

CARCINOMA VESICAL DE CÉLULAS PEQUEÑAS. APORTACIÓN DE UN NUEVO CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

D. MUÑOZ VÉLEZ, R. GARCÍA-MIRALLES GRAVALOS, I. AMENGUAL ANTICH*,
J.Mª BENEJAM GUAL

Servicio de Urología. *Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Hospital de Manacor. Manacor (Mallorca).

PALABRAS CLAVE:

Carcinoma de células pequeñas. Cáncer de vejiga. Tratamiento.

KEY WORDS:

Small cell carcinoma. Bladder cancer. Treatment.

Actas Urol Esp. 26 (10): 811-815, 2002

RESUMEN

El carcinoma vesical de células pequeñas representa menos del 1% de los tumores vesicales. Sus características clínicas y epidemiológicas son similares a las del carcinoma transicional. Sin embargo, presenta una mayor agresividad con una elevada tendencia a la infiltración muscular y a la diseminación a distancia. Estos factores y la baja supervivencia observada en estos tumores han motivado la aplicación de esquemas terapéuticos similares a los empleados en el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Con la quimioterapia sistémica como eje del tratamiento se han conseguido los mejores resultados no sólo en cuanto a supervivencia sino también en cuanto a preservación vesical, jugando la cistectomía radical un papel de rescate en caso de persistencia local de la enfermedad. Presentamos un nuevo caso de carcinoma vesical de células pequeñas y revisamos la literatura con especial énfasis en las mejores opciones terapéuticas de estos tumores.

ABSTRACT

Small cell carcinoma of the bladder is a rare entity occurring in fewer than 1% of all the primary bladder tumors. Its clinic and epidemiologic characteristics are similar to the transitional cell carcinoma. But, its more aggressive with a high tendency to infiltrate the muscular layer and to metastatize. Thus, therapeutic approach used by the pulmonary form has been applied to the bladder carcinoma. The best results have been achieved using systemic chemotherapy, not only in survival rates but in preserving the bladder integrity, playing the radical cystectomy a rescue role in cases of recurrence or persistence of the tumor. We report a new case of small cell carcinoma of the bladder and review the literature with special attention to the different therapeutic approaches.

El carcinoma vesical de células pequeñas, también conocido como carcinoma anaplásico, carcinoma indiferenciado, carcinoma neuroendocrino o carcinoma "oat cell", a diferencia de su homónimo pulmonar, constituye una tumoración relativamente infrecuente, de comportamiento más agresivo que el carcinoma de células transicionales, y que presenta unas características morfológicas e inmunohistoquímicas comunes al resto de tumores neuroendocrinos.

La presentación clínica, el diagnóstico y el enfoque terapéutico no diferían inicialmente del carcinoma vesical de células transicionales, constituyendo la cistectomía radical el eje central del tratamiento. Sin embargo, la mayor agresividad que mostraban estos tumores con su rápida tendencia a metastatizar y los pobres resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico aislado, llevaron a algunos autores a modificar los planteamientos terapéuticos iniciales dando mayor protagonismo a la quimioterapia y reservando a la cirugía un papel de rescate y de control local de la enfermedad.

Presentamos un nuevo caso de carcinoma vesical de células pequeñas, exponemos las generalidades de estos tumores y revisamos el papel que la quimioterapia ha ido adquiriendo en su tratamiento.

CASO CLÍNICO

Varón de 84 años de edad que consultó por un cuadro de hematuria macroscópica con coágulos de dos meses de evolución. Como antecedentes reseñables presentaba insuficiencia cardíaca, HTA, insuficiencia vascular periférica y hematoma occipital hipertensivo. No refería hábitos tóxicos. A la exploración física destacaba el deterioro de su estado general, con signos de astenia, deshidratación y palidez cutáneo-mucosa. El estudio analítico demostró una discreta anemia (Hb 10.3) así como una leve insuficiencia renal (Creatinina sérica: 1.9, Urea 72). Al tacto rectal presentaba una próstata de mediano tamaño, de consistencia fibroelástica, bien delimitada, sin nódulos o induraciones. Tras corrección hidroelectrolítica se realizó una urografía intravenosa que mostró anulación funcional del riñón izquierdo y un amplio defecto de repleción en el cistograma. Se realizó RTU y puesta a plano de una neoforma-

