

*Nota clínica***Carcinoma urotelial de vejiga tipo Nested. Una variante histológica poco frecuente**

Joaquín Marti Mestre, Daniel Cañis Sánchez, El Boutaibi Abdelmounin, Mario E. Mendoza Cárcamo, Jorge Delagneau Ribas, Joaquín Jaén Martínez\*

*Servicios de Urología y \*Anatomía Patología. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tarragona.*

**Resumen**

El carcinoma urotelial de vejiga tipo "nested" o en nidos es una variante histológica rara dentro de los tumores uroteliales de vejiga. Aunque las manifestaciones clínicas son semejantes a los demás tumores de vejiga, su apariencia macroscópica puede ser inexpressiva, con crecimiento submucoso difícil de detectar en la cistoscopia, lo que puede retrasar el diagnóstico. Microscópicamente se caracteriza por la distribución celular en forma de nidos y túbulos. Presentan un bajo grado de atipia citológica que simula un carcinoma urotelial de bajo grado, lo que contrasta con un patrón de crecimiento ampliamente infiltrativo que le confiere un mal pronóstico a pesar de tratamientos radicales.

Presentamos el caso de un paciente afecto de un carcinoma urotelial de vejiga tipo nested sometido a cistoprostatectomía radical y tratamiento con quimioterapia adyuvante que se encuentra libre de enfermedad un año después del diagnóstico.

Palabras clave: Carcinoma de vejiga. Carcinoma urotelial. Nested carcinoma.

**Nested variant of urothelial carcinoma. A rare histological variant****Abstract**

The nested variant of urothelial carcinoma is a rare histological tumor of urinary bladder. The clinical symptoms are similar to those of the classic urothelial carcinomas. Its macroscopic appearance can be very subtle due to its preference for a submucosal growth leading to a possible delay in diagnosis. Microscopically, it is characterized by nests and tubules formation. While the neoplastic cells exhibit low-grade histological features, the growth pattern is widely infiltrative conferring this neoplasia a bad prognosis even if a radical treatment is performed.

We present a case of a patient affected by a nested variant of urothelial carcinoma of urinary bladder to whom a radical cystoprostatectomy was performed and adjuvant chemotherapy was given. He is alive and free of disease one year after the diagnosis.

Keywords: Bladder carcinoma. Urothelial carcinoma. Nested variant.

**E**l carcinoma urotelial es el tumor urinario maligno más frecuente y constituye el 80 % de los cánceres de vejiga. Microscópicamente se pueden distinguir diferentes patrones de infiltración y tipos celulares. El más frecuente es el patrón papilar, pero existen otras variantes menos frecuentes como el carcinoma tipo "nested" o carcinoma en nidos y que constituye el 0,3 % de todos los tumores infiltrantes de vejiga. La apariencia histológica es la de un tumor de bajo grado, pero su comportamiento biológico es muy agresivo<sup>1-7</sup>.

Presentamos el caso de un paciente afecto de un carcinoma de vejiga urinaria tipo "nested" que tras un año de su diagnóstico y tratamiento se encuentra asintomático y libre de recidivas.

**CASO CLÍNICO**

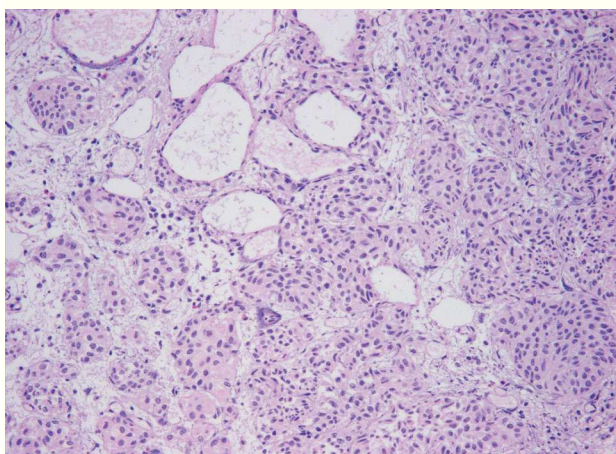
Se trata de un paciente varón de 71 años con antecedentes de TBC pulmonar, gastrectomía parcial por ulcus, síndrome miccional prostático con PSA elevado y con biopsias transrectales negativas para cáncer de próstata.

