

**XXVI CONGRESO NACIONAL SEAP. XXI CONGRESO  
NACIONAL SEC  
CÁDIZ, 22-24 MAYO 2013.**

**¿CUÁNDO NUNCA HARÉ EL DIAGNÓSTICO DE...?  
CARCINOMA UROTELIAL DE VÍAS URINARIAS**

**Dr. A López-Beltrán  
Córdoba**

En la presente exposición nos centraremos en aquellas que con más frecuencia vemos, y que parecen presentar más problemas en la práctica general. En particular merecen especial atención:

**1. Anomalías del urotelio.**

Se incluyen en este grupo:

**a. Lesiones metaplasicas e hiperplasicas uroteliales**

Destacan en este grupo: Los nidos de von Brunn, la cistitis cística y glandular (incluyendo la metaplasia intestinal) la metaplasia escamosa, la metaplasia nefrogenica (adenoma nefrogenico), y la hiperplasia plana o papilar, al igual que la hiperplasia pseudocarcinomatosa. Estas lesiones plantean con cierta frecuencia diagnostico diferencial con tumores uroteliales, adenocarcinoma o bien con lesiones o tumores papilares uroteliales.

**b. Lesiones planas uroteliales**

Las denominadas lesiones planas y otras lesiones reactivas uroteliales secundarias a procesos inflamatorios o bien a tratamiento, plantean diagnostico diferencial con carcinoma urothelial in situ, con lesiones uroteliales papilares, o bien con algunas variantes de carcinoma urothelial invasor. Destaca en este grupo la atipia reactiva urothelial, la atipia urothelial de significado incierto y la displasia urothelial. Igualmente son de interés las lesiones uroteliales reactivas secundarias a tratamiento.

**2. Lesiones papilares/polipoides**

Destaca en este grupo el pólipo fibroepitelial, la forma polipode del tejido prostático ectópico, el hamartoma polipoide, la cistitis papilar y polipoide, la forma papilar del adenoma nefrogenico, el adenoma vellosa, el condiloma acuminado o bien el papiloma escamoso.

**3. Tumores benignos epiteliales**

Dos lesiones principales se deben considerar en este grupo frente al diagnostico del carcinoma urotelial, es decir el papiloma urotelial y el papiloma urotelial de tipo invertido.

- a. Papiloma urotelial:** Siguiendo los criterios de la OMS (1973, 2004), el papiloma urotelial es una lesión papilar pequeña, frecuentemente solitaria con epitelio de revestimiento similar arquitecturalmente o citológicamente al urotelio normal en ocasiones con cierta apariencia hiperplastica. No hay mitosis ni atipia citológica, aunque las células superficiales, en algunos casos, presentan cierta hiper cromasia y aumento del tamaño nuclear con binucleación ocasional. El papiloma puede recidivar, si bien no metastatiza ni desarrolla invasión estromal, salvo en algunos casos de pacientes en tratamiento inmunosupresor. Las células del papiloma presentan baja proliferación con ki67, frecuente mutación del gen *FGFR3*, y la CK 20 se observa tan solo en células superficiales (expresión no aberrante).

- b. **Papiloma invertido:** Es raro, puede recidivar en <1% de casos, casi siempre en relación con resección previa incompleta. Puede ocurrir en solitario o como lesión múltiple. Se caracteriza por cordones de células uroteliales con crecimiento endofítico que puede impartir un patrón trabecular. La atipia celular es rara, y cuando se observa es focal recordando la atipia degenerativa. Las imágenes de mitosis son muy raras o inexistentes; la proliferación con ki67 es muy baja y suelen ser negativos para CK 20 y p53, no presentando anomalías cromosómicas según el test de Urovision. Estudios moleculares confirman que se trata de lesiones clonales.

### Referencias

1. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Bladder Pathology. Willey Blackwell, 2012
2. McKenney JK, et al. Urothelial papilloma of the urinary bladder. Mod Pathol 2003, 16:623
3. Jones TD, Lopez-Beltran A, et al: Urothelial carcinoma with an inverted growth can be distinguished from inverted papilloma by FISH, immunohistochemistry, and morphologic analysis. Am J Surg Pathol 2007, 31:1861
4. Lopez-Beltran A et al. Flat urothelial carcinoma in situ of the bladder with glandular differentiation. Hum Pathol 2011,42:1653

## CUANDO NO DIAGNOSTICARÉ INVASIÓN DEL TEJIDO SUBEPITELIAL EN EL CARCINOMA VESICAL.

**Dra Isabel Trias**  
**Hospital Plató, Barcelona.**

El pronóstico y estrategia terapéutica de los tumores vesicales no invasores de la capa muscular propia depende del grado y del estadio. En este grupo de neoplasias el estadio solo puede ser Ta o T1 y aunque conceptualmente la diferencia es clara, la morfología es a veces complicada de interpretar. Los carcinomas T1 pueden ser claramente invasores o solo un poco y a veces el artefacto tisular es tan grande que no podemos llegar a discernir si la neoplasia en cuestión ha sobrepasado o no la membrana basal.

