a nivel intracitoplasmático produciendo una gran vacuola que rechaza al núcleo hacia la periferia⁵.

Las características clínicas de este tipo de tumores en lo que respecta a edad, sexo y sintomatología es similar al de los carcinomas de células transicionales^{1,4,17}. En nuestros pacientes la clínica predominante fue la hematuria (excepto en la extrofia), coincidiendo con totalidad de los autores revisados¹⁻¹⁷, que generalmente suele acompañarse de síndrome miccional, sobre todo irritativo, en la mayoría de los casos¹ (en tres de nuestros pacientes apreciamos síndrome miccional).

En cuanto al diagnóstico tampoco existen diferencias en las exploraciones complementarias que empleamos con respecto al resto de tumores vesicales^{1,4}, aunque si en la cistoscopia observamos un tumor localizado en cúpula y recubierto de un urotelio de aspecto normal deberemos siempre descartar un origen uracal del mismo^{3,4,10,11,13}. En el resto de los casos esta exploración no suele presentar diferencia que permita establecer el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso, siendo necesaria la biopsia para el diagnóstico de certeza^{1,4}.

Sin embargo, un dato importante y que debe ser tenido en cuenta ante el diagnóstico de esta entidad, es el estadio tumoral en el momento del diagnóstico, que suele ser avanzado^{1,4}. Aproximadamente 2/3 de los casos se diagnostican cuando ya se ha producido crecimiento en profundidad¹, lo cual les confiere un peor pronóstico global. Esto coincide con los resultados de nuestra serie en la que 83,3% de los pacientes presentaron invasión de la muscular (T2 o superior) y un 50% tenían adenopatías. Se considera que el principal factor pronóstico para este tipo de tumores es el estadio patológico^{1,4,8,11}, influyendo también el tamaño y el grado de diferenciación tumoral. Todo ello condiciona que esta entidad tenga un pronóstico sombrío, siendo la supervivencia en las series con más casos de adenocarcinoma primario no superior al 23% a los 5 años (Mostofi; 44 pacientes, citado en⁴). En nuestra serie sólo un paciente permanece vivo y libre de enfermedad a los tres años del diagnóstico.

En cuanto al tratamiento no existe un consenso en la literatura revisada en lo que respecta a pautas terapéuticas, si bien, la cirugía radical se recomienda siempre que sea factible^{4,7,9}. En nuestra serie sólo se realizó este tipo de cirugía en un caso (extrofia vesical) con mal resultado ya que la enfermedad recidivó a los 7 meses, realizando RTU con o sin tratamiento adyuvante en el resto (2 T3 G3 N1, 1 T2 G3, 1 T2 G1) desestimando cirugía radical por la avanzada edad (todos por encima de 74 años). El paciente restante se trató con RTU+QT endovesical estando en la actualidad vivo, si bien era éste un tumor superficial (T1G1). Sin embargo en lo referente

al papel terapéutico de la quimio y/o radioterapia, éste es controvertido, no existiendo acuerdo entre los autores revisados en cuanto a sus indicaciones.

CONCLUSIONES

Consideramos que el adenocarcinoma mucinoso al igual que el resto de variedades de adenocarcinoma vesical tiene un pronóstico sombrío, y coincidimos con la mayoría de autores que el pronóstico de esta enfermedad se encuentra en relación con el estadio patológico (pTNM). Pensamos que sería necesario establecer pautas de consenso en lo referente a la actitud terapéutica ya que a pesar de que la cirugía se considera el mejor de los tratamientos, ésta no siempre es factible ya que suele ser un grupo de pacientes de edad avanzada con esperanza de vida limitada. Convendría insistir en el mejor conocimiento del papel que la quimioterapia y la radioterapia podrían aportar en el tratamiento de esta entidad.

REFERENCIAS

1. SÁNCHEZ ZALABARDO D, RODRÍGUEZ GONZÁLEZ J, FERNÁNDEZ MONTERO JM.: Adenocarcinoma vesical primario: nuestra experiencia en los últimos diez años. *Actas Urol Esp* 2001; **25**: 573-577.
2. RANADIVE UN, TRIVEDI VD, GADGIL NM.: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a study of six cases from the pathologist's point of view. *Arch Esp Urol* 1999; **52**: 906-911.
3. PAUL AB, HUNT CR, HARNEY JM.: Stage 0 mucinous adenocarcinoma in situ of the urachus. *J Clin Pathol* 1998; **51**: 483-484.
4. OSCA GARCÍA JM, ALFARO FERRERES L, ALONSO GORREA M.: Adenocarcinoma primario de vejiga. *Arch Esp Urol* 1993; **46**: 107-111.
5. SÁNCHEZ GÓMEZ E, CRUZ NAVARRO N, RODRÍGUEZ PÉREZ AJ.: Adenocarcinoma vesical primario de células en anillo de sello. *Arch Esp Urol* 1993; **46**: 19-22.
6. FITTER L, GIMENO F, MARTÍN L.: Signet-ring cell adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1993; **41**: 30-33.
7. BLASCO CASARES FJ, SALADIÉ ROIG JM, IBARZ SERVIO L.: Adenocarcinoma vesical primario de células en anillo de sello. *Arch Esp Urol* 1991; **44**: 753-755.
8. GRIGNON DJ, RO JY, AYALA AG.: Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 1991; **95**: 13-20.
9. BURNETT AL, EPSTEIN JI, MARSHALL FF.: Adenocarcinoma of urinary bladder: classification and management. *Urology* 1991; **37**: 315-321.

10. SALINAS SÁNCHEZ AS, ALCALÁ-SANTAELLA CASANOVA C, MARTÍNEZ MARTÍN M.: Adenocarcinoma del uraco. *Arch Esp Urol* 1991; **44**: 31-36.
 11. FARIÑA LA, ALGABA F, VILLAVICENCIO H.: Adenocarcinoma mucinoso del uraco. *Actas Urol Esp* 1991; **15**: 199-202.
 12. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ A, MAGANTO PAVÓN E, GARCÍA GONZÁLEZ R.: Adenocarcinoma vesical primario tipo células en anillo de sello. *Arch Esp Urol* 1990; **43**: 355-358.
 13. BARROS RODRÍGUEZ JM, FERNÁNDEZ MARTÍN R, GUATE ORTIZ JL.: Adenocarcinoma mucinoso del uraco. *Actas Urol Esp* 1989; **13**: 399-401.
 14. CASAUEVA T, DELGADO M, POLANCO A.: Adenocarcinoma vesical de células en anillo de sello. *Arch Esp Urol* 1989; **42**: 802-805.
 15. VALÉRDIZ CASASOLA S, PARDO MINDAN FJ.: Carcinoma de células en anillo de sello de la vejiga urinaria: estudio de cuatro casos y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 1989; **42**: 519-522.
 16. AYGUN C, PATHANAPHAN V, WHITLEY NO.: Mucing-producing adenocarcinoma of bladder. Clinicopathologic report. *Urology* 1983; **23**: 135-139.
 17. ZUPPO V, IKARI O, LEVI D'ANCONA A.: Adenocarcinoma mucoso de vejiga. *Arch Esp Urol* 1982; **35**: 385-388.
-

Dr. J.L. Palmero Martí
Servicio de Urología.
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21 - 46009 Valencia

(Trabajo recibido el 6 noviembre de 2002)