Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/acuro

Original breve-Cáncer de vejiga

Papiloma invertido urotelial: nuestra experiencia clínica

I. Gómez García^{a,*}, E. Rubio Hidalgo^a, A. López García Moreno^a,
E. Buendía González^a, N. García Bethancourt^a, E. Bolufer^a, A. Sampietro Crespo^a,
J.L. Oladre^b y A. Gómez Rodríguez^a

^aServicio de Urología, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2009

Aceptado el 26 de noviembre de 2009

On-line el 29 de marzo de 2010

Palabras clave:

Papiloma invertido

Neoplasia urotelial

Estado actual

R E S U M E N

Estudio de los papilomas invertidos uroteliales en nuestra área.

Material y métodos: Realizamos un estudio de los papilomas invertidos uroteliales diagnosticados en nuestro centro entre enero de 1994 y diciembre de 2007. Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo con análisis estadístico descriptivo: antecedentes urológicos, motivo de consulta, método diagnóstico, focalidad tumoral, método de seguimiento, pronóstico y recurrencia. Se realizó un estudio estadístico con el software SPSS versión 13.

Resultados: En el período de estudio se han diagnosticado 14 papilomas invertidos, con una mediana de 59 años. El motivo de consulta fue hematuria en 7 enfermos (50%), seguido de dolor lumbar en 2 enfermos (14,28%) y de síndrome irritativo en 1 enfermo (7,14%), fue diagnosticado en 4 enfermos (28,5%) de manera incidental. Durante el período de seguimiento sólo se produjo una recidiva/recurrencia en un tumor de bajo grado.

Conclusiones: El pronóstico, la recurrencia y el potencial de malignización de este tumor no están claros, existiendo controversias en la literatura médica mundial, hecho por el cual aunque desde nuestro punto de vista su naturaleza es benigna, aconsejamos un seguimiento como si se tratase de un tumor urotelial de bajo grado.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Inverted urothelial papilloma: Our clinical experience

A B S T R A C T

A study of inverted urothelial papilloma in our area.

Methods: A study was conducted of inverted urothelial papillomas diagnosed at our center from January 1994 to December 2007. This was a retrospective and prospective study with a descriptive statistical analysis: urological history, reason for consultation, diagnostic methods, tumor focality, follow-up method, prognosis, and recurrence. SPSS software version 13 was used for statistical analysis.

Results: Fourteen inverted papillomas were diagnosed in the study period in patients with a median age of 59 years. The presenting complaint was hematuria in 7 patients (50%), followed by low back pain in 2 patients (14.28%), and irritative syndrome in 1 patient

Keywords:

Inverted papilloma

Urothelial neoplasm

Current status

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nachogomezgarcia@ymail.com (I. Gómez García).

(7.14%). The tumor was incidentally diagnosed in 4 patients (28.5%). A single relapse/recurrence occurred in a low-grade tumor during the follow-up period.

Conclusions: Prognosis, recurrence, and malignant potential of this tumor are unclear, and controversy exists in the literature on this subject. Thus, although we think this is a benign tumor, we advise follow-up as if it were a low-grade urothelial tumor.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El papiloma invertido de urotelio fue descrito por primera vez por Pasckins en 1927, Potts y Hirst en 1963 fueron quienes lo definieron¹. Histológicamente, es un tumor benigno caracterizado por crecimiento epitelial endofítico. El papiloma invertido urotelial supone el 2,2% de todas las neoplasias uroteliales²⁻⁵. La localización ureteral es infrecuente, no encontrándose descritos más de 15 casos en la literatura médica internacional⁶. El objetivo de este estudio ha sido revisar nuestra serie y valorar la evolución de estos pacientes, intentando ver qué incidencia existe en nuestra área de recurrencia y malignización comparada con las demás revisiones existentes.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo y prospectivo de los papilomas invertidos uroteliales diagnosticados en nuestro centro entre enero de 1994 y diciembre de 2007. Se realizó un estudio estadístico descriptivo con sistema estadístico SPSS versión 13. Las variables analizadas fueron sexo, edad, hábitos, antecedentes personales, antecedentes urológicos, motivo de consulta, método diagnóstico, focalidad tumoral, método de seguimiento, pronóstico y recurrencia.

Resultados

Desde enero de 1994 a diciembre de 2007 se han diagnosticado en nuestro centro 14 pacientes con papiloma invertido urotelial. Trece de los pacientes eran varones y una paciente era mujer. La edad media de los pacientes al momento el diagnóstico era de 57,7 años y la mediana era de 59, con un rango de edad de 23 a 82 años.

