

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

A. FERNANDEZ BORRELL, F. PEINADO IBARRA, F. GOMEZ SANCHÁ,  
R. ARELLANO GAÑAN, P. MORATO ROBERT\*, R. MINGUEZ MARTINEZ,  
M. RABADAN RUIZ, I. PEREIRA SANZ

*Servicio de Urología. Hospital de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid.*

*\*Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital del Niño Jesús. Madrid.*

## **PALABRAS CLAVE:**

Carcinoma de células pequeñas de vejiga. Inmunohistoquímica.

## **KEY WORDS:**

Small cell carcinoma of the urinary bladder. Immunohistochemical study.

Actas Urol Esp. 23 (10): 876-879, 1999

## **RESUMEN**

Describimos un caso de carcinoma de células pequeñas de localización vesical en un paciente de 71 años. La localización vesical de este tipo de tumor es extremadamente rara, existiendo aproximadamente 135 casos descritos en la literatura hasta ahora. Sus características histológicas, microscópicas e inmunohistoquímicas son similares al carcinoma de células pequeñas de pulmón o de otras localizaciones extrapulmonares. Completamos este trabajo con un estudio inmunohistoquímico con PGP 9.5, enolasa neuroespecífica y sinaptofisina.

## **ABSTRACT**

We report a case of small cell carcinoma of the urinary bladder in 71-year-old male patient. Oat cell of the urinary bladder is extremely uncommon, and up to date only 135 cases have been reported in word literature. Histologic, microscopic, and immunohistochemical characteristics are similar to oat cell carcinoma of the lung and other extrapulmonary oat cell carcinomas. We conclude this report with immunohistochemical study with PGP 9.5, neuron-specific enolase a synaptophysine.

Desde que Cramer y cols.<sup>1</sup> describieron el primer caso en 1981, se han diagnosticado un número creciente de carcinomas de células pequeñas vesicales. La histología, el patrón de microscopía electrónica y su comportamiento inmunohistoquímico se asemejan a su homólogo en el pulmón<sup>2-4</sup>.

En la mayoría de los casos se encuentran asociados a otros tipos histológicos, por lo que es frecuente encontrar áreas de carcinoma de células transicionales, de adenocarcinomas o de carcino-

ma de células escamosas<sup>2,5</sup>. La mayoría de los casos descritos se comportan de forma muy agresiva y con gran tendencia a metastatizar<sup>6</sup>.

Presentamos un nuevo caso y recalamos el ligero aumento del diagnóstico por la mejora de las técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica en la detección de sus características neuroendocrinas. A pesar de todo, debido a lo inusual de su presentación todavía no se poseen criterios seguros en cuanto al tratamiento de ese tumor.

## CASO CLÍNICO

Varón de 76 años sin antecedentes personales de interés, que acudió a Urgencias por hematuria macroscópica indolora de 10 días de evolución, acompañada de síndrome miccional. El examen físico en el momento de su ingreso era normal, al igual que el resto de los análisis. La ecografía y la UIV mostraban una lesión excrecente en fondo y cúpula vesical.

Se realizó exploración bajo anestesia y resección transuretral de una gran tumoración sólida, de aspecto infiltrante que respetaba el trigono, orificios ureterales y cuello. El diagnóstico anatomopatológico fue de carcinoma indiferenciado de vejiga.

En la TAC abdómino-pélvico no se apreciaron adenopatías.

El paciente fue sometido a una cistectomía radical siendo diagnóstico de la pieza de carcinoma neuroendocrino de vejiga.

## DISCUSIÓN

Aunque es un tumor infrecuente, la vejiga es el lugar de localización extrapulmonar más frecuente de esta neoplasia<sup>1,7</sup>.

