

Carcinoma neuroendocrino de vejiga. Reporte de un caso

RESUMEN

Antecedentes: el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario de vejiga es una lesión maligna muy poco frecuente.

Caso clínico: paciente masculino de 68 años de edad, que tuvo hematuria macroscópica de 24 horas de evolución. Estudios de imagen mostraron tumoración vesical de 218 cc, que en 20 días alcanzó un volumen de 426 cc. A la tinción con hematoxilina-eosina, histológicamente se apreció: placa sólida infiltrante de bordes irregulares, compuesta por células neoplásicas con claro predominio de núcleo y escaso citoplasma (células pequeñas). A la tinción inmunohistoquímica con cromogranina parecía difusamente positivo en células neoplásicas, en un patrón granular citoplasmático. A la tinción con citoqueratina de alto peso molecular se observó patrón negativo en células neoplásicas con control interno positivo en el urotelio acompañante en espécimen. De igual manera, la tumoración fue positiva para sinaptotofisina y CD-56 y negativa para CK-7 y CK-20. El paciente recibió tratamiento a base de radioterapia y quimioterapia.

Conclusión: el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario de vejiga representa de 0.35 a 0.70% de los tumores vesicales primarios. Su diagnóstico se basa en el reconocimiento histológico e inmunohistoquímico. El tratamiento se fundamenta en quimioterapia con cisplatino más cistectomía radical, excepto cuando existe enfermedad metastásica.

Palabras clave: carcinoma, neuroendocrino, células pequeñas, vejiga.

Neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A case report

ABSTRACT

Background: Small cell carcinoma of the urinary bladder is an infrequent lesion.

Clinical case: We present the case of a 68-year-old male who arrived at the emergency room with a history of 24-h gross hematuria. Imaging studies show a urinary bladder tumor with a 218 cc volume that during a 20-day period increased to 426 cc. Histopathological images with hematoxylin-eosin show an infiltrating solid mass with uneven borders. It is composed of neoplastic cells with evident nuclei predominance and scant cytoplasm (small cells). Chromogranin immunohistochemical staining shows a diffusely positive cytoplasmic granular pattern on neoplastic cells. High molecular weight cytokeratin staining shows a negative pattern on neoplastic cells along with a positive pattern on

Anel Rogelio Aragón-Tovar¹
Marco Elí Pineda-Rodríguez²
Francisco Edgardo Puente-Gallegos³
Ángel Zavala-Pompa⁴

¹Servicio de Urología
Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Instituto Mexicano del Seguro Social.

²Servicio de Urología
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

³Departamento de Radiología e Imagen
Hospital San José-Téc, Salud.

⁴Medicina Diagnóstica-Laboratorio de Anatomía Patológica.

Recibido: 28 de mayo, 2013

Aceptado: 26 de octubre, 2013

Correspondencia

Dr. Anel Rogelio Aragón Tovar
Dr. F. Guajardo 160, Consultorio 307
64710 Monterrey, Nuevo León, México
Tel. (81) 8348-9169
dr_anel_aragon@terra.com.mx
dr_anel_aragon@infosel.net.mx
pinedamp@hotmail.com

surrounding normal urothelium. Tumoral mass is positive for synaptophysin and CD-56 and negative for CK-7 and CK-20. Patient therapy was based on radiation plus chemotherapy.

Conclusion: Small cell carcinoma of the urinary bladder represents 0.35-0.70% of urinary bladder tumors. Histological and immunohistochemical identification are key elements in the diagnosis. Treatment approach is based on cisplatin-based chemotherapy plus radical cystectomy, except when metastatic disease is present.

Key words: Carcinoma, neuroendocrine, small cell, urinary bladder.

ANTECEDENTES

El carcinoma de células pequeñas primario de vejiga es una neoplasia poco frecuente, con un curso clínico similar al carcinoma de células pequeñas primario de pulmón. El primer reporte de esta enfermedad se realizó en 1981.¹ Desde entonces, menos de 200 casos han sido descritos. A la fecha sólo existen 11 series de casos que reportaron más de 10 pacientes con este diagnóstico.²⁻¹²

