

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

1 - Carcinoma Vesical de Células Pequeñas: Actualización



Nicolás Alberto Cruz Guerra, Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Facultativo Especialista de Área, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

Otro trabajo de su autoría: Cruz Guerra NA, Salvador Fernández L, Solera Arroyo JC, y col. Linfangioma quístico retroperitoneal gigante en adulto. Archivos Españoles de Urología 58(7):685-688, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06605000a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat048/06605000.htm

Abstract

Small cell carcinoma comprises 0.5%-0.7% of the total amount of malignant tumors from the urinary bladder. There are three main theories regarding its histogenesis: derivation from some particular neuroendocrine cells; metaplasia which starts from other high-grade malignant neoplasms; or stem cells origin. Clinical manifestations, imaging, and cystoscopy have no specificity. Three histopathological types have been described, sometimes coexisting with another different local neoplasm (usually transitional carcinoma). The anatomicopathological diagnosis relies on immunohistochemical techniques which detect the expression of several markers. Up to 94% and 56%-67% of the cases present at diagnosis, muscular invasion and metastases, respectively. Mean five-year survival is 8%. Prognosis has been generally linked to the present clinical stage, although there is probability of pre-diagnosis micrometastases, even with apparent confined disease. Surgery without complementary therapy has provided unsatisfactory outcomes. The most generalized option is a combination of surgery plus cisplatin-based chemotherapy. Association of radiotherapy with antineoplastic agents (without radical surgery), as an attempt for bladder preservation, also seems to offer reliability.

El carcinoma de células pequeñas (CCP) es una neoplasia que puede aparecer en el tracto urinario, aunque ésta no es su localización más frecuente. La mayor parte asienta en la vejiga,¹ si bien supone un 0.5% a un 0.7% del total de tumores malignos de este órgano.^{2,3} La primera descripción en la literatura corresponde a 1975. La casuística publicada refleja una incidencia predominante en el sexo masculino (5.1:1) y una media de edad de 68 años.⁴

Histogénesis

El origen de estas neoplasias es controvertido, en este contexto se han formulado tres teorías principales⁵ acerca de su histogénesis:

a) Derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas, situadas cerca de la lámina basal de los endotelios, constituyentes del denominado sistema APUD⁶ (acrónimo anglosajón de *amine precursor uptake and decarboxylation*). Las

Resumen

El carcinoma de células pequeñas supone 0.5% a 0.7% del total de los tumores malignos de la vejiga urinaria. Existen tres teorías principales acerca de su histogénesis: derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas; metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado, u origen a partir de una célula madre pluripotencial. Las manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y cistoscopia resultan inespecíficas. Se han descrito tres tipos histopatológicos, que coexisten a veces con otra neoplasia local diferente (generalmente carcinoma transicional). El diagnóstico anatomopatológico se apoya en técnicas inmunohistoquímicas de detección de la expresión de determinados marcadores. Hasta en un 94% y 56% a 67% de los casos presenta invasión muscular y metástasis, respectivamente, en el momento del diagnóstico. La supervivencia media a cinco años es del 8%. El pronóstico se vincula clásicamente con el estadio clínico presente, aunque existe probabilidad de micrometástasis previas al diagnóstico, incluso en enfermedad aparentemente confinada. La cirugía sin tratamiento complementario ha proporcionado resultados insatisfactorios. La opción más generalizada es la combinación de cirugía y quimioterapia basada sobre todo en el cisplatino. La combinación (sin cirugía radical) de radioterapia y administración de agentes antineoplásicos en un intento de preservación vesical parece ofrecer asimismo resultados satisfactorios.

células APUD, caracterizadas por poseer densos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos, también fueron identificadas en el carcinoma de células pequeñas vesical.⁷ Esta teoría, no obstante, queda cuestionada ante la evidencia de casos en los que coexiste este tipo de neoplasia junto a un carcinoma transicional (CT).⁵

b) Metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado. Esta teoría explicaría aquellos casos de coexistencia de otros tipos histopatológicos neoplásicos asociados al CCP.⁸

c) Origen a partir de una célula madre pluripotencial.² Esta teoría permitiría explicar la coincidencia de neoplasias de diferente estirpe histológica, así como el carácter heterogéneo puesto de manifiesto al analizar los patrones de tinción inmunohistoquímica del CCP.