ción exofítica de unos 4-5 cm de diámetro y de aspecto infiltrante. En el estudio histológico, junto a extensas áreas de necrosis (Fig. 1), aparecía una proliferación de nidos sólidos constituidos por células de pequeño tamaño con escaso citoplasma y núcleo hipercromático. Con técnicas de inmunohistoquímica se observó positividad citoplasmática granular para marcadores neuroendocrinos tales como la enolasa neuronal específica (NSE) y cromogranina A (Figs. 2 y 3) siendo los marcadores epiteliales tales como citoqueratinas CAM 5.2, 34B12 y AE1/AE3 negativos. No se identificó la presencia de carcinoma *in situ* o transicional. Diagnóstico histológico: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas con infiltración de la muscular propia (pT2). Se realizó estudio de extensión que fue negativo. La familia desestimó tratamientos complementarios falleciendo el paciente a los 4 meses del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La primera descripción del carcinoma vesical de células pequeñas como lesión primaria se debe a Cramer et al¹. De origen desconocido, a menudo se ha descrito en la vejiga junto a áreas de carcinoma transicional, carcinoma escamoso, carcinoma *in situ*, adenocarcinoma o formas mixtas, lo que ha generado una serie de teorías acerca de su origen: 1) a partir de una célula madre totipotencial; 2) como resultado de la transformación metaplásica de un carcinoma de células transi-

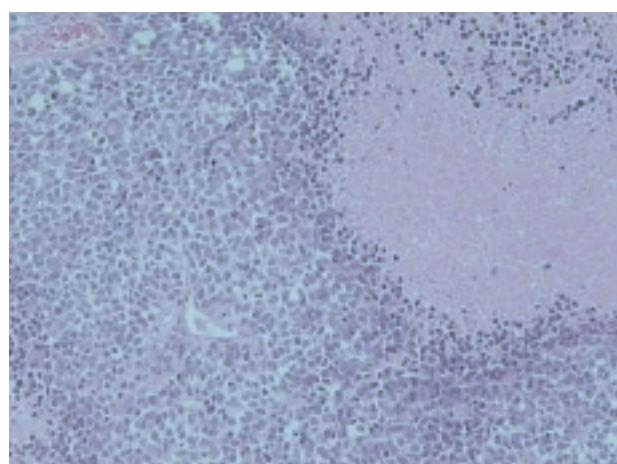


FIGURA 1. Carcinoma de células pequeñas con extensa necrosis tumoral (H&E x 100).

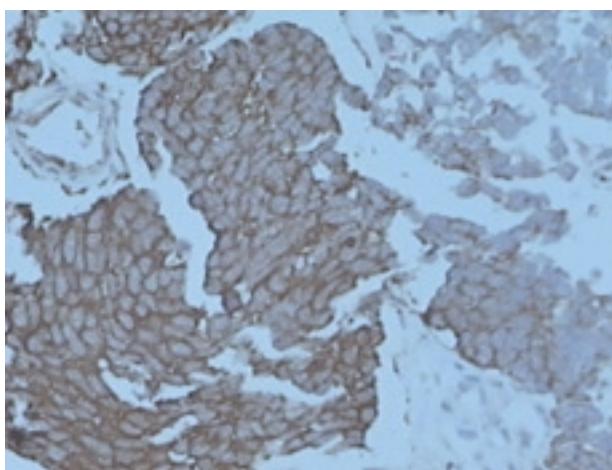


FIGURA 2. Positividad citoplásmica para Enolasa.

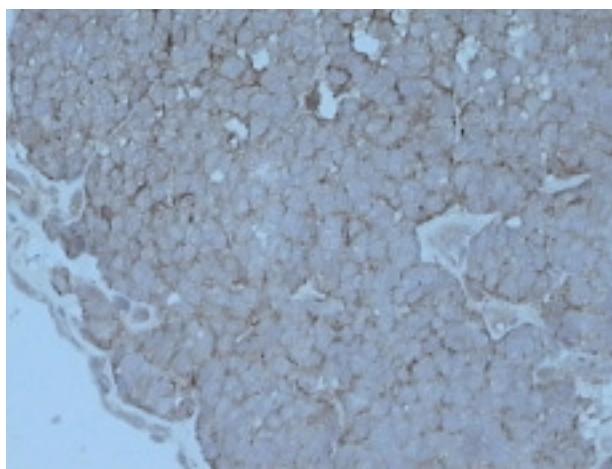


FIGURA 3. Inmunohistoquímica positiva para Cromogranina A.

cionales; 3) que se origine a partir de la malignización de células neuroendocrinas de la mucosa vesical^{2,3}.