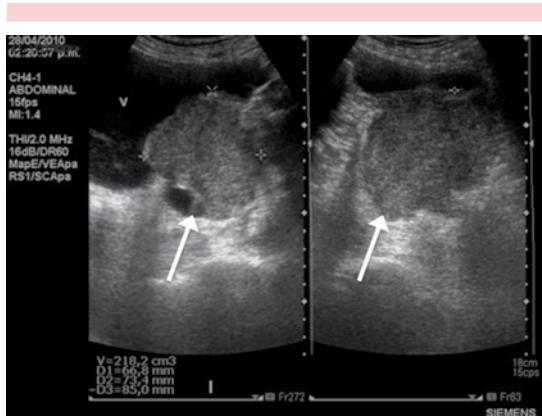
Este tipo de tumor es una lesión maligna muy poco frecuente, que representa de 0.35 a 0.70% de los tumores primarios de vejiga.^{7,8} El cuadro clínico de esta neoplasia es más agresivo que el del carcinoma de células transicionales de vejiga.^{13,14} La supervivencia media para esta enfermedad es de 11 meses y a 5 años es sólo de 8.1%.¹⁵ El estudio inmunohistoquímico juega un papel clave para el diagnóstico certero de este tumor. Enseguida se comunica un nuevo caso, con su evolución clínica completa, diagnóstico y tratamiento.

CASO CLÍNICO

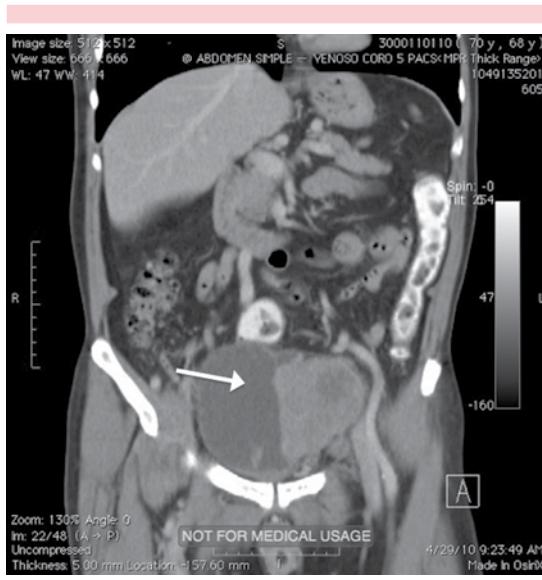
Paciente masculino de 68 años de edad, con hematuria macroscópica de 24 horas de evolución. Entre sus antecedentes se cuentan:

historia de tabaquismo, así como prostatectomía suprapública secundaria a hiperplasia prostática benigna de 180 cc; el ultrasonido de vías urinarias mostró múltiples divertículos vesicales y un tumor redondeado de bordes lobulados y bien definidos, que se insinuaba hacia la pared lateral izquierda de la vejiga y medía 66×73×85 mm (218 cc) con ecogenicidad heterogénea y flujos en su interior (Figura 1). Se le realizó un estudio de tomografía computada de abdomen simple y con contraste endovenoso, en la que se observaron múltiples divertículos vesicales, además de tumor sólido, redondeado, de bordes bien definidos, de dimensiones de 72×71×100 mm (250 cc) en la pared vesical izquierda de 33 unidades Hounsfield (UH), reforzando a 66 UH con medio de contraste, con cambios inflamatorios de la grasa adyacente, ganglios pélvicos adyacentes a la lesión de aspecto infiltrativo, que medían hasta 3.2 cm con pérdida de su forma elíptica (Figura 2). Se realizó tomografía computada de tórax simple y con contraste endovenoso para determinar el estadio. No se encontró evidencia de enfermedad metastásica en los pulmones, la pleura y el mediastino. Todos los ganglios observados eran menores a 10 mm.

Para planificar la radioterapia administrada, se realizó tomografía computada de abdomen simple y con contraste endovenoso, que repor-



Figuras 1. Ultrasonido de vejiga. Tumor redondeado de bordes lobulados y bien definidos, de ecogenicidad heterogénea con volumen de 66×73×85mm, 218 cc.

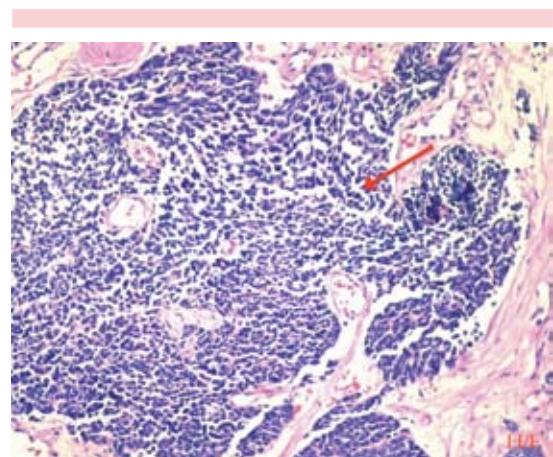


Figuras 2. Tomografía computada contrastada de abdomen. Tumor sólido, redondeado, de bordes bien definidos, con dimensiones de 72×71×100 mm, 250 cc, en la pared vesical izquierda.