Nueve pacientes (64,2%) eran fumadores o habían dejado de fumar en los dos años previos. Entre los antecedentes urológicos de interés destacan 3 pacientes (21,42%) con síndrome prostático severo (IPSS superior a 15), 2 pacientes (14,28%) referían antecedentes de cólicos nefríticos y 1 paciente estaba resecado de tumor vesical de bajo grado (pTa GI de la UICC).

El motivo de consulta fue hematuria en 7 enfermos (50%), seguido de dolor lumbar en 2 enfermos (14,28%) y síndrome irritativo en 1 enfermo (7,14%); fue diagnosticado en 4 enfermos (28,5%) de manera incidental.

El método diagnóstico inicial fue la ecografía en 7 pacientes (50%), la cistoscopia en 5 pacientes (35,71%) y la urografía intravenosa en 2 pacientes (14,28%). La localización fue en 13

pacientes a nivel vesical y en un paciente en el uréter sacro izquierdo un paciente además de localización vesical presentaba también papiloma en la uretra prostática asociado. Respecto a la localización vesical, en 8 pacientes se localizaba en el trigono, en 4 pacientes en las paredes laterales y en un paciente en el fondo; un paciente presentaba doble lesión en el trigono uretra prostática. Siete pacientes (92,8%) presentaban tumor único y 1 paciente (7,2%) presentaba tumor múltiple (dos localizaciones).

Patológicamente, el 100% de los pacientes presentaba papiloma invertido puro sin áreas de atipia ni de carcinoma urotelial. Solo se clasificaron 6 pacientes entre los subtipos de papiloma, 4 de tipo glandular y 2 de tipo trabecular (fig. 1).

El tratamiento fue la resección transuretral en el 100% de los casos vesicales y ureterectomía segmentaria en el paciente con papiloma invertido en el uréter (fig. 2).

En 6 pacientes (42,8%) el método de seguimiento de elección fue la ecografía, la cistoscopia también fue elegida como método de seguimiento en 6 enfermos (42,8%), en un paciente (7,14%) el seguimiento fue mediante UIV y un paciente no realizó el seguimiento.

El seguimiento medio fue de 63,71 meses, con una mediana de 36 meses y un rango de 4-94 meses. Durante el período de seguimiento se ha producido una recidiva en forma de tumor urotelial de bajo grado, lo que supone un 7,14%; la recidiva tumoral se produjo en el paciente con resección previa por tumor de bajo grado. No se ha producido metástasis ni mortalidad específica por esta patología durante el período de estudio.

Figura 1 – Estudio microscópico a poco aumento.

Figura 2 – Pieza quirúrgica de uterectomía segmentaria por papiloma invertido.

Discusión

La edad de aparición es entre la tercera y la séptima década de la vida; la sexta y la séptima década de la vida es el momento de mayor incidencia^{1,3,7}. También hay casos descritos en la infancia¹⁰. Es más frecuente en el varón con una ratio de 5:1^{1,3}, existiendo series con ratios más bajas de 1,6:1⁹, lo que supone una diferencia mayor que en el cáncer vesical con una ratio hombre/mujer de 2:1. El papiloma invertido representa entre el 1–2,2% de las neoplasias uroteliales vesicales^{2,3,9}. La localización más habitual es la vesical en un 90%^{2,6,7,9}. La localización más habitual vesical es la trigonal⁹, seguido de fondo y cuello vesical^{1,7}. La localización en la uretra es infrecuente (el 3,6% de los papilomas invertidos), la mayoría de ellos se localizan en la uretra prostática, existiendo sólo dos casos descritos en la uretra anterior. La localización en el tracto urinario superior es infrecuente (5–20%)⁶. El papiloma invertido ureteral es raro, no existiendo más de 80 casos en la literatura médica internacional, representando un 12% de los papilomas invertidos uroteliales; sin embargo, el uréter medio o distal es la localización más habitual^{5,6} y la pelvis renal es la localización más rara en el tracto urinario superior en torno al 7% de los papilomas invertidos⁴. La multifocalidad está descrita en el 10% de los pacientes, sincrónica o metacrónicamente⁷.

La etiología es idiopática, diversos autores la definen como neoplasias uroteliales de bajo grado, mientras otros defienden que es una reacción hiperplásica secundaria a un proceso inflamatorio crónico⁹. Existen diversas teorías sobre su patogenia: inflamación crónica, hiperplasia de la glándulas de Home, Von Brunn y/o Albarran, y obstrucción urinaria^{1,2,5}. La frecuente localización en el trigono y su habitual asociación a hiperplasia de próstata fundamentan la teoría inflamatoria-obstruiva^{2,4}; sin embargo, otros autores sólo encuentran asociación en el 27% de los casos o factores irritativos u obstructivos.

