

## CARCINOMA UROTELIAL DE CÉLULAS GRANDES

### Una entidad poco reconocida en la patología vesical

MÓNICA FODOR, EDUARDO E. ALONSO\*

*Instituto de Anatomía Patológica de Rosario*

#### Resumen

La infrecuente variante de carcinoma urotelial denominada “a células grandes” (CUCG) ha sido hasta el presente clasificada de manera heterogénea y con parámetros histológicos no bien definidos. Intentando clarificar este aspecto hemos extraído de nuestra serie de carcinomas uroteliales (CU) vesicales aquellos tumores conformados por células grandes y/o gigantes y aquellos con respuesta estromal inusual caracterizados por poseer células gigantes multinucleadas y otros con estroma sarcomatoide. La finalidad es separar y evaluar a estos grupos de lesiones neoplásicas analizando sus características morfológicas y fundamentalmente la sobrevida. Para ello seleccionamos diez pacientes con carcinomas uroteliales de alto grado los que presentaban caracteres histológicos comprendidos dentro de los parámetros previamente establecidos. Pudimos comprobar que resulta sencilla la separación de la variante de CUCG de aquéllas en las que en el estroma existen células gigantes multinucleadas de tipo histiocitarias o de tipo osteoclasticas, y de las que poseen apariencia estromal sarcomatoide. También observamos que los pacientes con CUCG tuvieron peor pronóstico que los pacientes con las otras variantes, a pesar de que en todos los casos el componente urotelial acompañante siempre fue de alto grado. Por lo expuesto pensamos que resulta importante identificar al CUCG, permitiéndonos establecer una adecuada evaluación de los pacientes e implementar una terapéutica acorde y temprana.

**Palabras clave:** carcinoma vejiga; variantes; carcinoma de células grandes

*LARGE CELL UROTHELIAL CARCINOMA. AN ENTITY WITH LITTLE RECOGNITION IN BLADDER PATHOLOGY.*

#### Summary

*An uncommon variant of urothelial carcinoma called large cell carcinoma has been classified heterogeneously and has not been well defined histologically. We selected ten patients from our series of urothelial carcinoma with high-grade lesions, who presented large and giant cells, unusual stromal response with multinucleated giant cells, and those presenting sarcomatoid stroma. We analyzed morphology and clinical follow-up, and could easily separate the large cell variant from the others. Patients with high-grade lesions associated with large cell urothelial carcinoma had worse prognosis than patients with other variants. We consider it very important to identify this entity in order to implement an early treatment.*

**Key words:** bladder carcinoma; variant of urothelial carcinomas; large cell carcinoma

---

\* Correo electrónico: alonsoe@ciudad.com.ar

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial de células grandes (CUCG) de la vejiga es una neoplasia infrecuente, que posee comportamiento agresivo, habitualmente superior al de otras neoplasias uroteliales de alto grado.<sup>1,2</sup>

Ha sido incluida dentro de las neoplasias indiferenciadas, y en ocasiones con el agregado de poseer grandes células o células gigantes. Esto llevó a que existiera una importante confusión al plantear como sinónimos variantes como aquéllas con estroma sarcomatoide o con estroma con células gigantes multinucleadas de tipo histiocitarias u osteoclasticas.<sup>3,5</sup>

Esta errónea asociación determinó que fuera subdiagnosticado o sobrediagnosticado, o incluido o relacionado con estas otras neoplasias, que como demostramos son muy diferentes.