A pesar de la baja frecuencia descrita (14%) de carcinoma *in situ*,¹ se ha sugerido para el CCP la posibilidad de un origen urotelial, si se toma como base el alto porcentaje de expresión de citoqueratina: positividad de CAM 5.2 en un 64% de los casos.⁶

Genética

Estudios de hibridación comparativa reflejan la existencia de un gran número de cambios citogenéticos en el CCP vesical.⁹ Las

Participaron en la investigación: Tomás Zamora Martínez, Alberto del Valle Manteca, Teresa de Portugal Fernández del Rivero, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España.

modificaciones descritas con mayor frecuencia incluyen deleciones a nivel cromosómico 10q, 4q, 5q y 13q; así como adiciones en las localizaciones 8q, 5p, 6p y 20q. Deleciones en los cromosomas 4, 5q, 6q, 11p y 13q, así como adiciones en 17q fueron verificadas tanto en el CCP como en el CT vesical y, además, en los casos de coexistencia de ambos tipos de neoplasia, todas las alteraciones cromosómicas presentes en el CT se encontraron asimismo en el CCP, lo cual supondría un apoyo para la teoría ya citada de la histogénesis a partir de una célula pluripotencial. Estudios¹⁰ en tumores mixtos acerca de la pérdida de heterocigotía –e inactivación del cromosoma X en pacientes mujeres– ofrecen asimismo resultados en dicha línea.

La existencia de áreas de amplificación genómica, sugestivas de actividad oncogénica, fue descrita en las localizaciones 1p22-32, 3q26.3, 8q24 (incluye el oncogén CMYC) y 12q14-21 (incluye el oncogén MDM2).⁹ Otros estudios citogenéticos demostraron asimismo alteraciones complejas en los cromosomas 9, 11 y 18, así como la sobreexpresión (en un 77% de los casos)¹¹ del gen p53.

Diagnóstico clínico y exploraciones complementarias

Las manifestaciones clínicas del CCP son de carácter inespecífico, ejemplo de lo cual es la hematuria monosintomática, el signo de inicio más frecuentemente referido en la literatura (90% de los casos).¹² Síntomas de presentación asimismo frecuentes son disuria, polaquiuria y molestias hipogástricas o pelvianas o de ambos tipos.¹³

Los estudios por imágenes –urografía intravenosa y ecografía, entre otras– no permiten el diagnóstico diferencial con otras neoformaciones, como por ejemplo el CT. Las imágenes cistoscópicas tampoco aportan características específicas, aunque ponen de manifiesto la existencia de grandes lesiones –el diámetro medio en algunas series² fue de 5.5 cm–, de carácter más o menos sólido, nodular, generalmente aisladas, con posible componente ulcerativo-necrótico y áreas hemorrágicas superficiales, así como capacidad infiltrativa parietal. Las localizaciones topográficas vesicales más frecuentes del CCP^{2,5} son las paredes laterales (54%) y posterior (20% de los pacientes), trigono (10%), cúpula (8%) y pared anterior (8%). El hallazgo de este tipo de neoplasia en el interior de un divertículo fue descrito hasta en 4.7% de los casos.¹⁴

Diagnóstico anatomopatológico

El estudio histopatológico de los fragmentos de resección transuretral, así como de la pieza de cirugía radical –en su caso– constituye la base necesaria sobre la que se sustenta la filiación del CCP vesical (figura 1). Existen tres tipos de CCP, de acuerdo con las características apreciadas al microscopio óptico:^{5,8,15}

a) El tipo *oat cell* o de células en «copo de avena», constituido por pequeñas células redondeadas, de núcleo picnótico circular u oval, con nucléolo poco evidente y escaso citoplasma:¹⁶ hallazgos confirmados también mediante microscopio electrónico.^{17,18}

b) El tipo de células «intermedias», en el que las células son de mayor tamaño, fusiformes o poligonales, y con un mayor componente citoplasmático.

c) En hasta el 38% al 50% de los casos^{4,19} se aprecia el patrón «celular combinado», en el que otra neoplasia diferente se asocia al CCP, mezclándose ambas entre sí¹² de forma difusa o focal; el CT es la más frecuente; con mucha menor incidencia de adenocarcinomas y carcinomas escamosos y, excepcionalmente, tumor carcinoide y sarcoma.⁵ La variedad histológica predominante del CCP en estos pacientes es el de células «intermedias».