La verdadera incidencia del carcinoma vesical de células pequeñas es desconocida por los pocos casos diagnosticados hasta ahora, aunque todos los estudios aportan unas cifras entre el 0,5 y el 1%<sup>1,2,6,8,9</sup>. Tras una amplia revisión de la literatura, no hemos encontrado más de 135 casos desde que Cramer en 1981 publicó el primer caso<sup>2,6,10</sup>. Sin embargo, esta tenencia está cambiando por la mayor disponibilidad y sensibilidad de los métodos inmunohistoquímicos, y por los estudios multidisciplinarios en curso. Por tanto, es posible que el número de carcinomas neuroendocrinos de vejiga sea mucho mayor que los descritos en la literatura<sup>8</sup>.

La distribución por sexos y edad son muy similares a los de carcinoma de células transicionales. La mayor frecuencia de la enfermedad se da entre los 60 y 80 años, con una edad media de 65 años<sup>6,11</sup>.

La distribución por sexos, aporta una proporción de aproximadamente 3:1 hombres frente a mujeres<sup>6,12,13</sup>.

La hematuria es el signo clínico de presentación más frecuente estando presente en más del

80% de los casos<sup>12,14</sup>. La aparición de síndromes paraneoplásicos en estos pacientes es un hecho infrecuente<sup>10,14,15</sup>, a pesar de la presencia de células neuroendocrinas. Se han descrito raras asociaciones con hipercalcemia e hipofosfatemia<sup>3,11</sup>.

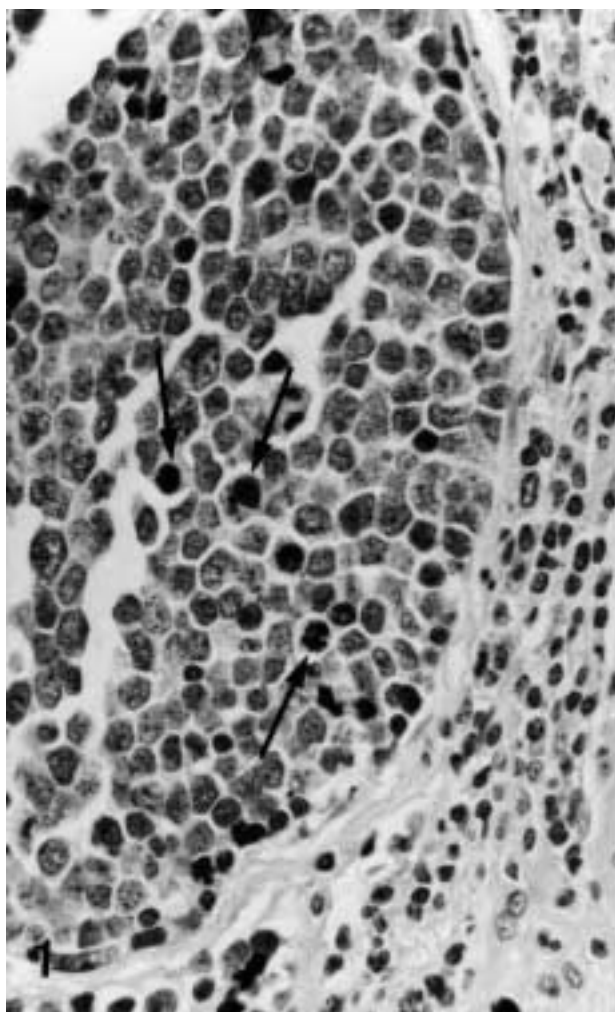
El tumor de células pequeñas de la vejiga se asocia en un 23-75% los casos a carcinoma de células transicionales, adenocarcinomas y carcinoma de células escamosas<sup>16</sup>. Esta frecuente asociación con otros tumores, sobre todo de origen epitelial va a favor de la existencia de una célula totipotencial con variada capacidad diferenciadora en la histogénesis de esta neoplasia<sup>6,17</sup>.

Otra característica de este tipo de tumores es su rápido crecimiento, como lo demuestra de manera casi constante la presencia de infiltración muscular, presente en las piezas de cistectomías<sup>18</sup>. La presencia de metástasis al iniciar el tratamiento ocurre en más del 60% de los casos, y un 50% de los pacientes fallecen por las mismas, teniendo estos pacientes una supervivencia de unos 15 meses desde el momento del diagnóstico<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista ultraestructural, el rasgo más distintivo de estos tumores es la existencia de gránulos neurosecretores<sup>19</sup>.