Trabajos publicados de revisión sobre este tema arrojan cifras descorazonadoras con un 52-55% de los casos inicialmente diagnosticados como T1 que pasan a Ta y hasta un 12% que en la revaloración se reestadian como un T2. Para los estadios Ta el grado de consenso es mayor alcanzando el 90%, pero también se producen discrepancias a veces sorprendentes como el 1.3 % de casos revalorados como T2. En general se observa una tendencia a sobre estadiar los casos, lo que indica una sobre valoración de cambios que se interpretan como invasión del tejido subepitelial.

Esta situación se suele plantear porque el tipo de invasión es en forma de nidos bien definidos y nos causa problemas de interpretación, la muestra está artefactuada, hay escasa representación de carcinoma invasor, hay un patrón de crecimiento invertido, o estamos ante un subtipo especial de neoplasia (nested).

### PRESENCIA DE NIDOS EN TEJIDO SUBEPITELIAL

La sola presencia de nidos aparentemente aislados en el tejido subepitelial no es suficiente para considerar que estamos ante una invasión puesto que puede tratarse de cortes tangenciales o simplemente de nidos de von Brunn. Para determinar si los nidos son invasivos o no hay una serie de criterios que ayudan a tomar la decisión que se encuentran resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 1

CRITERIOS	Invasión si	Invasión no
Tamaño nidos	Pequeños	Grandes
Contorno nidos	Irregulares	Redondeados, bien definidos
Capilares paralelos a mb*	Ausentes	Presentes
Reacción estromal	Presente	Ausente

mb: membrana basal.

Como siempre ninguno de estos criterios es patognomónico por si solo y debe completarse con otros datos. La atipia citológica ayuda cuando el contexto es el adecuado pero es uno de los cambios morfológicos que más problemas nos pueden ocasionar ya que los nidos atípicos subepiteliales pueden ser nidos de von Brunn con cambios de carcinoma in situ y, en caso de tratamientos previos con radio o quimioterapia hay que considerar las atípicas reactivas. Sin embargo cuando esta atipia es mayor en las zonas profundas que en la superficie, cuando aparece el fenómeno de “diferenciación paradójica” (básicamente se refiere a la existencia de células con

citoplasmas amplios y eosinófilos aunque con núcleos francamente atípicos) o bien cuando estos nidos se asocian a cambios estromales, entonces la sospecha es máxima.

## REACCIÓN ESTROMAL

La presencia de desmoplasia o cambios mixoides suele asociarse a invasión, sin embargo su ausencia no indica nada. Es muy habitual encontrar nidos o células infiltrantes sin ningún tipo de cambio en la estroma por lo que la búsqueda activa de nidos invasivos debe hacerse siempre independientemente de la presencia o no de cambios estromales. A veces los carcinomas se acompañan de un denso infiltrado inflamatorio, normalmente linfocitario que oscurece la interfase epitelio-estromal. En estos casos puede ser muy útil ayudarse de tinciones para citoqueratinas.

El artefacto de retracción es otro de los fenómenos que se asocian a invasión cuando se ven en varios grupos de células, especialmente si son pequeños. Por otra parte es uno de los cambios morfológicos que con frecuencia se confunde con invasión linfovascular. Para aceptar una invasión linfovascular se debe confirmar con tinciones adecuadas (CD31, CD34, ...) o bien aplicar con rigor criterios reconocidos como son: presencia inequívoca de células endoteliales, espacios cerca de arteriolas y trombos neoplásicos totalmente libres en la luz y rodeados de hematíes, sin restos citoplasmáticos entremezclados o conectados con la pared

## MUESTRA ARTEFACTUADA

Ante esta eventualidad, relativamente frecuente, lo mejor es no forzar la interpretación e informar que el carcinoma no puede ser correctamente evaluado y por lo tanto estamos ante una categoría TX de la UICC.

## SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DIFÍCILES

En algunos subtipos histológicos la valoración de la invasión es especialmente difícil.