En el presente estudio intentaremos clarificar algu-

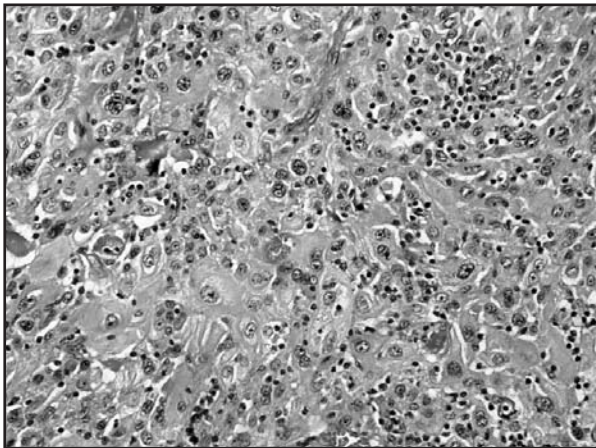
nos de estos conceptos, ubicar a esta neoplasia según criterios actuales y analizar su comportamiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

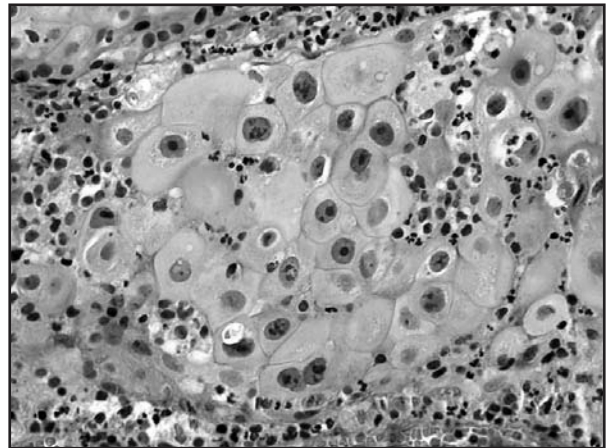
De manera retrospectiva se estudiaron diez pacientes con tumores vesicales uroteliales de alto grado, con presencia de células grandes en el tumor o en el estroma circundante, a los que se les había efectuado resección transuretral diagnóstica y terapéutica.

Todos fueron diagnosticados de acuerdo a los parámetros morfológicos establecidos por la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional de Uropatólogos (WHO/ISUP).<sup>6</sup>

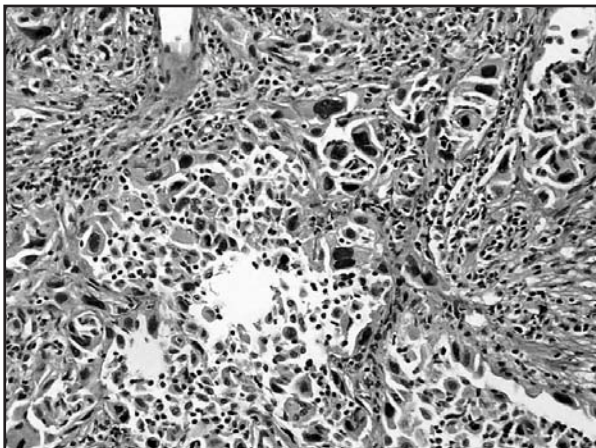
Se incluyeron en un único grupo los que poseían células tumorales grandes y gigantes, las que se presentaban en forma pura o comprometiendo el 30% o más de un CU de alto grado.



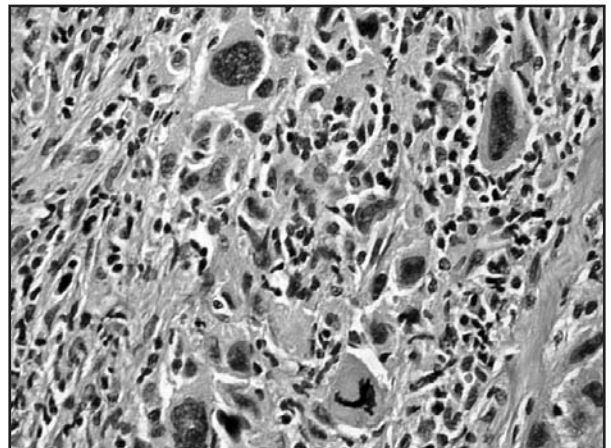
**Figura 1:** Para apreciar el tamaño de las Células Grandes neoplásicas se deben comparar con los elementos inflamatorios presentes.