Representan entre el 0,48-1% de los tumores vesicales³⁻⁵, constituyendo, con frecuencia, neiformaciones de gran tamaño con amplias zonas de hemorragia y necrosis³.

A diferencia de los carcinomas transicionales, incluidos los de alto grado y los localmente avanzados, tienen un comportamiento mucho más agresivo con una supervivencia media inferior a los 12 meses³⁻⁶.

La forma de presentación clínica, la edad y la distribución por sexos es similar a la del carcinoma transicional, predominando en varones entre la 6^a-7^a década y siendo la hematuria la manifestación clínica más frecuente^{7,8}.

Habitualmente, en el momento del diagnóstico infiltran el estrato muscular de la vejiga, mostrando una rápida tendencia a metastatizar⁵. La evolución desfavorable de muchos pacientes con tumores clínicamente organoconfinados presupone la existencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico. El patrón de diseminación metastásica es similar al del carcinoma transicional afectando en orden decreciente a los ganglios parailíacos, ganglios paraórticos, hígado y hueso^{3,7}. Cuando coexiste con lesiones pulmonares es importante diferenciar la afectación vesical primaria de las metástasis procedentes de un carcinoma primario pulmonar.

En ocasiones, se acompañan de diferentes manifestaciones paraneoplásicas en forma de hipercalcemia, hipofosforemia, secreción de ACTH o miastenia gravis⁹⁻¹¹. La hipercalcemia puede ser tanto paraneoplásica como secundaria a las metástasis óseas.

El diagnóstico histológico se basa en la presencia en el citoplasma de gránulos neurosecretores y en la inmunohistoquímica positiva para marcadores epiteliales (queratinas, antígeno epitelial de membrana) y neuroendocrinos, principalmente la enolasa neuronal específica (NSE), la cromogranina A y la sinaptotifisina⁴. El diagnóstico diferencial se plantea básicamente con el carcinoma de células pequeñas metastásico y con los carcinomas transicionales muy indiferenciados. En el caso de los carcinomas transicionales muy indiferenciados la inmunopositividad frente al exón v6 de la glicoproteína de membrana CD44, está ausente en la mayoría de los carcinomas de células pequeñas¹². También, puede resultar de utilidad en estos casos la morfometría nuclear. Los valores del área nuclear del carcinoma de células pequeñas son notoriamente inferiores ($47,22 \mu\text{m}^2$) a los del carcinoma transicional de alto grado ($80,44 \mu\text{m}^2$)³.

Tras el diagnóstico histológico es aconsejable un estudio de extensión que incluya un rastreo óseo, TAC abdominal, radiografía o TAC torácico y TAC craneal en presencia de síntomas neurológicos para descartar metástasis cerebrales.

El tratamiento de estos tumores se inicia con la resección del tumor lo más completa posible. En ocasiones el gran volumen tumoral obliga a realizar de entrada una cistectomía parcial o total. Sin

embargo, debido al elevado riesgo de presentar micrometástasis ocultas, el tratamiento quirúrgico por sí solo no parece ser suficiente para el control de la enfermedad en buena parte de los casos.

La similitud de comportamiento entre el carcinoma de células pequeñas de origen pulmonar y vesical, y la elevada probabilidad de presentar metástasis ocultas en el momento del diagnóstico, sirvieron de argumento para que algunos autores aplicaran en la vejiga de los esquemas terapéuticos utilizados en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, dando mayor protagonismo a la quimioterapia de inducción y logrando, en algunos casos, junto al incremento de la supervivencia la preservación anatómica y funcional de la vejiga.