Dentro de este grupo tenemos:

1. Carcinomas uroteliales con crecimiento invertido (aquí hay que aplicar muy estrictamente los criterios de la tabla).
2. Carcinoma “nested”. Con frecuencia no hay reacción estromal asociada con lo que la valoración puede ser extremadamente difícil y la mejor evidencia es la invasión de capa muscular, aunque incluso en este caso hay que excluir el artefacto de un corte tangencial. En general los carcinomas tipo “nested” se presentan con abundantes nidos de pequeño tamaño, dispersos de manera desorganizada que recuerdan a los nidos de von Brunn y con atípicas leves que en ocasiones se acompañan de una leve respuesta estromal (cambios mixoides o desmoplasia). En las zonas más profundas la atipia nuclear aumenta. Hay que reconocer que el diagnóstico sin la invasión de capa muscular puede ser muy difícil.
3. Otros: variantes con poca atipia citológica pueden ser especialmente difíciles de valorar (por ej. carcinoma microquístico urotelial, ). En otros casos el problema se produce ante lesiones benignas pero muy proliferativas (cistitis glandularis florida, adenomas nefrogénicos, cambios post radioterapia, etc...) que pueden confundirnos simulando neoplasias porque pueden presentarse con una arquitectura pseudoinfiltrante. Para evitar errores hay que tenerlos siempre

presentes en el diagnóstico diferencial y disponer de la información clínica pertinente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baak JPA, Buhr-Wildhagen S et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Bol MGW, The Journal of Urol* 2003, 169:1291-1294.
2. Van der Meijden A., Sylvester R., Collette L., Bono A., and Ten Kate F The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials.. *J Urol* 2000, 164:1533-1537
3. .Algaba F Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Current Opinion in Urology* 2006,16:367-371.
4. Conn IG, Crocker J., Wallace MA, et al Basement membranes in urothelial carcinoma.. *British Journal of Urology* 1987, 60:536-542.
5. . Reuter VE The pathology of bladder cancer. *Urology* 2006, 67:11-18.
6. Miyake M, Hirao S, Mibu H, et al Clinical significance of subepithelial growth patterns in non-muscle invasive bladder cancer.. *BMC Urology* 2011, 11:17
7. *Bladder Pathology*. Editores: Liang Cheng, Antonio López-Beltrán y David Bostwick 2012 ed Wiley-Blackwell. Chap 10: Stage pT1 Urothelial Carcinoma, pg 193.

## ¿CUÁNDO NUNCA HARÉ EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA?

### Ferran Algaba

Patología Fundació Puigvert. Universitat Autònoma de Barcelona UAB

La mayoría de los adenocarcinomas de próstata en las biopsias por aguja o en las resecciones por hiperplasia no plantean dudas diagnósticas, pero en ocasiones mínimas representaciones de extrañas glándulas o áreas de aspecto neoplásico pero con insuficientes cambios para un diagnóstico de certeza nos provocan incertidumbre, si a esto añadimos que ciertos procesos no neoplásicos pueden mimetizar adenocarcinomas entendemos que uno de los campos de interés del patólogo sea el evitar la adscripción de adenocarcinoma a una lesión que no lo es. El objetivo de esta presentación es el revisar las lesiones que aún pareciendo un cáncer nunca se debe diagnosticar como tal.

Para sistematizar la presentación me guiaré por los patrones característicos del cáncer de próstata y para ello nada mejor que seguir el esquema de Gleason de los grados de diferenciación, y así vemos que los principales patrones son el sólido, el criboso o de fusión glandular y el más frecuente, el microglandular.

#### ¿Cuándo nunca haré el diagnóstico de cáncer de próstata en un patrón sólido?

Cuando a pequeño aumento se observa un agregado de células que parecen ser epiteliales no nos hemos de olvidar que ciertos procesos inflamatorios como la *prostatitis granulomatosa* la *malacoplakia* (1) o situaciones más inusuales como el *xantelasma* pueden adquirir este aspecto; el diagnóstico será fácil al constatar los pequeños núcleos centrales o al reconocer a las células gigantes o a los cuerpos de Michaelis-Guttman, y en caso de duda un CD68 es útil. En este patrón no debemos olvidarnos de los ocasionales *paraganglios* y *ganglios nerviosos* que pueden hallarse. Quizás la lesión más difícil de distinguir de un carcinoma sea la *adenosis esclerosante* (2) que a pesar de identificarse pequeñas glándulas éstas están inmersas en una estroma hiper celular por lo que adquieren el aspecto sólido, para mayor dificultad no es infrecuente el hallar grandes nucléolos tanto en las células epiteliales como en las estromales, será la cuidadosa observación de células basales o la demostración de su presencia con p63 o 34βE12 lo que confirmará la naturaleza benigna del proceso, si a ello añadimos la demostración de que la estroma hiper celular es una metaplasia mioepitelial de las células basales (con p63, actina y proteína S100) ya tendremos la certeza diagnóstica.