La descripción arquitectural más frecuente del CCP vesical^{6,20} la constituyen láminas difusas o «moldeados» celulares con formaciones aisladas trabeculares o en cinta; es frecuente la descripción de mitosis e invasión vascular, así como –en la mitad de los casos– necrosis individualizada, que origina un aspecto de «cielo estrellado». La fragilidad celular es causa de imágenes con artefactos (*squash*), en las que se aprecian pequeñas formaciones en banda, de color azul. Asimismo está descrito el denominado «fenómeno de Azzopardi», consistente en la aparición de depósitos tisulares perivasculares de material basófilo (ADN).

Los CT se diferencian de los CCP por una disposición en agrupaciones o nidos celulares, con mayor pleomorfismo y

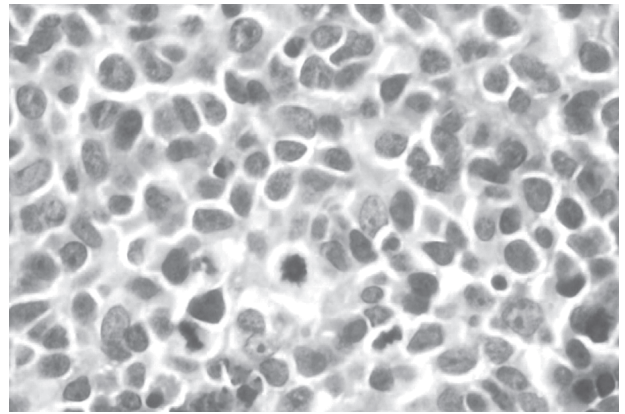


Figura 1. Preparación histopatológica correspondiente a carcinoma vesical de células pequeñas (hematoxilina-eosina, x 100).

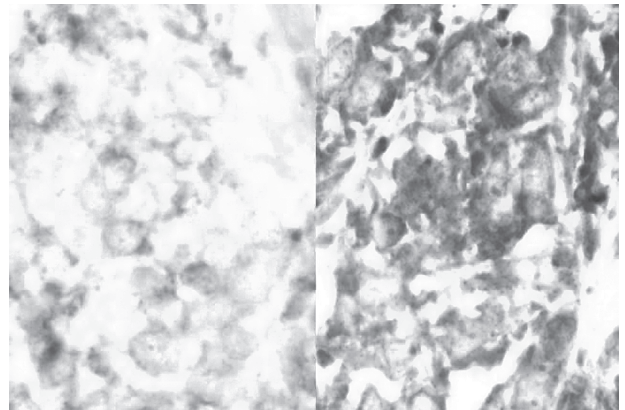


Figura 2. Positividad de marcadores neurohistoquímicos: enolasa neuronal específica (x 200) (derecha) y sinaptofisina (x 200) (izquierda).

presencia de nucléolos prominentes.²¹ Otras neoplasias que entran a formar parte del diagnóstico diferencial, como el linfoma, las constituyen células hiper cromáticas redondeadas, como en el CCP, si bien las mitosis resultan infrecuentes y el componente necrótico está ausente.¹⁶

La microscopía electrónica también ha sido utilizada en casos de dificultad para la diferenciación del CCP con respecto a otras variedades.^{2,17,18} El hallazgo más relevante consiste en la presencia de gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos –centrales o periféricos– de núcleo denso y de 30 a 300 nm de diámetro. El CCP se diferencia asimismo por la ausencia de tonofilamentos –al contrario que el carcinoma escamoso–, gránulos intracitoplasmáticos de mucina y microvellosidades –al contrario que el adenocarcinoma.⁵

