

Carcinoma de células pequeñas de vejiga, a propósito de un caso

-
- Dra. Janeth Salazar, Patóloga HCAM
 - Dr. William Portilla, Posgrado de Anatomía Patológica HCAM,
 - Dra. María Cristina Estrada, médico residente de Anatomía Patológica HCAM
-

Resumen

Introducción: El carcinoma de células pequeñas de vejiga es una neoplasia poco frecuente que puede coexistir con un carcinoma urotelial. Ocurre principalmente en el sexo masculino en la séptima y octava décadas de vida. Macroscópicamente se observa como una masa sólida, polipoide y microscópicamente se conforma por células atípicas con núcleos hiper cromáticos y una alta tasa mitótica.

Caso: Paciente de 56 años, masculino, fumador que refiere que desde hace 6 meses presentó hematuria, con disuria y dificultad para orinar. Se realizó cistoscopia encontrándose lesión tumoral en vejiga por lo que se sometió a cistoprostatectomía radical.

Discusión: El carcinoma vesical de células pequeñas es poco frecuente y puede coexistir con el carcinoma urotelial. El estudio anatómo patológico es fundamental para determinar el diagnóstico siendo necesarios marcadores de inmunohistoquímica como sinaptofisina, CD56, cromogranina y enolasa. La cirugía, quimioterapia y radiación se utilizan para dar un tratamiento multidisciplinario de la enfermedad.

Palabras clave: Carcinoma de Células <Pequeñas, Sinaptofisina, Neoplasias de la Vejiga Urinaria, Neoplasias de la Próstata.

Abstract

Introduction: Small cell carcinoma of the bladder is a rare neoplasm, which can coexist many times with an urothelial carcinoma. It occurs mainly in males in the seventh and eighth decades of life. Macroscopically it is observed as a solid and polypoid mass and microscopically it is conformed by atypical cells with hyperchromatic nuclei and a high mitotic rate.

Case: A 56-year-old man, smoker who has hematuria for six months, and dysuria and difficulty to urinate. In a cystoscopy a bladder tumor is identified and a radical cystoprostatectomy is performed.

Discussion: Small cell vesical carcinoma is uncommon and may coexist with urothelial carcinoma. The anatomical pathological study is fundamental to determine the diagnosis, requiring immunohistochemical markers such as synaptophysin, CD56, chromogranin and enolase. Surgery, chemotherapy and radiation are used to provide a multidisciplinary treatment of the disease.

Key words: Small Cell Carcinoma, Synaptophysin, Urinary Bladder Neoplasms, Prostatic Neoplasms.

Introducción

El carcinoma de células pequeñas es un tumor epitelial neuroendocrino pobremente diferenciado con un alto potencial metastásico. Puede estar a menudo acompañado de otros tipos histológicos de cáncer de vejiga: carcinoma de células transicionales de vejiga, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas¹. Es una neoplasia agresiva y rara, constituye del 0,5 al 0,7% de los tumores vesicales primarios².

Hay que considerar la exclusión de un carcinoma de próstata ya que el 25 al 46% de los pacientes remitidos para una cistectomía por cáncer de vejiga parecen tener un cáncer de próstata en la anatomía patológica final³.

La teoría más aceptada que intenta explicar su etiología es que el carcinoma de células pequeñas de vejiga se origina de células madre multipotenciales, lo cual podría explicarse –además– porque este tipo

de carcinoma puede coexistir con otras neoplasias vesicales, como el carcinoma de células transicionales. Se relaciona, también, el consumo de tabaco con cambios en las células de la vejiga lo que causa tumores multicéntricos. El 50 al 79% de pacientes con esta neoplasia son fumadores o tienen historia de haberlo sido⁴.

El objetivo de este trabajo es comunicar el caso de un paciente con carcinoma de células pequeñas y uroteliales de vejiga con diagnóstico concomitante de cáncer de próstata, revisar sus principales características, epidemiología, las principales herramientas diagnósticas y el tratamiento.

Se trata de un paciente masculino de 56 años de edad, fumador que refiere que hace 6 meses presentó eliminación de coágulos en la orina, acompañada de disuria, dificultad y urgencia miccional.

Caso

Al examen físico abdomen globoso, regiones inguinales libres, genitales externos sin alteración al tacto rectal, próstata grado I-II bien delimitada fibroelástica.