En este apartado no nos hemos de olvidar que otros carcinomas extraprostáticos nos pueden invadir la próstata y confundirlos como primarios, y de ellos el *carcinoma urotelial* es el más frecuente. Ante esta circunstancia la expresión de 34βE12 no nos descarta un carcinoma de próstata que por su evolución (espontánea o bajo la acción de la terapéutica) adquiere un aspecto urotelial, será la expresión de PSA o PAP (aunque sea focal) o del ERG (aunque sólo está presente en un 50% de los carcinomas de próstata) lo que nos permitirá hacer el diagnóstico de primario prostático, en caso contrario es mejor transmitir la duda del origen.

#### ¿Cuándo nunca haré el diagnóstico de cáncer de próstata en un patrón criboso?

Las lesiones no neoplásicas con patrón criboso suelen localizarse en las muestras procedentes de la zona central y de transición (próstata central desde un punto de vista radiológico) y por lo tanto en los tejidos extraídos en casos de hiperplasia de próstata o al estudiar piezas de prostatectomía radical, y eso ocurre porque el *patrón normal de las glándulas de la zona central* tienen un patrón criboso parcial (sin rellenar la luz) y por la existencia de ciertas *hiperplasias cribosas*, tanto de células secretoras (que a veces son de citoplasma claro) (3) como de células basales, en la zona de transición. Encontrar estas estructuras en una biopsia es más temible ya que no tenemos la certeza de la

topografía del tejido observado, pero la ausencia de atipia nuclear y la presencia de células basales descartan el diagnóstico de cáncer.

El hallazgo en una biopsia de un patrón criboso con preservación de las células basales (aunque sea de forma parcelar) y atipia nuclear de las células secretoras nos planteará la disyuntiva entre *PIN de alto grado, carcinoma prostático intraductal y extensión intraductal de un carcinoma urotelial*. El diagnóstico de carcinoma prostático intraductal sólo debe reservarse para los casos en los que se demuestre comedonecrosis o marcado aumento del diámetro (al menos el doble) del ducto con distribución arborescente (siguiendo las ramas del acino prostático) (4).

¿Cuándo nunca haré el diagnóstico de cáncer de próstata en un patrón microglandular?

Éste es el patrón más usual y por ello en el que los dilemas son más frecuentes. El hallazgo de un grupo de glándulas de menor diámetro que las normales siempre llama la atención y motiva la inmediata magnificación en búsqueda de signos de malignidad y es cuando nos faltan éstos cuando se nos plantea el problema.

Los agregados microglandulares que no son adenocarcinoma pueden circunscribirse a un foco o tener un patrón difuso pseudoinfiltrativo.

1.-Agregados microglándulares prostáticos circunscritos no neoplásicos En este apartado podemos hallar estructuras histológicas normales que podemos confundir por la falta de referencia topográfica inherente a la biopsia por aguja: Las vesículas seminales identificables por el pigmento pardo citoplasmático y la exagerada atipia no neoplásica de los núcleos, el estudio inmunohistoquímico es muy útil, pero se han referido ocasionales expresiones de PSA o PAP (5). Las glándulas de Cowper con su contenido mucinoso que debe distinguirse de la metaplasia mucinosa y del adenocarcinoma prostático de células claras (6). La hiperplasia del veru-montanum e incluso el mismo veru-montanum normal también pueden ser confundidos, pero la presencia de cuerpos amiláceos, la ausencia de atipia y la presencia de células basales son diagnósticas (7). La hiperplasia post-atrofia es la lesión no neoplásica que más frecuentemente se suele confundir con un carcinoma bien diferenciado, pero la preservación del crecimiento fractal, y la presencia de células basales son fundamentales para el diagnóstico correcto (8). La hiperplasia adenomatosa atípica o adenosis es otra de las lesiones a tener en cuenta, se localiza en la zona de transición ya que es una forma de hiperplasia prostática. Se caracteriza por la persistencia de células basales en un patrón discontinuo, y muy ocasionalmente puede verse focal expresión de AMACR (9). El problema de esta lesión cuando aparecen rasgos sugestivos de carcinoma es conceptual ya que para algunos autores significa una transformación focal, mientras que para otros sigue siendo una lesión que imita un carcinoma.