Inmunohistoquímica

Existe una amplia variedad de marcadores expresados por el CCP que pueden clasificarse en epiteliales y neuroendocrinos. De los primeros, los más frecuentes⁴ son el antígeno carcinoembrionario (CEA) –en el 57% de los pacientes– y el antígeno epitelial de membrana (EMA) (56%), si bien ninguno de ellos tiene carácter específico.¹ La citoqueratina (CAM 5.2) se verifica en 25% de los casos,²² y su característico patrón de tinción (punteado perinuclear) permite una gran discriminación con respecto al CT, puesto que en este último el patrón es membranoso.²³

La mayor parte de los CCP expresan al menos dos marcadores neuroendocrinos diferentes^{1,5} (figura 2). El más frecuente es la enolasa neuronal específica (NSE), positiva en aproximadamente 90% de los casos,^{2,5-8,12,15,20} si bien se encuentra asimismo presente en el 76% de los CT de alto grado.⁵ La sinaptofisina y cromogranina A resultan positivas en 30% a 50% de los pacientes,¹ lo que demuestra un alto grado de especificidad para ambas con respecto al CCP.

Los estudios comparativos^{22,24} acerca de la expresión de la glicoproteína transmembrana CD44v6 en el CCP y en el CT vesical dieron como resultado una diferencia en la incidencia de aparición del 7% frente al 60% a favor del segundo, por lo que constituye una nueva herramienta de potencial utilidad para la diferenciación de ambos tipos de neoplasia.

En el diagnóstico diferencial del CCP primario vesical deben considerarse otros procesos neoplásicos. Entre ellos se encuentran el infrecuente CCP secundario,²⁵ los carcinomas plasmocitoides, los linfopitelioides, y los linfomas –ya citados–. En este sentido, el uso de tinciones específicas para el antígeno común leucocitario (LCA) resulta de utilidad, dado que es característico de los procesos linfoproliferativos, sin que haya sido descrito hasta el momento en el CCP.¹²

Historia natural

Hasta en 94% de los casos el CCP vesical presenta invasión muscular en el momento del diagnóstico.⁶ La enfermedad metastásica fue descrita en un 56% a 67% de los pacientes con dicha neoplasia, sus localizaciones más frecuentes son:^{1,3,5,16,24} ganglios linfáticos (56%), hueso (44%), hígado (33%) y pulmón (20%).

Un signo de enfermedad metastásica es la neuropatía periférica sensorial, que es considerada una manifestación paraneoplásica como consecuencia de la producción de autoanticuerpos antineuronales; en este sentido, la presencia de IgG anti-HU demostró ser específica del marcador.²⁶ Otros hallazgos^{5,27,28} implicados en el síndrome paraneoplásico asociado al CCP vesical son alteraciones electrolíticas como hipercalcemia o hipofosfatemia, y la secreción ectópica de ACTH.

Factores pronósticos

El CCP vesical es una neoplasia clínicamente agresiva, dada su predisposición a la infiltración parietal y a afectar la vasculatura. Algunos autores señalan cifras de supervivencia media del 8% a los cinco años.^{1,5}

El pronóstico de este tipo de tumores se vincula clásicamente al estadio clínico presente;^{1,14} así, la revisión de la casuística de la Clínica Mayo²⁹ señala supervivencias a 5 años, para pacientes con neoplasia en estadios II, III y IV, de 63.6%, 15.4% y 10.5%, respectivamente. Sin embargo, en algunas publicaciones^{3,30} se sugirió que este factor no sería independiente, en tanto existe la probabilidad de micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico, incluso en pacientes con enfermedad aparentemente confinada. En el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha,³¹ las diferencias en cifras de supervivencia entre enfermedad limitada y diseminada –definida la primera como cualquier estadio local con afección locorregional de un solo ganglio linfático como máximo, menor de 2 cm de diámetro–, no resultaron significativas, si bien el poder estadístico del análisis es limitado dado su pequeño tamaño muestral.