Los síntomas más frecuentes son la hematuria y los síntomas urinarios bajos obstructivos^{1,7,9}. Del Castillo et al⁹ refieren predominio de la urgencia miccional como síntoma príncipe de consulta hasta en el 44% de los casos, dada la

mayor localización de las lesiones en el trigono. Clínicamente, los papilomas invertidos del tracto urinario superior son la hematuria y el dolor renal secundario a la obstrucción urinaria⁶.

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, encontrándose defectos ocupantes de espacio en el 30–50% de los casos, las imágenes son indistinguibles de las neoplasias vesicales. La ecografía suele ser el primer método diagnóstico orientativo, apreciando en la mayoría de los casos lesiones ocupantes de espacio⁹, aunque también se pueden apreciar lesiones pediculadas (dato orientativo de esta patología⁷). La mayoría de los urólogos seguimos utilizando la cistoscopia como método de confirmación⁹, la visión endoscópica suele ser de tumores nodular pequeños sobre elevados, sólidos, en ocasiones pediculados, el aspecto papilar no es característico ya que el crecimiento es endofítico y el epitelio que lo recubre es normal⁹. La citología urinaria carece de valor diagnóstico ya que los papilomas invertidos se encuentran recubiertos de urotelio normal con un crecimiento intramural, siendo los pocos casos publicados con citologías positivas en papilomas asociados a tumor urotelial.

La definición patológica más exhaustiva del papiloma invertido es la de Henderson et al⁵: lesión de configuración invertida, revestimiento de epitelio normal, uniformidad de las células epiteliales de revestimiento, mitosis ausentes o escasas, formación de microquistes (criptas) y presencia de metaplasia escamosa. Kunze describe dos tipos sin implicación pronóstica, pero con implicación patogénica: trabecular y glandular. El primero crece a partir de una proliferación de las células basales del epitelio transicional y el segundo a partir de un proceso dividido en tres pasos: formación de nidos de Von Brunn, progresión a cistitis quística y glandular y posterior transformación en papiloma invertido. Otros distinguen entre dos tipos de papiloma invertido: tipo I, de características benignas, y tipo II, con potencial maligno, no existiendo en la actualidad criterios para distinguir los dos tipos⁵. Macroscópicamente, se caracterizan por tumoraciones únicas, de aspecto papilar y base amplia de implantación con superficie lisa. Microscópicamente, es una lesión epitelial constituida por células uroteliales normales en empalizada sin atipia que constituyen un patrón de crecimiento trabecular subepitelial con ocasionales zonas quísticas que contienen material eosinófilo y PAS+^{1,7}; la ausencia de mitosis, la baja incidencia de recurrencias y de malignización los catalogan como tumores benignos³. Aunque de naturaleza benigna, existen casos de coexistencia con carcinoma urotelial y de degeneración carcinomatosa⁶. Estos tumores son considerados benignos por su aspecto histológico y por su historia natural; no obstante, existen autores que ante el hallazgo de grandes índices mitóticos tienden a clasificarlos como tumores de baja agresividad, aunque la elevación del índice mitótico no ha demostrado el papel como precursor de lesiones malignas y debe considerarse únicamente como marcador de riesgo⁷.

El diagnóstico diferencial es difícil a pesar de los criterios de Henderson, especialmente en entidades como cistitis quística, cistitis glandular y carcinoma urotelial de bajo grado.

El tratamiento del papiloma invertido vesical es la resección transuretral, no estando indicada la quimioterapia endovesical

o inmunoterapia, a no ser que exista asociación con tumor urotelial.

En el papiloma invertido del tracto urinario superior el tratamiento ha sido clásicamente la nefroureterectomía^{6,8,9} con rodete vesical, pero en la actualidad la tendencia a cirugías mínimamente invasivas aboga por la ureterorresección¹ o la cirugía conservadora^{1,6-8}.

El potencial de malignidad y el valor pronóstico del papiloma invertido urotelial siguen siendo un tema de controversia. En la década de 1970 se consideraba un tumor benigno; las recurrencias y la malignización reportadas por diversos autores sugirieron la posibilidad de un bajo potencial de malignidad²; otro datos, como su baja tasa de recurrencia comparada con el tumor urotelial (el 5 vs. el 60%), las lesiones únicas (95%) y la falta de capacidad de poder metastizante, abogan por su carácter benigno^{2,5}.