**Figura 2:** Carcinoma Urotelial de Células Grandes: núcleos de gran tamaño y amplios citoplasmas, acidófilos y de contornos definidos.

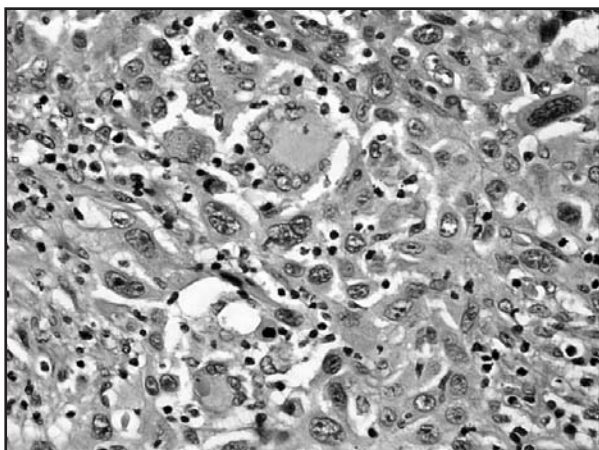


**Figura 3:** Carcinoma Urotelial de Células Grandes: existe un sector con células de mayor tamaño que las otras. Con anterioridad ésta fue denominada variante a células gigantes.

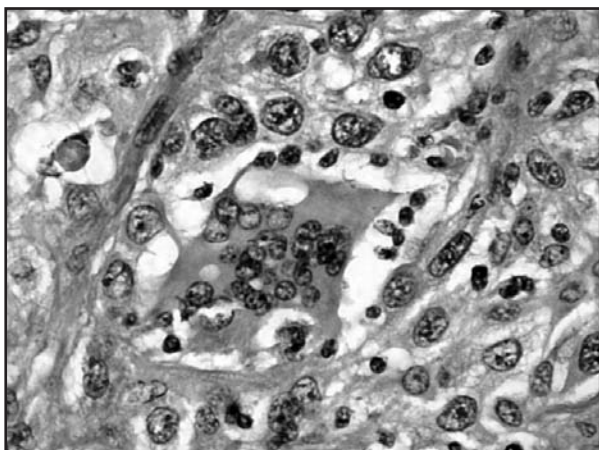


**Figura 4:** Células Gigantes presentes en un sector de un CUCG.

Éstas se separaron de los CU que en el estroma evidenciaban células voluminosas, multinucleadas, de tipo histiocitarias u osteoclásticas (ver Figuras 5 y 6), y de los CU que poseían células estromales anaplásicas, es decir con atipia nuclear.



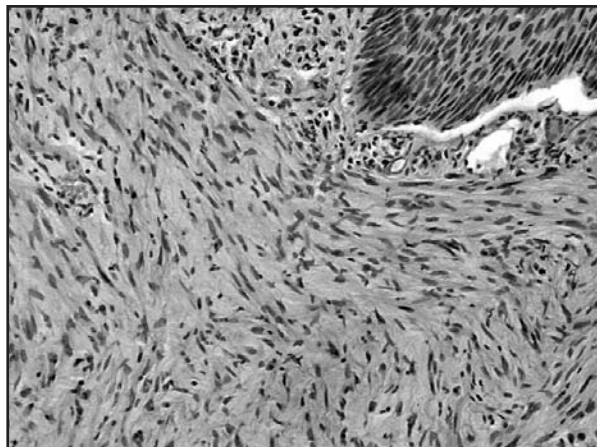
**Figura 5:** Célula gigante multinucleada (tipo Langhans) de origen histiocitario, presentes en el estroma del tumor.



**Figura 6:** Célula estromal gigante y multinucleada (tipo osteoclástica) reactiva a la neoplasia.

Este último grupo fue designado como CU con estroma de tipo sarcomatoide o pseudosarcomatoide (Figura 7).

Para que un CU sea considerado CUCG requiere que las células posean un tamaño 3 veces superior al de la célula neoplásica del CU de alto grado convencional. Las características tintoriales, las de cantidad de cromatina o de su distribución, la presencia de nucleolos y otros aspectos inherentes al núcleo no deben ser considerados para su tipificación.