Otros factores predictivos de mal pronóstico serían la enfermedad metastásica confirmada ya en el momento del diagnóstico inicial, y la edad del paciente superior a 65 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cifras de supervivencia al comparar las distintas variedades histológicas del CCP.⁸ Se desconoce actualmente el valor predictivo de los cambios citogenéticos mencionados con anterioridad en este artículo. En este sentido, la detección del p53 no pudo ser establecida como un factor de peor pronóstico.¹

Tratamiento

Cirugía (con quimioterapia o radioterapia complementaria o sin ellas)

Las opciones de tratamiento quirúrgico permiten diferentes planteamientos intervencionistas según los autores; así, existen enfoques terapéuticos basados en la cistectomía, radical^{12,19} o parcial,³² o en la resección transuretral radical.¹ El enfoque quirúrgico aislado ha proporcionado, sin embargo, resultados insatisfactorios. Así quedó reflejado en series como la de Trias,¹ en la que la supervivencia de los pacientes sometidos únicamente a cistoprostatectomía radical (estadios II-III) osciló entre 1 y 10

meses. Otros autores^{5,33} coinciden también en señalar una alta tasa de recurrencias si no se adoptan estrategias terapéuticas complementarias a la cirugía. Alguna publicación,³⁴ no obstante, aporta supervivencias discretamente más prolongadas, con un rango de 11 a 25 meses. Aun así, algunos autores,²⁹ sobre la base de estudios retrospectivos, creen que en el estadio II puede prescindirse de la quimioterapia adyuvante.

La tendencia más generalizada está definida por la adopción de estrategias combinadas con la cirugía basadas en la quimioterapia complementaria, en la que el cisplatino se perfila como el agente antineoplásico que permite un incremento significativo en la supervivencia de estos pacientes, hecho confirmado por algunas publicaciones³⁰ mediante análisis multivariado. En un estudio prospectivo,³¹ los análisis de regresión atribuyeron al uso de quimioterapia un valor como factor pronóstico independiente positivo con vistas a la supervivencia.

Abbas⁵ observó en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante una supervivencia del 73% tras un seguimiento medio de 21.1 meses. En una serie⁴ de 18 pacientes sometidos a la misma orientación terapéutica se registró asimismo una supervivencia del 73%, con una media temporal de 27 meses. En una serie con menor casuística¹² se trató a los sujetos con CCP puro con una combinación adyuvante de adriamicina, etopósido y cisplatino, mientras que a los que presentaron coexistencia de CCP y CT se los sometió a tratamiento con una combinación de metotrexato + vincristina + adriamicina + ciclofosfamida (MVAC) –asimismo adyuvante–; con lo que se obtuvo en conjunto una supervivencia del 100% tras 34 meses de seguimiento medio. Oesterling¹⁹ también aporta una supervivencia del 100% en pacientes con tumores mixtos tratados con MVAC adyuvante tras un seguimiento medio de 21 meses. Nuestra experiencia³⁵ con quimioterapia adyuvante, basada en la combinación de carboplatino más etopósido resultó satisfactoria, con una supervivencia libre de enfermedad de hasta 48 meses.

Algunos artículos reflejan resultados satisfactorios basados en la administración de quimioterapia neoadyuvante. Así, Cheng³⁶ presenta el ejemplo de un paciente con metástasis en cadenas linfáticas pelvianas que fue tratado con MVAC, y sometido posteriormente a cistoprostatectomía radical, libre de enfermedad a los 9 años de seguimiento. La literatura³⁷ refleja el caso de un paciente con CCP músculo-invasivo que fue asimismo tratado con MVAC neoadyuvante seguido de cistoprostatectomía radical, sin evidencia de recidiva de la enfermedad a los 3 años poscirugía. Walther³⁸ señala que de sus 7 pacientes tratados con quimioterapia –en 5, de forma neoadyuvante– más cistectomía, 5 están libres de enfermedad tras un seguimiento de 36 meses. La casuística del M. D. Anderson Cancer Center³³ refleja cifras de supervivencia específicas de cáncer del 78% con quimioterapia previa a la cistoprostatectomía radical, tras 5 años de seguimiento, haciendo especial hincapié en la necesidad de realizar estudios prospectivos con suficiente número de pacientes para establecer las mejores directrices de tratamiento en el futuro.