Los hallazgos en exámenes fueron los siguientes: hemoglobina de 16,4g, hematocrito de 49,9%, examen de orina con 10-12 hematíes por campo. Cultivo de orina negativo para infección. PSA 7.50, PSA libre 0.89, eco de riñones normales, vejiga pequeña que hacia la pared superior presentó dos imágenes ecolúcidas redondeadas y bien definidas de contenido homogéneo con diámetros mayores de 11 y 5 mm respectivamente, próstata de 22g sin lesiones focales. En cistoscopia uretra prostática con ambos lóbulos prostáticos parcialmente obstructivos, hacia cara ureteral derecha se observaron lesiones arborescentes, recordando al carcinoma transicional vesical; en la cara anterior vesical y en la cúpula se observó otra lesión de superficie amarilla, redondeada, polipoidea, de 5cm aproximadamente. Se le realizó cistoprostatectomía radical obteniéndose vejiga y próstata.

Estudio anátomo patológico

La vejiga midió 7.5x6x5 cm cubierta parcialmente por tejido adiposo. Al corte se identificó tumor blanquecino que midió 6x6x4 cm al ras de la serosa, a 2 cm de la uretra prostática y a 6 cm de las vesículas seminales, en pared anterior, posterior y parte del trigono **Figura 1**.



Figura 1. Tumor vesical

La próstata midió 5,5x5x4 cm. superficie externa encapsulada que al corte fue blanquecina y compacta. En el estudio microscópico, la vejiga mostró neoplasia constituida focalmente por células uroteliales grandes, de núcleos pleomórficos, con citoplasma eosinófilo y mitosis frecuentes **Figura 2**. La mayor parte del componente tumoral infiltró difusamente a todo el espesor de la pared con células pequeñas, hiper cromáticas y de citoplasma escaso, se encontraron numerosas mitosis **Figura 3**.

La neoplasia infiltró a la capa muscular hasta la grasa. Hubo invasión linfovascular, perineural tumoral y necrosis.

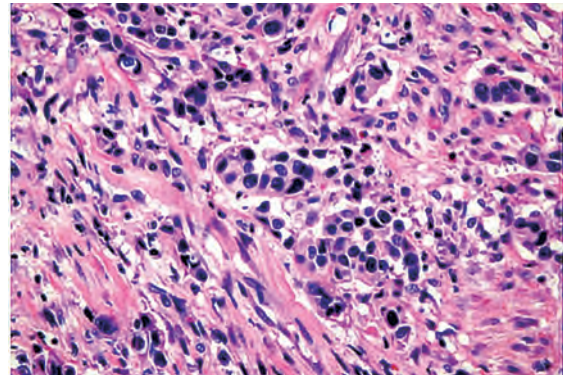


Figura 2. H/E Infiltración tumoral urotelial

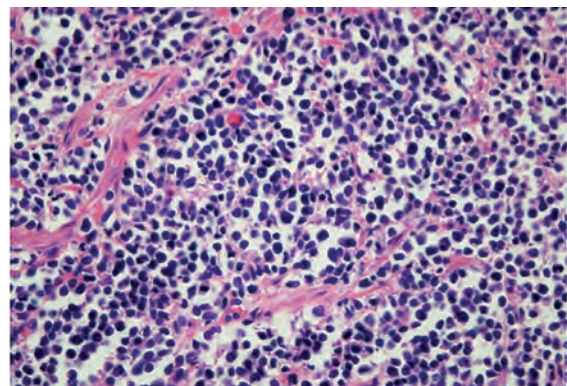


Figura 3. H/E Infiltración difusa de células tumorales pequeñas

En la próstata se observa neoplasia constituida por glándulas pequeñas e irregulares tapizadas por células con alta relación núcleo citoplasma, nucléolos prominentes **Figura 4**.