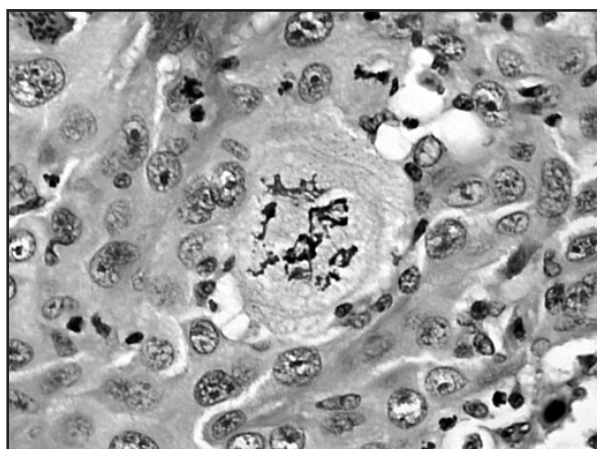
**Figura 7:** Estroma sarcomatoide o pseudo-sarcomatoide (en el extremo superior derecho se observa parte de la neoplasia urotelial).

Las muestras recibidas fueron procesadas según técnica habitual, no requiriendo de estudios especiales como histoquímica, inmunohistoquímica u otras.

## RESULTADOS

De los 10 pacientes estudiados, 6 se catalogaron como CUCG, 2 como alto grado con presencia de células gigantes multinucleadas (histiocitarias u osteoclásticas) en el estroma, y 2 con estroma de tipo sarcomatoide.

De los 6 pacientes con CUCG solo 1 no se encontraba asociado a CU de alto grado. El resto lo hacía en valores que oscilaban entre el 30 y el 70%.



**Figura 8:** Mitosis anómala.

El rango de edad del total de pacientes estaba comprendido entre los 69 años y los 84 años, con una media de 75.3 años, siendo sólo uno de ellos de sexo femenino.

Del grupo de los CUCG, todos eran de sexo masculino y la media de edad también fue de 75.3 años.

Los 10 tenían estadios avanzados al momento del diagnóstico de la enfermedad vesical, con infiltración de la capa muscular, es decir estadio pT2; además los 5 pacientes con CUCG tenían metástasis ganglionares, hepáticas y pulmonares.

Tres de los pacientes con CU y alteraciones estromales poseían metástasis ganglionares. Del cuarto paciente con estroma sarcomatoide no pudimos obtener datos de su estadio clínico y tampoco de su evolución. Lo mismo ocurrió con uno de los pacientes que padeció CUCG.

Los 5 con CUCG fallecieron entre los 3 y los 11 meses de haberse realizado el diagnóstico. Dos pacientes con células gigantes multinucleadas en el estroma fallecieron a los 25 y 36 meses del diagnóstico, y el caso con estroma sarcomatoide falleció a los 24 meses.

## DISCUSIÓN

El carcinoma urotelial de células grandes (CUCG) es una neoplasia inusual que afecta a todo el tracto urinario, que presenta comportamiento agresivo y que al momento del diagnóstico suele ser de gran volumen y de estadio avanzado.<sup>6</sup>

Esta conducta del CUCG ha sido atribuida al componente urotelial de alto grado que suele acompañarlo.

Nosotros demostramos que su alta agresividad les es propia y que no es igualada por otros CU puros o por alguna de sus variantes.

De forma habitual, los CUCG son de crecimiento sólido, y si poseen estructuras papilares éstas son escasas, gruesas y se fusionan o se anastomosan, intentando conformar una masa compacta.

En las preparaciones histológicas los CUCG se hallan caracterizados por presentar elementos celulares de gran tamaño, de tres veces o aún más el tamaño de las células del CU de alto grado. Tienen núcleos voluminosos, que incluyen nucleolos prominentes y poseen citoplasmas amplios, que por lo general ofrecen tinción acidófila, clara o anfófila. Los contornos citoplasmáticos siempre se encuentran netamente definidos.