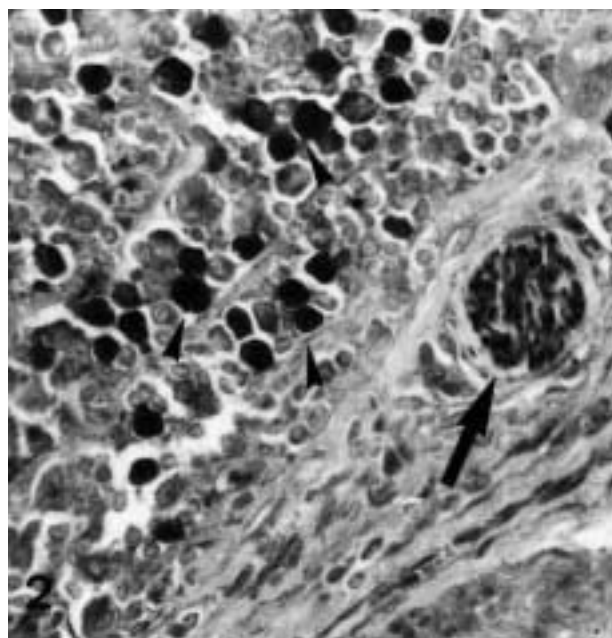
Respecto al estudio inmunohistoquímico, casi siempre se presenta positividad para alguno de los distintos marcadores epiteliales, queratinas, antígeno epitelial de membrana, y para marcadores neuroendocrinos Enolasa neuronal específica (NSE), Sinaptofisina cromogranina,... siendo los más sensibles la NSE y la Sinaptofisina<sup>20</sup>.

Histológicamente el tumor descrito mostraba en algunas ocasiones un aspecto papilar en la superficie con infiltración de la mucosa, muscular y pericístio. La tumoración estaba constituida por células de tamaño uniforme, escaso citoplasma, núcleo esférico o poligonal con frecuentes nucleolos y abundantes mitosis (Fig. 1) y ocasionales áreas de necrosis. Inmunocitoquímicamente, la neoplasia adoptaba un patrón netamente neuroendocrino, siendo inmunorreactiva para el PGP 9.5 (Protein gene product 9.5) (Fig. 2), marcador de células neuroendocrinas, siendo también un marcador positivo en tumores neuroendocrinos de pulmón<sup>21</sup>. La neoplasia era también inmunopositiva para la enolasa neuroespecífica (Fig. 3) y para la sinaptofisina (Fig. 4).

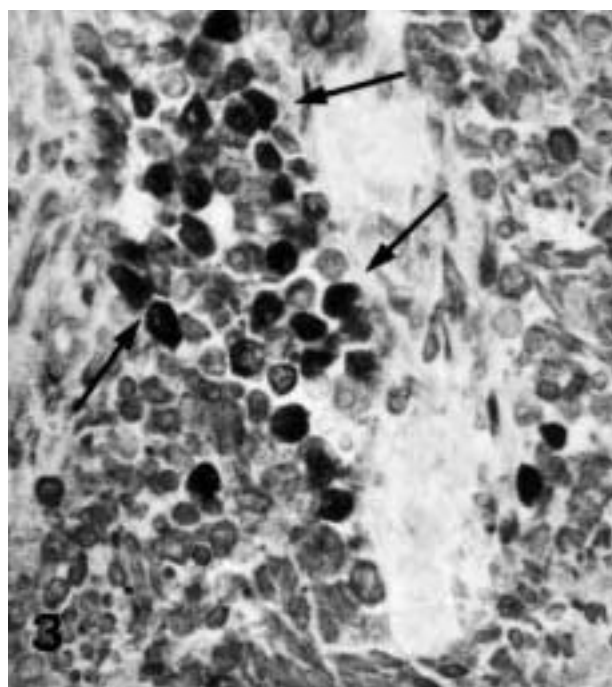


**FIGURA 1.** Masa tumoral infiltrando el corion; está constituido por células con escaso citoplasma, núcleos voluminosos y esféricos y abundantes mitosis (flechas). HE. x400.