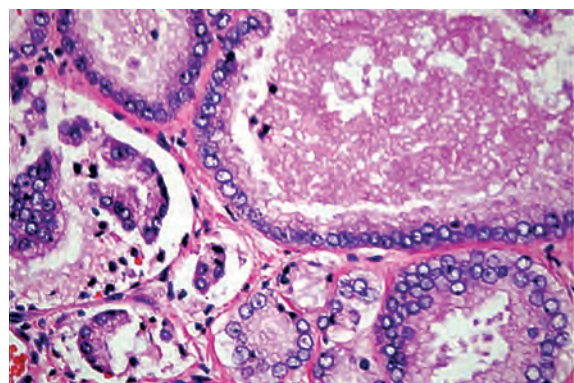


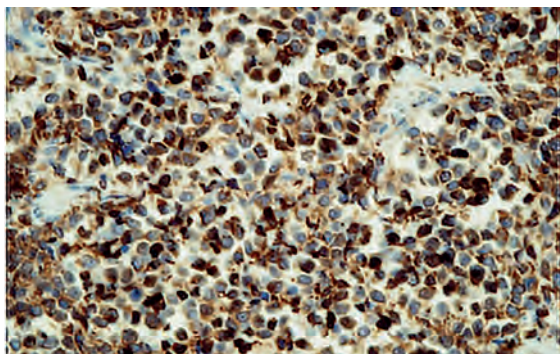
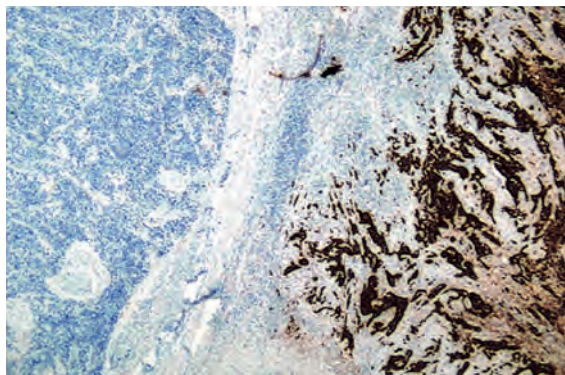
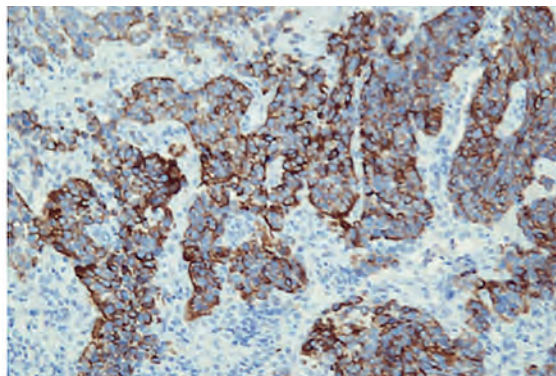
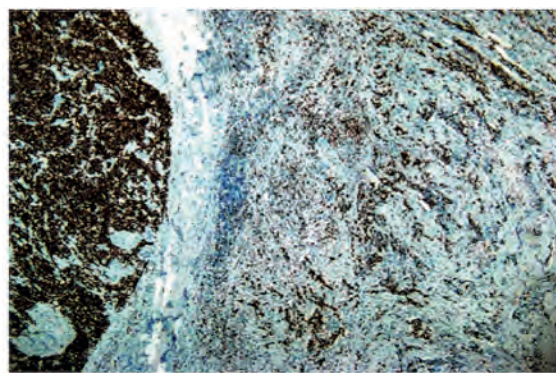
Figura 4. Adenocarcinoma de próstata Gleason 6/10

En el estudio inmunohistoquímico se realizaron: enolasa neuronal específica, cromogranina, sinaptofisina, panqueratina, CK20, ALC, TTF1, APS, desmina, CK de alto peso, CK7, P53, CD117 y Ki67 como se observa en la **Tabla 1** con sus respectivos resultados.

Tabla 1. Resultados del estudio inmunohistoquímico

Marcador	Células tumorales pequeñas	Células uroteliales tumorales
Enolasa neuronal específica	positiva	negativa
Cromogranina	positiva focal y débil	negativa
Sinaptofisina	positiva	negativa
Panqueratina	negativa	positiva
CK20	negativa	positiva
ALC	negativa	negativa
TTF1	negativa	negativa
APS	negativa	negativa
Desmina	negativa	negativa
CK alto peso	negativa	negativa
CK7	negativa	negativa
P53	negativa	negativa
CD117	negativa	negativa
KI 67	98%	60%

Los hallazgos microscópicos inmunohistoquímicos se aprecian en las figuras 5, 6, 7 y 8.