En el año 2002 se le practicó una RTU de un tumor vesical (GII T1) con tratamiento posterior con mitomicina. Un año después se le practicó una nueva resección por una recidiva tumoral (GI Ta) practicándose al mismo tiempo una incisión cervicoprostática. Dos años después presenta una nueva recidiva con múltiples tumores vesicales de crecimiento exofítico apreciándose también una protusión de la mucosa vesical en la zona de resección antigua (hemitrigono

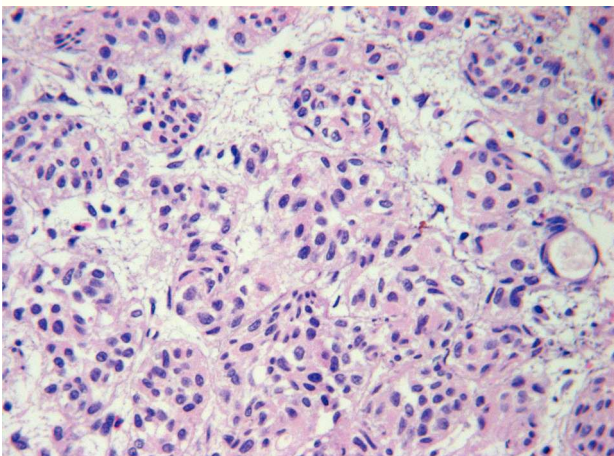
izquierdo hacia pared lateral) que al ser resecada de nuevo, puso de manifiesto una lesión de aspecto tumoral que se extendía en profundidad afectando a la vejiga en todo su espesor.

En el estudio anatomopatológico de la biopsia se observó un carcinoma urotelial infiltrante tipo “nested” o en nidos, que afectaba desde la lámina propia hasta la muscular profunda (Figs. 1, 2 y 3).

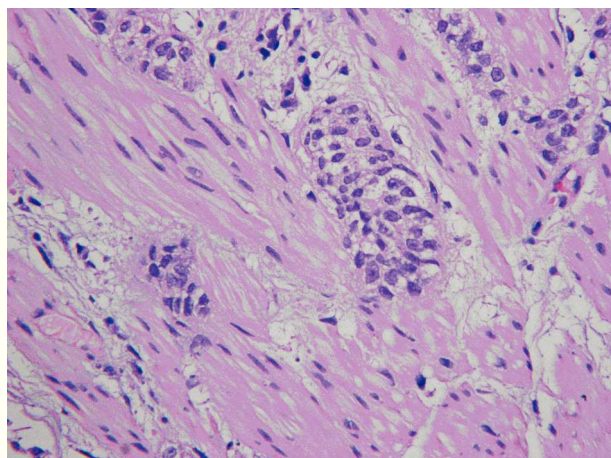
En el estudio urográfico no se apreció afectación tumoral a nivel de tracto urinario superior. En la gammagrafía ósea no se evidenció la presencia de metástasis óseas. Asimismo en el TAC toracoabdominal no habían lesiones pulmonares ni hepáticas.



**FIGURA 1.** Lámina propia infiltrada por una proliferación neoplásica que crece formando nidos de tamaño más o menos homogéneo (hematoxilina-eosina, 10x).



**FIGURA 2.** Las células neoplásicas son uniformes, de pequeño-mediano tamaño, con una baja relación núcleo-citoplásmica y un índice mitótico bajo. El núcleo es redondeado o ligeramente irregular con una cromatina finamente granular y un nucleolo ocasionalmente prominente. El citoplasma es abundante y claro o ligeramente eosinófilo (hematoxilina-eosina, 20x).



**FIGURA 3.** Fibras de la muscular propia infiltradas por nidos de células neoplásicas con idénticas características a las descritas en las figuras anteriores pero que muestran una atipia ligeramente mayor (hipertrofia celular y nucleolar mayor) (hematoxilina-eosina, 20x).

No se evidenciaron ganglios de tamaño significativo ni tampoco se apreció extensión extravesical de la tumoración.

Se practicó al paciente una cistoprostatectomía radical con ureteroileostomía cutánea tipo Bricker, con linfadenectomía estándar. El informe anatomopatológico nos confirmó que se trataba de un tumor urotelial infiltrante tipo “nested” con infiltración de la grasa perivesical. Los márgenes de la pieza quirúrgica estaban libres de tumor y el análisis de los ganglios fue negativo (pT3b,pN0,M0).

De acuerdo con el Servicio de Oncología se complementó el tratamiento con quimioterapia adyuvante, administrándose tres ciclos de cisplatino y gencitabina.

Un año después el paciente se encuentra asintomático y libre de tumor.

## DISCUSIÓN

El carcinoma urotelial es el tumor urinario maligno más frecuente y representa el 80 % de los cánceres de vejiga urinaria<sup>8</sup>. La apariencia histológica del carcinoma urotelial es muy diversa. Microscópicamente podemos distinguir diferentes patrones de infiltración tumoral así como diferentes morfologías celulares. Aunque la mayor parte de los tumores muestran un patrón histológico de tipo papilar, existen una docena de variantes menores entre las cuales se incluye el carcinoma tipo “nested” o carcinoma en nidos.