El tratamiento adecuado de este tumor todavía no está bien establecido, dado el escaso número de neoplasias existentes. Debe ser multidisciplinario, en el que deben participar tanto oncólogos, radioterapeutas como urólogos. Los últimos trabajos publicados abogan por la combinación de cirugía, RTU, cistectomía parcial o radical con poliquimioterapia<sup>1,16,22</sup> o radioterapia<sup>2</sup>. Dado que la mayoría de estos tumores miden más de 5 centímetros en el momento de su diagnóstico, la cistectomía radical es la única cirugía válida en la mayoría de los casos. La resección transureteral o la cistectomía parcial sólo tienen aplicación en casos seleccionados y cuando no existen evidencias de metástasis<sup>2</sup>.



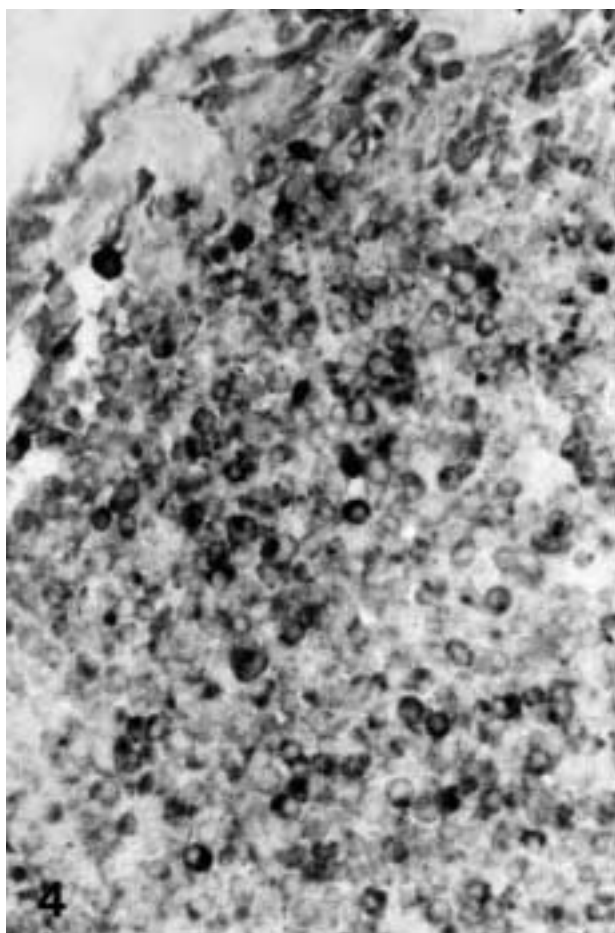
**FIGURA 2.** Inmunotinción positiva para PGP 9,5 en algunas células tumorales (cabeza de flecha). Se observa un fascículo nervioso inmunoteñido (flecha). x400.



**FIGURA 3.** Células tumorales inmunoreactivas para enolasa neuro-específica (flecha). x400.

Sólo se han descrito 4 casos que han sobrevivido más de 5 años desde el diagnóstico de su enfermedad<sup>2</sup>. Dada la frecuente combinación de tipos celulares en estas neoplasias, como también