**Figura 5. Enolasa:** Positividad en células tumorales pequeñas**Figura 6. Panqueratina:** Positividad en células uroteliales (derecha)**Figura 7. CK20:** Positividad en células tumorales uroteliales**Figura 8. Ki 67** (izquierdo) células pequeñas, (derecho) células uroteliales

El diagnóstico fue carcinoma vesical de células pequeñas (90%) y urotelial (células transicionales 10%) de alto grado, estadiaje patológico PT3B, PN2, y adenocarcinoma prostático de patrón acinar, Gleason 6/10 (3+3), estadiaje patológico PT2C, PNx.

Discusión

El carcinoma de células pequeñas de vejiga comprende menos del 1% de los carcinomas vesicales⁵. La mayoría de casos ocurren en la séptima y octava décadas de vida y es más común en hombres⁶. El pronóstico es escaso con una tasa de supervivencia de 8% a 5 años, así como una supervivencia promedio de 11 meses⁷. La hematuria es el motivo de consulta de mayor frecuencia⁸.

El diagnóstico del carcinoma vesical de células pequeñas se realizó principalmente mediante el examen histopatológico del espécimen. Macroscópicamente se evidenció en la mayoría de casos una gran masa tumoral, sólida, polipoide y algunas veces necrótica. Histológicamente el tumor se compone de hojas sólidas de células atípicas adicionales, con escaso citoplasma y una alta concentración nuclear/citoplasmática en un estroma fibrovascular escaso. Núcleos hiper cromáticos con nucléolos discretos así

como la cromatina en sal y pimienta son identificados. Necrosis geográfica, alta tasa mitótica, así como áreas de artefacto de aplastamiento son patognomónicas para estos tumores. En aproximadamente la mitad de los casos existe un carcinoma urotelial asociado o incluso otro subtipo de cáncer de vejiga (diferenciación escamosa glandular). Lo cual coincide con los hallazgos en el estudio del presente caso.

La inmunohistoquímica es muy útil para establecer el diagnóstico. El carcinoma de células pequeñas de vejiga muestra reacción inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina (64%) y para CD56 (71%) mientras que para cromogranina la reacción es débil y focal. La enolasa específica neuronal es positiva en el 80% de los tumores pero no es un marcador específico. El índice de proliferación es elevado. CK7 se expresa en aproximadamente la mitad de los casos mientras que CK20 es negativa. TTF1 puede ser positivo en alrededor del 40% de estos tumores. P53 se expresa en aproximadamente la mitad de estos casos. Este carcinoma también puede expresar c-kit y EGFR en casi el 30 % de los tumores^{1,9}.

En el diagnóstico diferencial, linfoma, carcinoma urotelial pobremente diferenciado y el carcinoma de células pequeñas neuroendócrino metastásico deben ser considerados. La mayoría de pacientes desarrollan metástasis a nódulos linfáticos, pulmón, hígado, hueso y cerebro.⁹ Aproximadamente el 40% de pacientes con esta neoplasia presentan una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. El pronóstico está fuertemente relacionado con el estado de la enfermedad al momento del diagnóstico^{10, 11}.

En el caso reportado, el paciente presentó -además- un adenocarcinoma acinar en la próstata. Según reportes el carcinoma de próstata puede ser encontrado incidentalmente después de una cistoprostatectomía radical en pacientes en quienes no se tuvo ninguna sospecha durante el examen digital rectal o mediante examen de laboratorio o biopsia previa. Se reportaron varios casos de dobles y triples neoplasias malignas primarias sincrónicas.

Se ha descrito que luego de una cistoprostatectomía radical el cáncer de próstata incidental se diagnostica en el 23 al 54% de los pacientes. La incidencia de cáncer de próstata es 18 veces mayor en pacientes con cáncer de vejiga que en el resto de la población; la incidencia de cáncer de vejiga es 19 veces mayor en pacientes con cáncer de próstata que en el resto de la población. La combinación del cáncer de próstata y de vejiga puede deberse a su común origen embriológico y a similitudes en el nivel molecular¹².

Para el tratamiento del carcinoma de células pequeñas de vejiga muchos médicos recomiendan una terapia multidisciplinaria, que incluye cirugía, quimioterapia y radiación. El tratamiento combinado con un agente quimioterapéutico basado en platino y

etopósido es el más frecuente régimen usado por su mejor respuesta comparado con otros regímenes¹³.