El carcinoma tipo “nested” es una variante histológica rara con una incidencia estimada de 0,3 % de

todos los tumores invasivos de la vejiga<sup>3</sup>. Se caracteriza por un patrón infiltrativo con formación de nidos y/o de túbulos<sup>2</sup>. La mayor parte de los pocos casos comunicados, están descritos en hombres con amplio rango de edad que va de los 45 a los 97 años. Aproximadamente la mitad de los casos se sitúan en la zona periureteral y trigonal de la vejiga<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas son las mismas que las del carcinoma urotelial clásico o convencional, con la hematuria macroscópica como signo guía más común y una clínica miccional de tipo irritativo con polaquiuria, nicturia y escozor miccional ocasional<sup>3</sup>.

Macroscópicamente la lesión tumoral puede no estar claramente definida, con un crecimiento submucoso que dificulta la visualización o la sospecha del tumor, lo que puede comportar un retraso en el diagnóstico<sup>3</sup>.

Microscópicamente se caracteriza por una naturaleza engañosamente benigna que simula nidos de von Brunn infiltrando la lámina propia. Forma nidos celulares que se acompañan de la formación ocasional de pequeños túbulos. Los núcleos muestran poca o ninguna atipia aunque el tumor contiene focos con células anaplásicas que muestran nucléolo agrandado y una cromatina nuclear grosera. Este hecho es más aparente en las porciones más profundas del tumor. Ayudan al diagnóstico histológico la naturaleza infiltrativa de la lesión, la infiltración de la muscular y la tendencia al incremento de la anaplasia en profundidad. El diagnóstico diferencial histológico debe establecerse con los nidos de von Brunn, la cistitis glandularis y quística, el papiloma invertido, la metaplasma nefrogénica, el tumor carcinoide y el paraganglioma<sup>2,9</sup>.

Los hallazgos citológicos del carcinoma tipo "nested" han sido descritos recientemente pero son muy sutiles y de difícil aplicación en el diagnóstico citológico de rutina. A pesar de ello, la observación de determinadas alteraciones citológicas puede jugar un papel en el diagnóstico de recidivas de tumores previamente diagnosticados<sup>10</sup>.

A pesar de que los estudios inmunohistoquímicos realizados no aportan una información específica sustancial respecto a este tipo de tumor, si que nos permiten distinguir entre otros tipos de tumores vesicales de aspecto y crecimiento semejante (básicamente los tumores metastásicos).

A pesar de su apariencia histológica de carcinoma de bajo grado, el comportamiento biológico del carcinoma urotelial de tipo nested es agresivo. Suelen

detectarse en estadios más avanzados que los carcinomas uroteliales convencionales debido a esta agresividad intrínseca unida al frecuente retraso en el diagnóstico producido por a su característico crecimiento predominante infiltrante y no xerofítico. Debido a la rareza de estos casos y por ello a la falta de estudios randomizados se desconoce con certeza cuál es el tratamiento más adecuado. Actualmente los pacientes son sometidos a resecciones quirúrgicas radicales. La quimioterapia y la radioterapia adyuvantes no han demostrado, por el momento, una mejora significativa en el pronóstico de estos pacientes<sup>3,7,11</sup>.

En conclusión, es de gran importancia el conocimiento de la existencia de esta variante de carcinoma urotelial denominado "nested" o "en nidos" que aunque rara es más agresiva que el carcinoma urotelial convencional y fácilmente confundible con entidades benignas o malignas de bajo grado.

## REFERENCIAS

1. Domanowska E, Jozwicki W, Domaniewski J, Golda R, Skok Z, Wiñiewska H, et al. Muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the human bladder: multidirectional differentiation and ability to metastasize. *Hum Pathol*. 2007;38(5):741-746.
2. López-Beltrán A, Sauter G, Gasser T, Hartmann A, Schmitz-Dräger BJ. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2004:93-109.
3. Xiao GQ, Savage SJ, Gribetz ME, Bursstein DE, Miller LK, Unger PD. The nested variant of urothelial carcinoma: clinicopathology of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(8):e333-336.
4. Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(9):1243-1252.
5. Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, Linkov I, Hutchinson B, Reuter VE, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Mod Pathol*. 2003;16(12):1289-1298.
6. Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gadaleanu V, Grabe M, Mansson W, et al. The nested variant of urothelial carcinoma: a rare but important bladder neoplasm with aggressive behavior. Three case reports and a review of the literature. *Urol Oncol*. 2003;21(1):7-9.
7. Tatsura H, Ogawa K, Sakata T, Okamura T. A nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31(6):287-289.
8. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol*. 1997;14(2):98-108.
9. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol*. 1996;9(10):989-994.
10. Cardillo M, Reuter VE, Lin O. Cytologic features of the nested variant of urothelial carcinoma: a study of seven cases. *Cancer*. 2003;99(1):23-27.
11. Holmang S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma-a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(2):102-105.

Correspondencia autor: Dr. Joaquín Martí Mestre  
Servicio de Urología. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta  
Esplanetes, s/n - 43500 Tortosa (Tarragona). Tel.: 977 519 100  
E-mail autor: jmmestre@terra.es  
Información artículo: Nota clínica  
Trabajo recibido: abril 2007  
Trabajo aceptado: junio 2007