2.- Agregados microglandulares prostáticos pseudoinfiltrativos no neoplásicos Algunas de las lesiones ya comentadas, tales como la atrofia glandular pueden tener un crecimiento pseudoinfiltrativo, pero en este apartado podemos incluir la ). La hiperplasia de células basales con microglándulas de células que expresan los marcadores de célula basal . El adenoma nefrogénico relacionado con la vía urinaria, pero que ocasionalmente se introduce en la próstata, se caracteriza por gruesas membranas basales, ocasionales desarrollos papiliformes , y por último los Cambios post-irradiación en la glándula prostática no neoplásica siendo esta una situación de gran trascendencia cuando se realizan biopsias después de irradiar y con la sospecha de persistencia del carcinoma. La demostración de células basales y la ausencia de expresión de AMACR o ERG son fundamentales. (10)

Una situación extrema es cuando observamos un mínimo grupo de glándulas con características de adenocarcinoma pero en tan pequeña evidencia que no nos atrevemos

a diagnosticarlo. Frente a esta circunstancia la decisión es personal. No debe hacerse nunca el diagnóstico si hay la más mínima duda y en todo caso se deberá trasladar al urólogo el dilema y llegar a un acuerdo.

En conclusión las características que ayudan a reconocer que una lesión puede no ser un carcinoma son:

- Aspecto lobulado de la proliferación.
- Crecimiento arborescente de la lesión.
- Citoplasma pálido de las células, semejante al de las glándulas normales adyacentes
- Estroma fusocelular que puede corresponder a una adenosis esclerosante
- Núcleos con ocasionales grandes nucleolos siendo los otros pequeños.
- Núcleos carentes de atipia o cromatina grumosa.

## Bibliografía

- 1.- Wagner D, Joseph J, Huang J, Xu H. Malakoplakia of the prostate on needle corebiopsy: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2007;15:86-89.
- 2.- Luque RJ, Lopez-Beltran A, Perez-Seoane C, Suzigan S. Sclerosing adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:e14-16.
- 3.- Frauenhoffer EE, Ro JY, el-Naggar AK, Ordóñez NG, Ayala AG. Clear cell cribriform hyperplasia of the prostate. Immunohistochemical and DNA flow cytometric study. *Am J Clin Pathol*. 1991 ;95:446-453.
- 4.- Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, Rubin MA. A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 ;131:1103-1109.
- 5.- Varma M, Morgan M, O'Rourke D, Jasani B. Prostate specific antigen (PSA) and prostate specific acid phosphatase (PSAP) immunoreactivity in benign seminal vesicle\ejaculatory duct epithelium: a potential pitfall in the diagnosis of prostate cancer in needle biopsy specimens. *Histopathology*. 2004 ;44:405-406.
- 6.- Saboorian MH, Huffman H, Ashfaq R, *et al*. Distinguishing Cowper's glands from neoplastic and pseudoneoplastic lesions of prostate. Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1069–1074.
- 7.- Gaudin PB, Wheeler TM, Epstein JI. Verumontanum mucosal gland hyperplasia (VMGH) in prostatic needle biopsy specimens: a mimic of low-grade prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995;104:620–626.
- 8.- De Marzo et al. A working group classification of focal prostate atrophy lesions. *Am J Surg Pathol*. 2006 30:1281-1291.
- 9.- Algaba F, Trias I. Diagnostic limits in precursor lesions of prostatic cancer. *Eur Urol*. 1996;30:212-221.
- 10.- Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2004 Mar;17(3):328-48.
- 11.- Thorson P, Humphrey PA. Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *Am J Clin Pathol*. 2000 Dec;114(6):896-909.



## **¿CUÁNDO NUNCA HARÉ EL DIAGNÓSTICO DE TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES DEL TESTÍCULO?**

**Pilar González-Peramato**  
**Hospital Universitario La Paz. Madrid.**  
**Universidad Autónoma de Madrid.**

La primera de las respuestas posibles a la pregunta del título es que en muy pocas ocasiones, dado que la gran mayoría, más del 90%, de las neoplasias primarias del testículo se originan de las células germinales (TCG).

La segunda de las consideraciones a tener en cuenta es la edad, ya que en la infancia y en senectud la incidencia de tumores testiculares no derivados de células germinales es mayor. En la lactancia, sobre todo en los 6 primeros meses de vida consideraremos en primer lugar tumores del estroma gonadal, entre ellos un tumor de la granulosa juvenil, tumor que aparece casi exclusivamente a esta edad. Después de los 6 primeros meses y el resto de la infancia y adolescencia serían tumores de los cordones sexuales/estroma gonadal, tumores de células germinales (tumor del seno endodérmico puro y teratomas) junto con rhabdomyosarcomas del cordón espermático los tumores más frecuentes a considerar. Por encima de los 55 años, consideraremos neoplasias testiculares que aparecen con mayor frecuencia en esta etapa de la vida, como el linfoma primario, metástasis de carcinomas- particularmente de próstata y carcinoma renal de células claras- y melanoma, tumor de los cordones sexuales y seminoma espermatocítico. Además, aplicaremos el mismo algoritmo de diagnóstico diferencial de tumores testiculares que haremos en la edad adulta.