**FIGURA 4. Inmunotinción positiva para sinaptofisina en abundantes células neoplásicas (flechas). x300.**

sucede en las metástasis (células transicionales y de adenocarcinomas), la quimioterapia aporta escasos beneficios en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. LÓPEZ JI, ANGULO JC, FLORES N, TOLEDO JD: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Brit J Urol* 1994; **73**: 43-49.
2. HOLMÅNG S, BORGHEDÉ G, JOHANSSON SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: A report of 25 cases. *J Urol* 1995; **153**: 1.820-1.822.
3. REYES C, SONERU I: Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer* 1985; **56**: 2.530-2.533.
4. WILLIAMS MR, DUNN M, ANSELL ID: Primary oat cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1986; **58**: 225.
5. ALMUDEVAR BERCERO E, GUARCH TROYAS R, GARCÍA-ROSTAN PÉREZ G, RUIZ RA M: Carcinoma indiferenciado de células pequeñas en la vejiga urinaria. Presentación de un caso. *Actas Urol Esp* 1995; **19**: 166-168.
6. ABBAS F, CIVANTOS F, BENEDETTO P, SOLOWAY MS: Small cell carcinoma the bladder and prostate. *Urology* 1995; **46**: 617-630.
7. ORDOÑEZ NG, KHORSAND J, AYALA AG, SNEIGE N: Oat cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer* 1986; **58**: 2.519-2.530.
8. BLOMJOUS CEM, VOS W, VOOGT HJ, VAN DER VALK P, MEIJER C: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1981; **64**: 1.347-1.357.
9. YU DS, CHANG SY, WANG J, YANG TH, CHENG CL, LEE SS, MA CM: Small cell carcinoma of the urinary tract. *Br J Urol* 1990; **66**: 590-595.
10. CRAMER SF, AIKAWA M, CEBELIN M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981; **47**: 724-730.
11. BUSTO L, SOUSA A, BELLO JA, VÁZQUEZ E, MENÉNDEZ M, GONZÁLEZ M: Oat cell vesical calcificado asociado a hipercalcemia e hipofosforemia. *Act Urol Esp* 1992; **16**: 586-591.
12. CHENG C, NICHOLSON A, LOWE DG, KIRBY RS: Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1992; **39**: 504-507.
13. PODESTAAH, TRUE LD: Small cell carcinoma of the bladder. Report five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* 1989; **64**: 710-714.
14. SWANSON PE, BROOKS R, PEARSE H, STENZEL P: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1988; **32**: 558-563.
15. BONET PALAU I, TORREGROSA BACH MA, RUIZ ROMERO J, GOTZENS GARCÍA H.C.G. y C.E.A. en carcinoma de células pequeñas (oat cells) de vejiga urinaria. *Actas Urol Esp* 1989; **13**: 476-479.
16. GRIGNON DJ, ROJY, AYALA AG, SHUM DT, ORDOÑEZ NG, LOGOTHETIS C, JOHNSON DE, MACKAY B: Small cell carcinoma of the urinary bladder clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 1992; **69**: 527-536.
17. SUAREZ D, SALAS JS, GONZÁLEZ MA, GIMÉNEZ A: Carcinoma indiferenciado de células pequeñas de vejiga urinaria. *Arch Esp Urol* 1991; **44**: 119.
18. MARTÍN F, DELGADO M, FURIO V, CASANUEVA T, RUIZ C, URZA G, PUIG: Aportación de un nuevo caso de carcinoma de células pequeñas tipo "oat cell" de localización vesical y revisión de la literatura. *Arch Esp Urol* 1991; **44**: 1.153-1.156.
19. CHRISTOPHER ME, SEFTTEL AL, SORENSON K, RESNICK MI: Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electr microscopic and clinicopathologic study. *J Urol* 1991; **146**: 382-388.
20. OESTERLING JE, BRENDER CB, BURGERS JK, MARSHALL FF, EPSTEIN J: Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combines radical cystoprostatectomy and adjuvant metitrexate vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1990; **6**: 1.928-1.936.
21. DHILLON AP, RODE J, DHILLON DP, MOSS E, THOMPSON RJ, SPIRO SG, CORR B: Neural markers in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1985; **51**: 64-65.
22. DAVIS MP, MURTHY MSN, SIMON J, WISE H, MINTON JP: Succesful management of small carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide. *J Urol* 1989; **142**: 817.

Dr. A. Fernández Borrell  
Servicio de Urología. Hospital de La Princesa  
C/ Diego de León, 62 - 28006 Madrid

(Trabajo recibido el 3 Noviembre de 1998)