La cistectomía parcial, complementada por quimioterapia, radioterapia o ambas, también fue utilizada como estrategia terapéutica en el CCP. Ejemplo de ello es una serie³⁹ –aunque con número de pacientes muy limitado– de tumores en estadio III, en la que se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad de hasta 78 meses tras la irradiación adyuvante.

Los resultados luego de la resección transuretral (RTU) aislada son generalmente escasos. La literatura señala cifras medias de supervivencia de entre 3 y 7 meses.^{1,40}

Preservación vesical. Radiación sola o con quimioterapia complementaria

La supervivencia media de los casos publicados de CCP vesical tratados únicamente con radioterapia tras biopsia endoscópica diagnóstica no sobrepasa los ocho meses. La combinación de quimioterapia y radioterapia parece ofrecer mejores resultados. En una serie⁴¹ se administró un protocolo de seis ciclos de etopósido + cisplatino, alternados con la combinación de ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina. Cuatro de los 5 pacientes presentaron respuesta completa confirmada por

biopsia cistoscópica, los cuales fueron sometidos posteriormente a irradiación externa (45 Gy en pelvis, 60 Gy en vejiga), y se obtuvo una supervivencia del 100% tras un seguimiento medio de 44 meses, si bien en uno de los casos (tumor primario de patrón «celular combinado») se recurrió a cistoprostatectomía radical de rescate tras confirmarse recidiva local –por CT– a los 12 meses de seguimiento posradioterapia. Lohrisch¹³ informó, para una serie de 10 pacientes con enfermedad localizada, 70% y 44% de supervivencia a 2 y 5 años, respectivamente, tras el tratamiento integrado con quimioterapia (etopósido + cisplatino) y radioterapia local externa. Bex³¹ intenta establecer un paralelismo entre los regímenes terapéuticos de los CCP pulmonar y vesical, e informa 64.7% de respuestas completas para aquellos casos con neoplasia urológica limitada, sometidos a cuatro ciclos de la combinación etopósido + cisplatino, más radioterapia secuencial (60 Gy de dosis media). A este respecto, cabe señalar que un nuevo agente quimioterapéutico, el irinotecán (inhibidor de la enzima topoisomerasa tipo I), se perfila como una opción de combinación con cisplatino (en sustitución del etopósido) para el CCP pulmonar, dados los mejores resultados obtenidos en estudios comparativos⁴² (fase II) con

respecto al porcentaje medio de supervivencia a dos años, así como a la menor incidencia de mielosupresión y diarrea graves. Por lo tanto podría en el futuro ser parte de los regímenes utilizados también en el CCP vesical. Otras comunicaciones con casos puntuales⁴³ informan asimismo supervivencias libres de enfermedad de hasta 4.5 años en CCP en estadio III, tras la combinación de quimioterapia (cisplatino + metotrexato + vinblastina) seguida de irradiación externa.

La radioterapia profiláctica craneal no está indicada en el CCP,^{31,33} dado que a pesar de estar descrita en la literatura, la incidencia de enfermedad metastásica cerebral es muy reducida.

Coincidimos con otros autores⁴⁴ en la necesidad de realizar futuros estudios multicéntricos, cuyo carácter prospectivo y aleatorizado permita mayor discriminación positiva de alguna estrategia terapéutica por sobre el resto, dentro del ámbito de la medicina basada en la evidencia.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 27/1/2006 - Aprobación: 6/8/2006