En la edad de mayor incidencia de los tumores testiculares de células germinales, de los 15 a los 55 años, se recoge de una forma muy esquemática en la Figura 1 un algoritmo diagnóstico enfocado principalmente a ese 10% de ocasiones en las que descartaremos que un tumor testicular sea derivado de células germinales.

Un dato muy importante es la presencia de carcinoma in situ (CIS) o neoplasia indiferenciada de células germinales intratubular (IGCNU) en el parénquima adyacente al tumor testicular, presente en el 83% de los TCG, con excepción del seminoma espermatocítico. Aunque su ausencia no descarta que el tumor sea derivado de células germinales, su presencia lo confirma.

Una vez descartada la presencia de CIS en el parénquima adyacente, será el análisis de los patrones arquitecturales – sólido, glandular-tubular o microquístico-,

crecimiento intertubular, presencia de estroma, junto con los detalles celulares citoplasmáticos –citoplasma claro vs eosinófilo- y nucleares los que irán configurando el diagnóstico (Fig 1). Después, los estudios inmunohistoquímicos ayudarán en el diagnóstico diferencial.

Finalmente, otras situaciones que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial en tumores de células germinales son: orquitis granulomatosa vs seminoma con gran reacción granulomatosa, orquitis linfocitaria (pseudolinfoma) vs seminoma con patrón de crecimiento intertubular con intensa linfocitosis, cicatriz inespecífica vs tumor quemado y lesiones quísticas vs teratoma.

#### Referencias.

- 1.- Young RH. Testicular tumors--some new and a few perennial problems. Arch Pathol Lab Med. 2008 ; 132(4):548-64.
- 2.- Ulbright TM. The most common, clinically significant misdiagnoses in testicular tumor pathology, and how to avoid them. Adv Anat Pathol. 2008; 15(1):18-27.
- 3.- Emerson RE, Ulbright TM. Morphological approach to tumours of the testis and paratestis. J Clin Pathol. 2007; 60(8):866-80.
- 4.- Young RH. The problematic testicular tumor. Int J Surg Pathol. 2010;18(3 Suppl):149S-155S.
- 5.- Ye H, Ulbright TM. Difficult differential diagnoses in testicular pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012; 136(4):435-46.
- 6.- Rajab R, Berney DM. Ten testicular trapdoors. Histopathology. 2008; 53(6):728-39.
- 7.- Algaba F, Mikuz G, Boccon-Gibod L, Trias I, Arce Y, Montironi R, Egevad L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Pseudoneoplastic lesions of the testis and paratesticular structures. Virchows Arch. 2007; 451(6):987-97.

## CUANDO NUNCA HARÉ EL DIAGNÓSTICO DE... CARCINOMA DE PENE

**José Luis Rodríguez Peralto**  
**Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid**

Carcinoma de pene habitualmente se presenta como una lesión palpable, a veces ulcerada, en el pene de un varón de alrededor de 50 o más años, aunque no es infrecuente observarlo también en pacientes jóvenes. En una serie de 243 hombres diagnosticados de carcinoma de pene, el signo más frecuente fue una masa dolorosa (25%) o úlcera (13%), siendo menor la presencia de otros signos como rash (6%), sangrado (4%) o balanitis (4%). La presencia de adenopatías palpables se observa en un 30 a 60% de los pacientes. Sin embargo, sólo la mitad de estos presentan verdadera infiltración por carcinoma. De hecho, la enfermedad metastásica ocurre en estadios tardíos de la enfermedad.

Carcinoma de células escamosas es el cáncer más común del pene. Suponen el 95% de todos los cánceres de pene. El carcinoma escamoso usual, similar a otros carcinomas de mucosas o piel es la más frecuente (40-65%). Suelen ser de bajo grado y con escasa atipia. A veces son indistinguibles del epitelio escamoso normal. Otras formas más infrecuentes son: carcinoma papilar (5-10%), carcinoma verruciforme (warty) (7-10%), carcinoma basaloide (4-10%), carcinoma verrugoso (7-10%) y carcinoma sarcomatoide (menos del 1%). Sin embargo, no debemos olvidar otros tumores epiteliales no escamosos que también pueden afectar al pene como melanomas, epitelioma basocelular, linfomas y sarcomas. El diagnóstico se basa siempre en la biopsia de la lesión, que puede ser en forma de punch, incisional o excisional. De cualquier forma, la biopsia se debe hacer siempre tratando de incluir zonas profundas, para observar claramente el carácter infiltrativo o no de la lesión.

**Diagnóstico diferencial:** Son muchas las lesiones que clínica o histopatológicamente se pueden confundir con un carcinoma de pene. Las podríamos agrupar en lesiones inflamatorias, infecciosas. Premalignas y malignas.