Su potencial de malignización no está bien definido, es considerado por algunos autores un tumor benigno³, es frecuente la asociación con el carcinoma urotelial, estando descritos casos de malignización y de recurrencia^{2,6}. La asociación con carcinoma urotelial de manera simultánea o previa varía según las series del 20³-54,8%². Nuñez et al encuentran una asociación a neoplasia urotelial del 45,8%, objetivando desde su punto de vista que el tumor urotelial y el papiloma invertido forman parte de una misma enfermedad neoplásica urotelial², lo que justificaría la multiplicidad, las recurrencias y la degeneración tumoral, incluso la coexistencia en el mismo papiloma de áreas de carcinoma urotelial de crecimiento invertido^{3,5}. Algunas series han encontrado el comportamiento del papiloma urotelial invertido con una neoplasia transicional de baja agresividad².

Dada la incertidumbre en el pronóstico y en el potencial de recurrencia y/o malignización, diversos autores realizan estudios cuantificando las diferencias de ploidía, actividad celular proliferativa determinada mediante el MIB-1 y p53 en pacientes en los que existía asociación a carcinoma urotelial y en aquéllos en los que no existía asociación a carcinoma urotelial, no encontrando diferencias significativas, concluyendo su estudio en que estos marcadores no son útiles para el valor pronóstico en el papiloma invertido. Valero et al establecen un peor pronóstico en aquellos casos en los que existe sobreexpresión del antígeno nuclear Ki-67¹⁰. Brousard et al estudiaron la significación de la atipia celular en los papilomas invertidos y su posible degeneración a carcinoma de bajo grado o recurrencia, no encontrando diferencias en cuanto a la degeneración y a la recurrencia en los papilomas invertidos con atipia celular y los que no presentan atipia.

La mayor parte de los autores aconsejan el seguimiento, dada la discrepancia entre su potencial maligno y recurrencia. Nuñez et al, debido a su alta recurrencia (cercana al 15%) y a su alta asociación a tumor urotelial, recomiendan un seguimiento similar al de los tumores vesicales de baja agresividad².

Conclusiones

El papiloma invertido urotelial es un tumor infrecuente del tracto urinario inferior que representa alrededor del 2% de los tumores uroteliales. El diagnóstico definitivo lo da la anatomía patológica y son necesarios unos criterios histológicos estrictos. Actualmente no existen pruebas concluyentes del comportamiento biológico del papiloma invertido, se están investigando el valor de la sobreexpresión del antígeno nuclear Ki-67 y la proteína p53. El pronóstico, la recurrencia y el potencial de malignización de este tumor no están claros, existiendo controversias en la literatura médica universal; aunque desde nuestro punto de vista su naturaleza es benigna, aconsejamos un seguimiento como si se tratase de un tumor urotelial de bajo grado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Castillo Jimeno JM, Santiago González de Garibay A, Ruiz Rubio JL, Garica Tabar P, Baeza Guixot R, Sánchez Cañazares P, et al. Papiloma invertido de uréter. *Arch Esp Urol*. 1991;44:1993-5.
- Nuñez Mora C, Ríos González E, García Mediero JM, Álvarez Ferreira J, Martínez-Piñeiro Lorenzo L, Cisneros Ledó J, et al. Valor pronóstico del papiloma invertido del tracto urinario inferior. *Arch Esp Urol*. 2001;54:35-42.
- Renfer LG, Kelley J, Belville WD. Inverted papilloma of the urinary tract: Histogenesis, recurrence and associated malignancy. *J Urol*. 1988;140:832.
- Ávila J, Capell M. Papiloma invertido vesical. Nuestra aportación (7 casos). *Actas Urol Esp*. 1994;18:291.
- Kunze E, Schauer A, Schmitt M. Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer*. 1983;51:348.
- De Diego Rodríguez E, Villanueva Peña A, Hernández Castrillo A, Gómez Ortega JM. Uropatía obstructiva secundaria a papiloma invertido de uréter. *Actas Esp Urol*. 2005;29:507-10.
- Márquez Moreno AJ, Julve Villalta E, Alonso Dorrego JM, Rubio Garrido FJ, Blanes Berenguel A, Matilla Vicente A, et al. Papilomas invertidos vesicales múltiples. *Arch Esp Urol*. 2003;54:692-4.
- Fernández Borrel A, Peinado Ibarra F, Gómez Sancha F, Fernández Arjona M, Teba del Pino F, Arellano Gañán R, et al. Cuatro nuevos casos de papiloma invertido urotelial. *Actas Esp Urol*. 1998;22:131.
- Ferrero Doria R, Guzmán Martínez Valls PL, Morga Egea JP, Moreno Pérez F, García Víctor F, Díaz Calleja E, et al. Inverted papilloma: Presentation of 5 cases and review of Spanish literature. *Actas Urol Esp*. 1998;22:131.
- Xambre L, Prisco R, Carreira F, Honavar M, Lages R, et al. Papilomas invertidos: casuística del servicio y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp*. 2003;27:605.