Bibliografía

1. Trias I, Algaba F, Condom E y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 39:85-90, 2001.
2. Blomjous CEM, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJLM. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 64:1347-57, 1989
3. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 153:1820-2, 1995.
4. Sved P, Gómez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. *B J U Int* 94:12-7, 2004.
5. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 46:617-30, 1995.
6. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 79:356-61, 1997.
7. Pearse A. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic, and pathologic implications of the concepts. *J Histochem Cytochem* 17:303-13, 1969.
8. Christopher ME, Seftel AD, Sorenson K, Resnick M. Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathologic study. *J Urol* 146:382-8, 1991.
9. Terracciano L, Richter J, Tornillo L, y col. Chromosomal imbalances in small cell carcinomas of the urinary bladder. *J Pathol* 189:230-5, 1999.
10. Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, y col. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 166:1533-9, 2005.
11. Atkin NB, Baker MC, Wilson GD. Chromosome abnormalities and p53 expression in a small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Genet Cytogenet* 79:111-4, 1995.
12. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 69:527-36, 1992.
13. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 86:2346-52, 1999.
14. Angulo JC, López JI, Sánchez Chapado M, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol* 5:1-19, 1996.
15. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. *Am J Clin Pathol* 77:123-36, 1982.
16. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW. Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:92-6.
17. Kim CK, Lin JI, Tseng CH. Small cell carcinoma of urinary bladder. An ultrastructural study. *Urology* 24:384-6, 1984.
18. Ordóñez NG, Khorsand J, Ayala AG, Sneige N. Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 58:2519-30, 1986.
19. 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 cyclophosphamide. *Cancer* 65:1928-36, 1990.
20. Mills SE, Wolf JT 3rd, Weiss MA, y col. Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 11:606-17, 1987.
21. Shin HJC, Caraway NP. Fine-needle aspiration biopsy of metastatic small cell carcinoma from extrapulmonary sites. *Diagn Cytopathol* 19:177-81, 1998.
22. Iczkowski KA, Shanks JH, Allsbrook WC, y col. Small cell carcinoma of urinary bladder is differentiated from urothelial carcinoma by chromogranin expression, absence of CD44 variant 6 expression, a unique pattern of cytokeratin expression, and more intense g-enolase expression. *Histopathology* 35:150-6, 1999.
23. Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS. Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 39:504-7, 1992.
24. 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* 32:322-7, 1998.
25. Di Pietro M, Zeman RK, Kehoane M, Rosenfield AT. Oat cell carcinoma metastatic to ureter. *Urology* 22:419-20, 1983.
26. Anderson NE, Roseblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 38:1391-8, 1988.
27. Partanen S, Asikainen U. Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol* 16:313-5, 1985.
28. Reyes CV, Soneru I. Small cell carcinoma with hypercalcemia. *Cancer* 56:2530-33, 1985.
29. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103:1172-8, 2005.
30. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159:1624-9, 1998.
31. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, y col. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 65:295-9, 2005.
32. Ripa Saldías L, Delpón Pérez E, Fernández Rosáenz J, Córdoba Iturriagagoitia A, Monzón Muñoz FJ, Ruiz de Azúa Ciria Y. Carcinoma vesical de células pequeñas de vejiga. Aportación de un nuevo caso. *Actas Urol Esp* 21:495-500, 1997.
33. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, y col. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 172:481-4, 2004.
34. López JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study of six cases. *Br J Urol* 73:43-9, 1994.
35. Cruz Guerra NA, Fradejas Rodríguez A, Zamora Martínez T, del Valle Manteca A, Tinajas Saldaña A, Tarroc Blanco A. Carcinoma vesical infiltrante de células pequeñas. Descripción de un nuevo caso tratado con cirugía radical más quimioterapia. *Arch Esp Urol* 57:854-6, 2004.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, otros datos del autor,
bibliografía completa y especialidades en que se clasifica.

Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de diciembre de 2007, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

a - Nueva Categorización de los Carcinógenos Genotóxicos



Jan Georg Hengstler, Columnista Experto de SIIC

Institución: Zentrum für Toxikologie, Institut für Rechtsmedizin und Rudolf Boehm Institut für Pharmakologie un Toxikologie der Universität Leipzig, Leipzig, Alemania