### **1.- Lesiones inflamatorias:**

**Psoriasis.** La psoriasis puede afectar el área genital en el 40% de los pacientes con psoriasis generalizada, e incluso raras veces, puede afectar exclusivamente el pene. La forma que se confunde clínicamente con cáncer es la psoriasis en gotas, ya que aparece como pápulas o placas eritematosas, bien definidas, carentes de escamas corneas. Histopatológicamente, la forma que más se puede confundir con carcinoma es la psoriasis verrugosa, forma papilomatosa, que histopatológicamente plantea diagnóstico diferencial con carcinomas verrugosos o con condilomas.

**Angioqueratoma** — El angioqueratoma del pene, a menudo ocurre en el glande, como una pápula violácea con escamas, aunque también pueden aparecer en el escroto o en el tallo del pene. Suelen ser múltiples y miden menos de 1 cm. Estos datos los diferencia clínicamente del carcinoma. Histopatológicamente, son fáciles de distinguir

**Liquen plano** — El liquen plano, como otras dermatosis también pueden afectar el pene. Clínicamente se pueden diferenciar del carcinoma por la ausencia de síntomas, a veces sólo picor. Histopatológicamente, los casos erosivos que producen cambios regenerativos en el epitelio mucoso pueden confundirnos. Sin embargo, la presencia de un infiltrado liquenoide denso, solo en la zona lesionada, con ausencia de atipia verdadera en los márgenes descarta el diagnóstico de carcinoma.

### **2.- Procesos infecciosos**

**Herpes genital.**- La ulceración frecuente de estas lesiones, las confunde con frecuencia clínicamente con carcinomas. Sin embargo, la presencia de los efectos citopáticos virales, en forma de inclusiones nucleares, facilitan su diagnóstico histopatológico. La dificultad viene dada, cuando no observamos estas alteraciones, sino sólo úlceras con cambios regenerativos pseudoepiteliomatosos.

**Sífilis** — Especialmente la sífilis primaria, y en concreto el chancro sifilítico se puede confundir clínicamente con carcinoma de pene. Histológicamente, presenta características claramente diferenciables. Sin embargo, hay formas como la sífilis maligna, que pueden presentar un proceso linfoide reactivo tan profuso que se puede confundir con un linfoma.

**3.-Lesiones premalignas.**- Varias lesiones en pene pueden evolucionar a carcinomas escamosos. Aunque la mayoría de carcinomas escamosos de pene surgen “de novo”, alrededor de un 8% presentan una lesión concomitante o previa relacionada.

**Condiloma acuminado** — La mayoría de los condilomas acuminados que aparecen en la mucosa genital se originan tras infección por virus HPV de bajo riesgo y tienen un curso benigno. Sin embargo, se han descrito casos de transformación maligna, especialmente aquellos asociados a infecciones por virus HPV 16, 18, 31, 33, 35 y 39. De hecho, la incidencia de carcinoma de pene es 6 veces superior en pacientes con historia de condilomas genitales.

**Eritroplasia de Queirat** — Es un carcinoma in situ que surge del epitelio mucocutáneo del pene. Clínicamente se presenta como una placa, solitaria, bien delimitada, aterciopelada, de color rojo, que sólo de forma ocasional se erosionan o ulcera. La eritroplasia de Queirat generalmente afecta a personas mayores, no circuncidadas. Su progresión a carcinoma infiltrante oscila entre 10 y 30% de los pacientes. Se ha descrito su asociación a HPV 8 y 16 en algunas ocasiones.

**Enfermedad de Bowen** — Es un carcinoma in situ que aparece en la piel del pene, concretamente en el tallo, como una placa solitaria aterciopelada de color rojo. Se ha demostrado infección por virus HPV en 4 de 5 casos, según algunas series. Dejado a su libre evolución, desarrolla un carcinoma invasor en alrededor de un 5% de los casos

**Papulosis Bowenoides** — Es otra de las lesiones que histopatológicamente semeja un carcinoma in situ. Se desarrolla en personas jóvenes y generalmente evoluciona de forma benigna. Se caracteriza por la presencia de múltiples pequeñas pápulas de color rojo o violeta en el tallo del pene, aunque el glande y el prepucio también pueden estar afectados. El virus HPV está implicado en su patogénesis. Su curso es generalmente benigno, desapareciendo espontáneamente en múltiples ocasiones. Sin embargo, su progresión a carcinoma invasivo está demostrada, especialmente en ancianos e inmunosuprimidos.