La terapia usando quimioterapia y radioterapia puede resultar en un buen control local y convertirse también en uno de los tratamientos de elección¹⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses. Que el artículo es original y no se ha difundido en otra revista ni es considerado para una publicación.

Correspondencia

Dra. María Cristina Estrada Jiménez
crispis_ej@hotmail.com
0995606564 / 02 2330677

Referencias

1. Ismaili N. A rare bladder cancer - small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2011 [citado 5 Mar 2017]. 6:75. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/6/1/75>
2. Rodríguez F, Trinidad S, Uribe N, Sotomayor M. Carcinoma de células pequeñas primario de vejiga tratado mediante cistectomía parcial. Presentación de un caso. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2005 [citado 27 Mar 2017]; 29 (9):899-901. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062005000900013
3. Stenzl A, Cowan N, De Santis M, Kuczyk M, Merseburger A, Ribal M. Guía clínica sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico. *European Association of Urology* [Internet]. 2010 [citado 15 May 2017]. p. 275. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/03-Guía Clínica sobre Cáncer de Vejiga con Invasión. Pdf>
4. Ghervan L, Zaharie A, Ene B, Elec FI. Small-cell carcinoma of the urinary bladder: where do we stand? *Clujul Med* [Internet]. 2017 [citado 15 Abr 2017]. 90 (1): 13-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246491>
5. Guerra N. Revisión sobre carcinoma vesical de células pequeñas. *Salud (ciencia)* [Internet]. 2006. [citado 16 Abr 2017] 15(1): 450-451. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/sic/151/expertos151.pdf>
6. Church DN, Bahl A. Clinical review – Small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treatment Reviews* [Internet]. 2006 [citado 15 Abr 2017] 32, 588– 593. Disponible en: <http://bibliomed.bib.uniud.it/utenti/2212/review06.pdf>
7. Aragón AR, Pineda ME, Puente FE, Zavala A. Carcinoma neuroendócrino vesical. *Revista Cir Cir* [Internet]. 2014 [citado 2 May 2017]. 82(3) 3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2014/cc143o.pdf>
8. Pant M, Lopez A, Montironi R, MacLennan GT, Cheng L. Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Histol Histopathol* [Internet]. 2010 [citado 12 May 2017]. 25: 217-221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20017108>
9. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov; 13(11):1121- 5
10. Ulamec M, Krušlin B. Neuroendocrine tumors in the urinary bladder: a literature review. *Endocrine Oncology and Metabolism* [Internet]. 2016 [citado 12 May 2017]. p. 43-46. Disponible en: <http://eom.hdeo.eu/wp-content/uploads/2016/04/5Ulamec.pdf>
11. Geynisman DM, Handorf E, Wong YN, Doyle J, Plimack ER, Horwitz EM. Advanced small cell carcinoma of the bladder: clinical characteristics, treatment patterns and outcomes in 960 patients and comparison with urothelial carcinoma. *Cancer Medicine* [Internet]. 2015 [citado 12 May 2017]. p. 192-199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679712>
12. Gkirlimis K, Miliadou A, Koukourakis G, Sotiropoulou A. Small cell carcinoma of the bladder: A search of the current Literatura. *J BUON* [Internet]. 2013 [citado 12 May 2017]; 18(1):220-226. Disponible en: <http://www.jbuon.com/pdfs/220-226-Gkirlimis-Small%20cell.pdf>
13. Qarro A, Ammani A, Bazine K, Najoui M, Samir J, Alami M. Synchronous primary malignancies of the male urogenital tract. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2014 [citado 12 May 2017] 8(5-6):e353-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1532>
14. Ka-Siong V, Chan P. Primary Small Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2010 [citado 12 May 2017]. 73(3): 173-176. Disponible en: <http://homepage.vghtpe.gov.tw/~jcma/73/3/173.pdf>
15. Akamatsu H, Nomiya T, Harada M, Oota I, Ichikawa M, Miwa M. Bladder-Sparing Approach with Radiotherapy in Patients with Small Cell Carcinoma of the Bladder. *Journal of Cancer Therapy* [Internet]. 2014 [citado 112 May 2017], 5, 797-805. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=47881>