Cada vez está más claro el principio general de la secuencia de acontecimientos que finalmente conducen al cáncer después de la exposición a carcinógenos genotóxicos. Esto ayuda a conocer los parámetros que influyen en la forma de la curva dosis-efecto para la carcinogénesis, que incluyen activación e inactivación metabólica de carcinógenos, reparación del ADN, control del ciclo celular, proliferación regenerativa, apoptosis, senescencia inducida por oncogenes y control por el sistema inmunitario. Una relación lineal dosis-respuesta sin umbral observable parece ser una descripción conservadora pero adecuada para la actividad carcinógena de muchos carcinógenos genotóxicos, por ejemplo, la aflatoxina B1. Sin embargo, algunos modelos de extrapolación lineal que conectan el riesgo de alto nivel a la intersección en el cero han conducido a predicciones erróneas. En esta revisión se demuestra que el acetato de vinilo es un ejemplo de carcinógeno que actúa a través de un mecanismo de umbral. En los tejidos de contacto, el acetato de vinilo es convertido en ácido acético y acetaldehído. Sólo cuando se alcanzan las concentraciones umbral se activa el mecanismo que finalmente lleva al cáncer, es decir una reducción del pH mayor de 0.15 unidad que conduce a citotoxicidad, daño del ADN y proliferación regenerativa. En esta revisión se presenta un nuevo sistema de categorización de los carcinógenos que tiene en cuenta que pueden actuar por mecanismos de umbral.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/103.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



b - Nuevo Tratamiento Inmunológico en Oncología

Tsukasa Seya, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Microbiology and Immunology, Hokkaido University Medical School, Sapporo, Japón

En este artículo describimos una inmunoterapia para el cáncer que utiliza el activador de las células dendríticas denominado esqueleto de la pared celular del BCG (BCG-CWS) y el activador de las células NK, espirulina. En las células dendríticas, el blanco para el BCG-CWS está constituido por los receptores tipo Toll 2 y 4 que inducen a los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos de tumor a eliminar la población tumoral con aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Por el contrario, la espirulina actúa directamente sobre las células NK para remover la población tumoral con expresión baja del CMH.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/104.htm
Extensión aproximada: 3 páginas

c - Tratamiento Oncológico No Radical Dirigido al Estroma



Annika Bundscherer, Columnista Experta de SIIC

Institución: University of Regensburg, Regensburg, Alemania

El tratamiento del cáncer refractario a la quimioterapia y metastásico sigue siendo un gran desafío en oncología. La terapia convencional del cáncer consiste en cirugía, quimioterapia cíclica con las dosis máximas toleradas y radioterapia. Aunque los efectos iniciales de estos regímenes a menudo son muy impresionantes, la selección de clones tumorales resistentes suele conducir a la progresión de la enfermedad. Además, la quimioterapia convencional puede asociarse con efectos colaterales graves y limitantes de la dosis. En la búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento oncológico no radical, las dirigidas al estroma y las antiangiogénicas representan actualmente novedosas alternativas potencialmente útiles. Es interesante señalar que varios fármacos bien conocidos que se encuentran en uso clínico para indicaciones no oncológicas también muestran efectos sobre el estroma tumoral. Por ejemplo, se demostró que agentes como los antagonistas de mTOR, los agonistas de PPAR-gamma y los inhibidores de la COX-2 inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular en las células tumorales, lo cual está más allá de su campo de aplicación. Cabe señalar que además de distintas actividades antineoplásicas, estos agentes pueden mostrar efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores al interferir con la interacción tumor-estroma. El uso combinado de estos agentes biomoduladores podría conducir a efectos antitumorales sinérgicos sin provocar efectos colaterales graves. Más aun, la administración diaria de una dosis baja de los agentes citotóxicos, denominada quimioterapia metronómica, mostró también efectos antiangiogénicos y, por lo tanto, podría complementar a las nuevas estrategias que utilizan biomoduladores dirigidas al estroma. En concordancia ya se demostró en varios estudios preclínicos la eficiencia antitumoral del uso combinado de los agentes biomoduladores y la quimioterapia metronómica. Los nuevos resultados de los ensayos clínicos que se encuentran en progresión estimularán el desarrollo de estas estrategias dirigidas al estroma.

Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/oncologia/182/105.htm
Extensión aproximada: 10 páginas