**Liquen escleroso (balanitis serótica obliterans)** — Se caracteriza por la presencia de placas blancas en glande y prepucio que coalescen formando masas escleróticas que producen adhesiones, fimosis y estenosis meatal. Aunque generalmente evoluciona de forma benigna, se observa coexistencia con carcinoma escamoso o incluso a veces puede preceder a un carcinoma escamoso de pene. De hecho, en 5 de 86 casos de pacientes con liquen escleroso se ha demostrado evolución a carcinoma in situ, 4 de estos casos eran HPV positivos. En una segunda serie de 130 casos, 11 casos (8,5%) evolucionaron a carcinoma

**Leucoplasia** — En el pene, se considera leucoplasia a la presencia de placas blancas únicas o múltiples que con frecuencia afectan el meato. Su patogenia, en general, es por irritación crónica o inflamatoria. Su relación exacta con el carcinoma de pene se desconoce. Sin embargo, es frecuente encontrarlas en zonas adyacentes a carcinomas escamosos. Además, presentan displasia en 10 a 20% de los casos cuando se biopsian.

**Balanitis micacea y queratónica pseudoepiteliomatosa** — Se trata de la presencia de una placa solitaria hiperqueratósica en el glande, que aparece en adultos mayores circuncidados tardíamente. Se desconoce su naturaleza, aunque está bien descrita su transformación a carcinoma verrugoso.

**4.- Lesiones malignas** — En el pene no sólo se desarrollan carcinomas escamosos. Se han descrito otra serie de lesiones malignas de naturaleza epitelial, vascular, linfoide o sarcomatosa.

**Epitelioma basocelular** — Se desarrolla en el tallo del pene y nunca en la mucosa. Su apariencia y evolución es similar a los de otras localizaciones de la piel. El diagnóstico se efectúa mediante una biopsia cutánea.

**Sarcoma de Kaposi** — Es una enfermedad angioproliferativa maligna producida por la infección del virus HPV 8. Aproximadamente un 8% de los pacientes con sida desarrollan sarcoma de Kaposi en pene. Se caracteriza por la presencia de pequeñas máculas, placas o nódulos púrpura, rojos o violeta en la piel, que se pueden ulcerar e incluso sangrar. A veces, se acompañan de importante linfedema.

**Melanoma** — Hay que tener en cuenta que el melanoma también se puede observar en el pene y que clínicamente no siempre se reconoce como una placa de color negro con bordes irregulares, sino que en múltiples ocasiones se observa como una placa roja que a veces se ulcera. El diagnóstico se basa en la biopsia.

**Enfermedad de Paget extramamario** — Es un adenocarcinoma de glándulas apocrinas que se desarrolla dentro del epitelio genital como una placa rojiza o blanquecina. Suelen ser positivos con queratinas de bajo peso, PAS, Hierro coloidal y CEA. Lo importante de la enfermedad de Paget es distinguirla de la extensión de un carcinoma uretral o vesical al glande, ya que histopatológicamente pueden ser similares y su pronóstico es diferente. La inmunohistoquímica nos puede ser de gran utilidad para distinguirlos, ya que la genuina enfermedad de Paget es citoqueratina 7 positiva y 20 negativa.

**Metstasis** — La afectación del pene por metástasis de carcinomas de otras localizaciones es rara, pero es un signo de muy mal pronóstico, con una media de supervivencia de 6 meses. Las metástasis en el pene a menudo aparecen como ocupaciones de los cuerpos cavernosos, causando priapismo. En un 30% de las ocasiones el tumor primario es de origen vesical, en 30% prostático, en 16% de colon o recto y 11% de origen renal.

## **Bibliografía**

1. Goodman MT, Hernandez BY, Shvetsov YB. Demographic and pathologic differences in the incidence of invasive penile cancer in the United States, 1995-2003. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1833.
2. Ritchie AW, Foster PW, Fowler S, BAUS Section of Oncology. Penile cancer in the UK: clinical presentation and outcome in 1998/99. *BJU Int* 2004; 94:1248.
3. Heyns CF, Mendoza-Valdés A, Pompeo AC. Diagnosis and staging of penile cancer. *Urology* 2010; 76:S15.
4. American Joint Committee on Cancer.. Penis.. In: American Joint Committee on Cancer, 7, Edge SB, Byrd DR, Compton CC. (Eds), Springer, New York 2010. p.447.

5. Teichman JM, Sea J, Thompson IM, Elston DM. Noninfectious penile lesions. *Am Fam Physician* 2010; 81:167.
6. Leis-Dosil VM, Alijo-Serrano F, Aviles-Izquierdo JA, et al. Angiokeratoma of the glans penis: clinical, histopathological and dermoscopic correlation. *Dermatol Online J* 2007; 13:19.
7. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, et al. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol* 2000; 115:396.
8. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosis: a multicenter survey. *J Urol* 2006; 175:1359.