Arquitecturalmente se agrupan en conglomerados que infiltran la lámina propia y el músculo detrusor de la vejiga, con variable respuesta inflamatoria reactiva, interpuesta, la que de manera habitual es abundante.

Estas células guardan marcada semejanza con el carcinoma de células gigantes de otros territorios, como por ejemplo los del pulmón.<sup>7</sup>

En sectores la neoplasia presenta áreas de necrosis, siendo siempre muy elevada la actividad mitótica, con imágenes tripolares o tetrapolares.

Con frecuencia se observa permeación de vasos capilares por parte de las células tumorales, con implicancia de un pronóstico ominoso.<sup>8</sup>

El componente de CUCG se puede presentar en forma pura o acompañando al CU de alto grado.

Sólo en 1 de nuestros casos se presentó en forma pura, es decir que en el 83.3% se encuentra combinado a un CU clásico y siempre de alto grado.

La inmunohistoquímica no es necesaria para el diagnóstico, pero de todas formas es positiva para citoqueratina AE1-AE3 y para Cam 5.2, siendo la Vimentina positiva sólo en ocasiones.<sup>9</sup>

Otros marcadores que podrían sugerir algún grado de diferenciación sarcomatoide o de otro tipo de diferenciación suelen ser negativos.

Bostwick y col.<sup>7</sup> consideran al carcinoma vesical de células gigantes con expresión de citoqueratina como un espectro morfológico del CUCG. Nosotros creemos que no se debe identificar a ningún tumor sólo por la expresión de un inmunosuero y menos aún establecer una evolución histogenética. De todas maneras, y a pesar de nuestra objeción, pensamos que son parte de una misma entidad debido a que en numerosas oportunidades los hemos visto entremezclados, conformando una misma lesión.

El que se trate de una o diferentes entidades tendría poca importancia, pues ambos grupos son de riesgo sumamente elevado, y con muy mala evolución para los pacientes portadores.

Existen varias publicaciones que indican presencia sérica de gonadotropina humana sub-beta (hCG-) producida por las células tumorales del CU, con ocasional liberación sérica de esta hormona.<sup>5,10</sup>

Las neoplasias que expresan hCG tendrían algún grado de diferenciación trofoblástica y representarían el 28% de CU, en su mayoría en los de alto grado.<sup>5,9,11,12</sup>

Hemos comprobado que esta expresión suele ser habitual en los CUCG.<sup>13</sup>

Los diagnósticos diferenciales que deben ser tenidos en cuenta ante un CUCG son la variante sarcomatoide del CU, fundamentalmente en las zonas epitelioides de éste y en las metástasis de carcinomas de grandes células de otros territorios, fundamentalmente en aquellas provenientes del pulmón.<sup>3,4</sup>

Las neoplasias que poseen un estroma reactivo con células gigantes multinucleadas y/o de tipo osteoclasticas y de otras con estroma sarcomatoide, todas deben

ser definitivamente separadas del CUCG. Tienen una morfología muy diferente y en su evolución dependen exclusivamente del componente urotelial neoplásico y no de la mencionada respuesta estromal.

En relación a este último punto, en el presente trabajo existe una diferencia muy importante en el tiempo

en que ocurrieron los óbitos desde que se efectuara el diagnóstico. En los pacientes con CUCG ocurrió entre los 3 y 11 meses con un promedio de 6.8 meses; mientras que en los CU de alto grado con respuesta inusual del estroma fue entre 24 y 36 meses, con 28.3 meses de promedio. Ver la Tabla I.