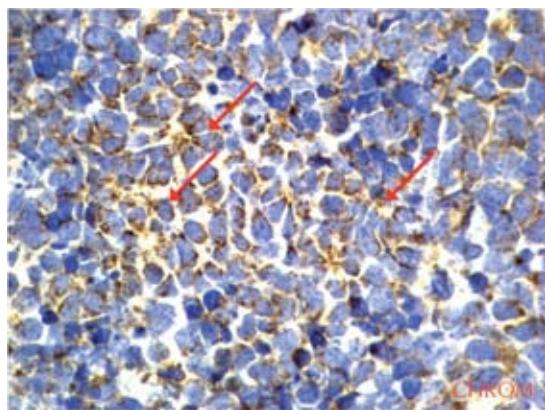
tó órganos sólidos del abdomen sin evidencias patológicas; se observó un tumor en la pared posterolateral izquierda de la vejiga, por lo que se realizó biopsia del tumor vesical por resección transuretral. Durante la cistoscopia se apreció

un tumor redondeado, de aproximadamente 6 cm, en la unión del techo y la pared lateral izquierda, con característica irregular, no papilar, lisa, que protruía hacia la luz, de color marrón oscuro, en el que se apreciaban múltiples puntos de sangrado.

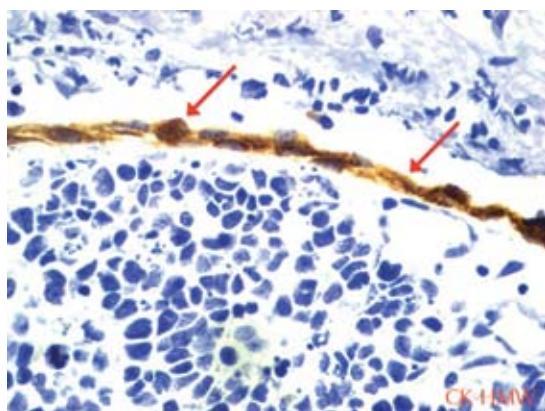
El informe definitivo de anatomía patológica reportó: carcinoma de alto grado tipo neuroendocrino de vejiga. En una vista panorámica con tinción por hematoxilina-eosina se apreció placa sólida infiltrante de bordes irregulares, compuesta por células neoplásicas con claro predominio del núcleo y escaso citoplasma con células pequeñas (Figura 3). A través de tinción inmunohistoquímica con cromogranina (Chrom) se observó difusamente positiva en células neoplásicas, en un patrón granular citoplásmico (Figura 4). En la tinción con citoqueratina de alto peso molecular (CK-HMW) se observó patrón negativo en células neoplásicas, con control interno positivo en el uroelio vesical acompañante en espécimen (Figura 5). De igual manera, el tumor fue positivo para sinaptofisina y CD-56, así como negativo para CK-7 y CK-20.



Figuras 3. Histopatología por tinción de hematoxilina-eosina (H/E). Placa sólida infiltrante de bordes irregulares, compuesta por células neoplásicas con claro predominio del núcleo y escaso citoplasma (células pequeñas).



Figuras 4. Histopatología por inmunohistoquímica-cromogranina (Chrom). Patrón granular citoplasmático positivo en células neoplásicas.



Figuras 5. Histopatología por inmunohistoquímica-citoqueratina de alto peso molecular (CK-HMW). Patrón negativo en células neoplásicas, con control interno positivo en el urotelio vesical acompañante en espécimen.

Se inició radioterapia con administración de 40 Gy en 20 fracciones. Previo al inicio de la radioterapia se realizó un nuevo ultrasonido pélvico del tumor, que en 20 días casi duplicó su tamaño, con dimensiones aproximadas de 97×87×95 mm (426 cc). Se completó una dosis total de 5,000 cGy en 25 fracciones de radioterapia. Se continuó el tratamiento por parte de