Así, Oesterling et al. publicaron los primeros casos en los que junto a la cirugía radical asociaron quimioterapia adyuvante (M-VAC) en dos pacientes con tumores organoconfinados con supervivencias libres de enfermedad superiores a los 12 meses². Posteriormente Oblon et al. comunican la primera respuesta completa al tratamiento basado en quimioterapia y radioterapia de inducción, con preservación vesical y buena calidad de vida logrando una supervivencia de 4,5 años¹³.

En 1997 Ripa Saldías et al. publican en nuestro país un caso que tras cistectomía parcial y tres ciclos de M-VAC, se hallaba libre de recidiva a los 36 meses del diagnóstico con preservación de la vejiga¹⁴. Por el contrario, García Victor et al., con un planteamiento casi idéntico consistente en RTU, 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (CDDP + V16) seguida de cistectomía parcial y linfadenectomía no obtienen la misma respuesta¹⁵.

Más adelante, Lohrisch et al. con un régimen de quimioterapia de inducción basada en cisplatino seguido de radioterapia, observaron supervivencias del 70% a los dos años y del 44% a los cinco años, en una serie de diez pacientes¹⁶.

Bastús et al., en una serie de cinco pacientes, lograron supervivencias de 27, 42, 48 y 60 meses y, la preservación vesical en tres de ellos iniciando el tratamiento con quimioterapia asociada a radioterapia, reservando la cistectomía radical cuando éstas fracasaban en el control local de la enfermedad¹⁷.

En el trabajo de Grignon, de los 22 casos que recoge, el paciente con mayor supervivencia (77

meses) recibe inicialmente radioterapia radical combinada con quimioterapia basada en cisplatino conservando su vejiga, a pesar de precisar una nueva resección transuretral a los 30 meses⁸.

Cheng et al., aportan el caso de mayor supervivencia de la literatura revisada. Estos autores, tras la resección transuretral, ante el hallazgo intraoperatorio de adenopatías ganglionares, pusieron la cistectomía radical e iniciaron quimioterapia sistémica (M-VAC). Posteriormente ante la aparición de un carcinoma transicional añadieron dos ciclos más de M-VAC y realizaron una cistectomía radical. No se halló tumor en la pieza de cistectomía, permaneciendo el paciente vivo y libre de enfermedad a los nueve años de seguimiento¹⁸.

En la serie de Trías et al., salvo dos casos, uno tratado solamente con RTU, y otro que recibió radioterapia tras la RTU, los otros tres casos con supervivencias superiores a los 30 meses recibieron quimioterapia tras la RTU, estando dos de los tres pacientes vivos, libres de enfermedad y con preservación vesical a los 48 y 36 meses respectivamente⁷.

A pesar de lo expuesto algunos autores no pudieron demostrar que la quimioterapia de inducción conlleve un incremento significativo de la supervivencia^{7,8}. Sin embargo, Mackey et al., analizando la supervivencia de una revisión retrospectiva de 106 casos, encontraron que en el análisis multivariante el único parámetro que se asoció con un incremento de la supervivencia fue la administración de quimioterapia basada en cisplatino⁶. Similares hallazgos observaron Lohrisch et al., los cuales, igualmente en revisión retrospectiva, encontraron que la combinación de quimioterapia y radioterapia junto con la cirugía parecía ofrecer mejores resultados con supervivencias libres de enfermedad del 44% a los 5 años en pacientes con tumores organoconfinados¹⁶.

El papel de la radioterapia está igualmente por definir. Así, mientras que para algunos autores no repercute significativamente en el curso de la enfermedad^{5,8,19}, otros la combinan junto con la quimioterapia y la resección transuretral con la finalidad de lograr el control y disminuir la recurrencia local de la enfermedad^{13,16,17}.

Por último, durante el seguimiento de estos pacientes es necesario tener en cuenta tanto el

riesgo de recidiva tumoral como la elevada probabilidad de desarrollar una segunda neoplasia vesical primaria, generalmente en forma de carcinoma transicional, riesgo que Lohrisch sitúa en un 60% a los 2 años¹⁶.