**Tabla I.** CARCINOMAS UROTELIALES VESICALES QUE INCLUYEN CÉLULAS GRANDES

Caso	Sexo	Edad	rtu	Estadio	% CUCG	Diagnóstico	Metástasis	Seguimiento
1	M	84	Sí	pT2	50%	CUCG	Gglios.	9 meses
2	M	78	Sí	pT2	30%	CUCG	Gglios, Pulm.	3 meses
3	M	69	Sí	pT2	70%	CUCG	Gglios, Hig, Pulm.	11 meses
4	M	74	Sí	pT2	40%	CUCG	Gglios.	Sin seguimiento
5	M	71	Sí	pT2	50%	CUCG	Gglios, Hig, Pulm.	4 meses
6	M	76	Sí	pT2	100% (PURO)	CUCG	Pulm.	7 meses
7	F	82	Sí	pT2	—	CU c/ CEM	Gglios.	25 meses
8	M	70	Sí	pT2	—	CU c/ CEM	Gglios.	36 meses
9	M	69	Sí	pT2	—	CUES	No conocido	Sin seguimiento
10	M	80	Sí	pT2	—	CUES	Gglios.	24 meses

rtu: resección transuretral

CUCG: carcinoma urotelial de células grandes.

CU c/ CEM: células estromales multinucleadas (histiocitarias u osteoclasticas).

CUES: carcinoma urotelial con estroma sarcomatoide.

Gglios: ganglios.

Hig: hígado.

Pulm: pulmón.

Concluimos que resulta importante evaluar a este grupo de neoplasias de presentación inusual, con alto grado de agresividad y con pronóstico sumamente ominoso. Establecimos aquellos caracteres morfológicos que les son propios a cada uno de los grupos. Esto nos facilita su identificación y nos permite establecer agresividades distintas para cada caso.

Por lo anterior, es de suma importancia realizar el diagnóstico de CUCG con los parámetros histomorfológicos mencionados; ante esta eventualidad el urólogo deberá instaurar una estrategia terapéutica acorde a una neoplasia que posee muy alta agresividad.

(Recibido: diciembre 2010. Aceptado: marzo de 2011)

## REFERENCIAS

1. Komatsu H, Kinoshita K, Mikata N, y col. *Spindle and giant cell carcinoma of the bladder*. Eur Urol 11: 141-4, 1985.
2. Zukerberg IR, Amin AR, Pisharodi I, y col. *Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with osteoclast-type giant cell: a report of two cases and review of the literature*. Histopathology 17: 407-11, 1990.
3. Eble JN, Young RH. *Carcinoma of the urinary bladder: a review of the diverse morphology*. Sem Diagn Pathol 14: 98-108, 1997.
4. Amir G, Rosenmann E. *Osteoclast-like giant cell tumour of the urinary bladder*. Histopathology 17:413-418, 1990.
5. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. *Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary tract*. Mod Pathol 19: 161-71, 2006.
6. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press; Lyon, 2004.
7. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical pathology*, 2<sup>nd</sup> edition. Mosby/Elsevier; St. Louis, 2008.
8. O'Connor RC, Hollowell CM, Laven BA, y col. *Recurrent giant cell carcinoma of the bladder*. J Urol 167: 1784, 2002.
9. López-Beltran A, Cheng I. *Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications*. Hum Pathol 37: 1371-88, 2006.
10. Bastacky S, Dhir R, Nangia AK, y col. *Choriocarcinomatous differentiation in a high-grade urothelial carcinoma of the urinary bladder: case report and literature review*. J Urol Pathol 6: 223-34, 1997.
11. Campo E, Algaba F, Palacin A, y col. *Placental proteins in high-grade urothelial neoplasms. An immunohistochemical study of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen and pregnancy specific beta-1-glycoprotein*. Cancer 63: 2497-504, 1989.
12. Martin JE, Jenkins BL, Zuk RJ, y col. *Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 414: 273-7, 1989.
13. Fodor M, Alonso E, Bellotti M, Elsner B, y col. *Transitional carcinoma of the bladder. Evaluation of prognostic factors*. Medicina (B Aires) 53: 413-8, 1993.

---

*La salud es la riqueza de los pobres y la alegría de los ricos. Sin ella no hay felicidad posible.*

BEN JONSON (ATLETA CANADIENSE)