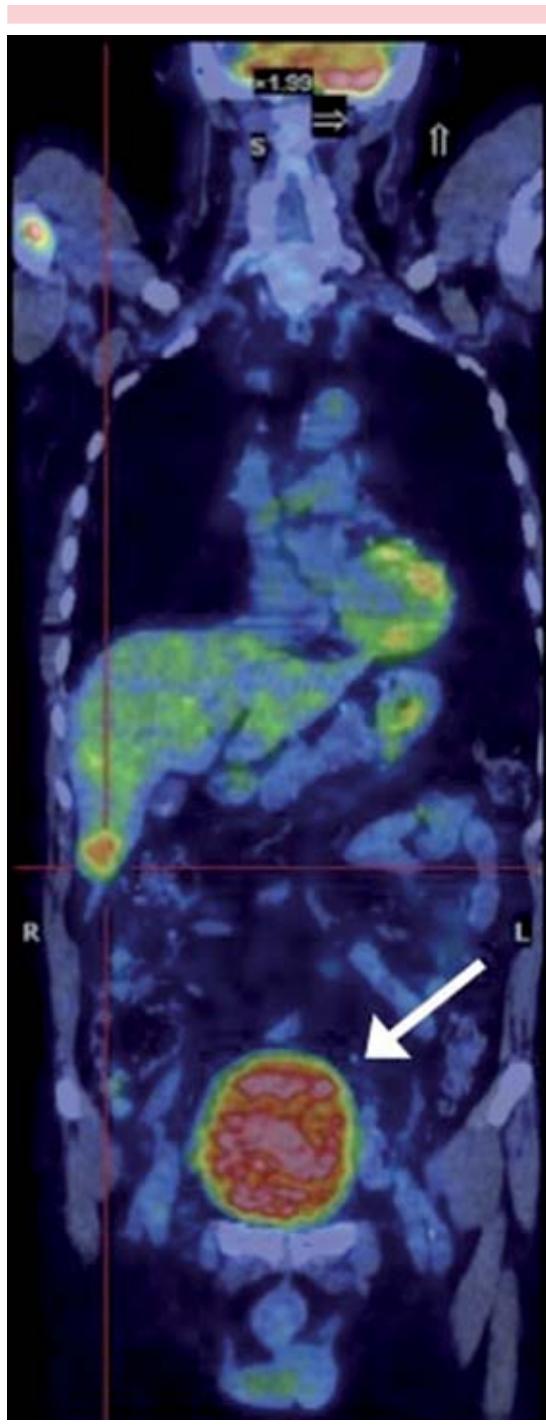
los médicos del servicio de Oncología médica con tres ciclos de quimioterapia a base de cisplatino más etoposido, que fue bien tolerada y cursó sin eventualidades. Un mes después se realizó resonancia magnética nuclear contrastada de columna vertebral completa, en la que se observaron imágenes compatibles con proceso infiltrativo en múltiples cuerpos vertebrales. Se realizó tomografía por emisión de positrones, que reportó dos lesiones hepáticas infiltrativas, ganglios linfáticos mediastinales y retroperitoneales ampliamente afectados, así como lesiones esqueléticas que involucraban la cabeza del húmero derecho, cuerpos vertebrales de T2, T9, T11, costillas, ambas cabezas y diáfisis femorales. En la zona vesical no se observó algún tumor y la pared tuvo un grosor normal, sin que se lograra identificar algún foco hipermetabólico (Figura 6).

El paciente inició con cuidados paliativos y falleció ocho meses después de la realización del diagnóstico.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células pequeñas primario de vejiga es una neoplasia neuroendocrina rara, agresiva y poco diferenciada. Su causa es desconocida; sin embargo, existen tres teorías para explicar su origen vesical: la primera se basa en la aparición documentada de células neuroendocrinas en la vejiga y se propone su transformación maligna como el origen de esta afección. La segunda de estas teorías se cimienta en las células madre totipotenciales en la vejiga. La tercera teoría involucra a cambios metaplásicos del urotelio como factor desencadenante. Independientemente de la teoría que resulte ser la correcta, lo que es preciso señalar es que las células neoplásicas derivan de la misma población clonal.¹⁶

Esta enfermedad, epidemiológicamente representa menos de 1% de todos los tumores



Figuras 6. Tomografía por emisión de positrones. En la zona vesical no se observa algún tumor y la pared tiene un grosor normal, sin que se logre identificar algún foco hipermetabólico.

vesicales.^{7,8} La relación en la incidencia hombre/mujer es de 5:1. La edad promedio de diagnóstico es de 73 años. El pronóstico es escaso con tasa de supervivencia de 8% a 5 años, así como una supervivencia promedio de 11 meses, aunque depende del estadio clínico al diagnóstico, por lo que se han reportado tasas de supervivencia de 36% a 12%.¹⁵ La hematuria es el motivo de consulta más frecuente.²⁻⁹