En resumen, el carcinoma vesical de células pequeñas, además de ser un tumor vesical infrecuente, presenta una agresividad considerablemente mayor que el carcinoma transicional con una elevada tendencia a la infiltración muscular y a la diseminación a distancia. Los mejores resultados publicados hasta el momento basan su tratamiento en la resección local del tumor seguida por quimioterapia neoadyuvante con o sin radioterapia, reservando a la cistectomía radical un papel de rescate en aquellos casos que no respondan al tratamiento. Es obligado mencionar que la mayoría de los estudios publicados son series retrospectivas, no randomizadas con un bajo número de casos, por lo que al igual que en otras lesiones de baja incidencia son necesarios estudios multicéntricos prospectivos randomizados con grupos control que permitan demostrar la primacía de las diferentes propuestas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. CRAMER SF, AIKAWA M, CEBELIN M.: Neurosecretory granules in small cell invasive cancer of the urinary bladder. *Cancer* 1981; **47**: 724-730.
2. OESTERLING JE, BRENDLER CB, BURGERS JK, MARSHALL FF, EPSTEIN JI: Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1990; **65**: 1.928-1.936.
3. BLOMJOUS EM, VOS W, DE VOGGT HJ, VAN DER VALK P, MEIJER CJL: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989; **64**: 1.347-1.357.
4. LÓPEZ JI, ANGULO JC, FLORES N, TOLEDO JD: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br J Urol* 1994; **73**: 43-49.
5. HOLMANG S, BORGHEDE G, JOHANSSON SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 1995; **153**: 1.820-1.822.
6. MACKEY JR, AU HJ, HUGH J, VENNER P.: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998, **159**: 1.624-1.629.
7. TRIAS I, ALGABA F, CONDOM E, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001; **39**: 85-90.
8. GRIGNON DJ, RO JY, AYALA AG ET AL: Small Cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 Cases. *Cancer* 1992; **69**: 527-536.
9. DOMÍNGUEZ MOLINERO JF, MARTÍNEZ TORRES JL, GÓMEZ JIMÉNEZ J, PALO YAGO F, VERGARA ALCAIDE E, ZULUAGA GÓMEZ A: Miastenia gravis como síndrome paraneoplásico en tumor vesical de células pequeñas. *Actas Urol Esp* 1997; **21**: 268-271.
10. REYES CV, SONERU I: Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer* 1985; **56**: 2.530-2.533.
11. PARTANEN S, ASIKAINEN U: Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol* 1985; **16**: 313-315.
12. ICZKOWSKI KA, SHANKS JH, BOSTWICK DG.: Loss of CD44 variant 6 expression differentiates small cell carcinoma of urinary bladder from urothelial (transitional cell) carcinoma. *Histopathology* 1998; **32**: 322-327.
13. OBLON DJ, PARSONS JT, ZANDER DS, WAJSMAN Z: Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1993; **71**: 2.581-2.584.
14. RIPA SALDIAS L, DELPÓN PÉREZ E, FERNÁNDEZ ROSAENZ J, CÓRDOBA ITURRIAGAGOITIA A, MONZÓN MUÑOZ FJ, RUIZ DE AZUA CIRIA Y: Carcinoma de células pequeñas de vejiga. Aportación de un nuevo caso. *Actas Urol Esp* 1997; **21**: 495-500.
15. GARCÍA VÍCTOR FJ, LAPUERTA TORRES E, MORENO PÉREZ F, CALATRAVA GADEA S, DÍAZ CALLEJA E.: Carcinoma vesical de células pequeñas (oat cell). Aportación de un caso. *Arch Esp Urol* 2000; **53**: 67-70.
16. LOHRISCH C, MURRAY N, PICKLES T, SULLIVAN L: Small cell carcinoma of the bladder. Long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999, **86**: 2.346-2.352.
17. BASTUS R, CABALLERO JM, GONZÁLEZ G ET AL: Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: Results in five cases. *Eur Urol* 1999; **35**: 323-326.
18. CHENG DLW, UNGER P, FORSCHER CA, FINE EM: Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy. *J Urol* 1995; **153**: 417-419.
19. PODESTA AH, TRUE LD: Small cell carcinoma of the bladder. Report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* 1989 **64**: 710-714.

Dr. D. Muñoz Vélez
Servicio de Urología.
Fundación Hospital de Manacor
Carretera Manacor-Alcudia, s/n
07500 Manacor (Mallorca)

(Trabajo recibido el 7 de febrero 2002)