El diagnóstico se fundamenta con estudio histopatológico y reactividad inmunohistoquímica a marcadores neuroendocrinos, como: synaptofisina, cromogranina-A, CK-20, factor 1 de transcripción tiroideo, p53, Ki67 y enolasa neuronal específica.¹²⁻¹⁷ El tamaño tumoral varía de 4 a 10 cm, la mayoría se origina en la pared vesical izquierda y en pocas ocasiones afecta al trígono vesical.⁴ Macroscópicamente, estos tumores aparecen como lesiones polipoideas, que pueden o no ulcerarse. Mediante técnicas de imagen, estos tumores tienden a aparecer de manera bien definida, con daño evidente del tejido adiposo perivesical.¹⁸ Al diagnóstico se observan metástasis locales en 50 a 100% de los casos, con afección de los ganglios linfáticos, el hueso o el hígado, en 28 a 80% de los casos. Microscópicamente, esta tumoración se caracteriza por hipercelularidad, necrosis, efecto de Azzopardi, así como un alto índice mitótico.¹⁹

Debido a la baja incidencia y agresividad de esta enfermedad, no existen ensayos clínicos aleatorizados que establezcan criterios definitivos para seleccionar entre las diferentes modalidades terapéuticas; algunos estudios proponen que la quimioterapia neoadyuvante, seguida de cistectomía o radioterapia en lesiones clínicamente localizadas incrementan la supervivencia de los pacientes.^{10,20-24} En caso de que haya metástasis sistémicas existe una alta tasa de respuesta a la quimioterapia; sin embargo, en la mayoría de los casos, esta respuesta es temporal.^{23,25} En estadios avanzados, el régimen de quimioterapia más comúnmente reportado es la administración

de etoposido en combinación con cisplatino o carboplatino.^{23,26}

CONCLUSIONES

El carcinoma de células pequeñas primario de vejiga tiene pronóstico muy escaso y la remisión de la enfermedad puede lograrse en los pacientes con tumores órgano-confinado. Sin embargo, para mejorar este pronóstico se requiere ampliar la base científica de esta afección y de esta manera lograr el establecimiento de criterios definitivos para el tratamiento de la misma.

REFERENCIAS

1. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981;47:724-730.
2. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 2002;95:1415-1420.
3. Mills SE, Wolfe JT 3rd, Weiss MA, Swanson PE, et al. Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. A light-microscopic, immunocytochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:606-617.
4. Trias I, Algaba F, Condom E, Español I, 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.
5. Swanson PE, Brooks R, Pearse H, Stenzel P. Small cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1988;32:558-563.
6. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Shum DT, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 1992;69:527-536.
7. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder. Long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999;86:2346-2352.
8. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: A report of 25 cases. *J Urol* 1995;153:1820-1822.
9. Blomjous CE, Vos W, de Voogt HJ, Van Der Valk P, Meijer CJLM. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989;64:1347-1357.
10. Sieffker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172:481-484.
11. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopatho-logic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004;101:957-962.
12. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, et al. Small cell carcinoma of bladder: A single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005;65:295-299.
13. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhardt F, Thalmann GN, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today - A homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690-696.
14. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groszen S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
15. Koay EJ, Teh BS, Paulino AC, Butler EB. A surveillance, epidemiology, and end results analysis of small cell carcinoma of the bladder. Epidemiology, prognostic variables, and treatment trends. *Cancer* 2011;117:5325-5333.
16. Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, Eble JN, et al. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2005;166:1533-1539.
17. Ismaili N. A rare bladder cancer - small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:75-86.
18. Burcin T, Ozguroglu O, Demirkesen O, Alan C, et al. Small cell carcinoma of the bladder: a case report and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2006;38:15-19.
19. Church DN, Bahl A. Small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Treat Rev* 2006;32:588-593.
20. Koay EJ, Teh BS, Paulino AC, Butler EB. A surveillance, epidemiology, and end results analysis of small cell carcinoma of the bladder. Epidemiology, prognostic variables, and treatment trends. *Cancer* 2011;117:5325-5333.
21. Choong NWW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005;103:1172-1178.
22. Quek ML, Nichols PW, Yamzon J, Daneshmand S, et al. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern California experience. *J Urol* 2005;174:93-96.
23. Sieffker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, Williams DL, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2592-2597.
24. Lester JF, Hudson E, Barber JB. Bladder preservation in small cell carcinoma of the urinary bladder: An institutional experience and review of the literature. *Clin Oncol* 2006;18:608-611.
25. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int* 2009;103:747-752.
26. Ismaili N, Heudel PE, Elkarak F, Kaikani W, et al. Outcome of recurrent and metastatic small cell carcinoma of the bladder. *BMC Urol* 2009;9:4-12.