

MESANENİN KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOMU SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

Yusuf KİBAR*, Yaşar ÖZGÖK*, Serdar GÖKTAŞ*, Okan KUZHAN**, Lütfü TAHMAZ*,
A.Fuat PEKER*

* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA*

** *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA*

ABSTRACT

Introduction: Small cell carcinoma of the bladder is a rare entity characterized clinically by an aggressive behavior with a high incidence of systemic metastases. We report the clinicopathologic findings of five cases.

Materials and Methods: We reviewed five consecutive patients with small cell carcinoma of the bladder treated at our clinic. In each case, the following clinical data were recorded: age, sex, presenting symptoms, endoscopically determined location of the tumor, clinical staging, treatment, follow-up and outcome.

Results: There were four male and one female patients, age range 47 to 71 years, mean 57.6 years. The clinical presentation was not different from conventional transitional cell carcinoma, with hematuria being the most frequent complaint (four cases). Microscopic examination revealed oat cells in all cases. At the time of diagnosis, the tumors were staged as T3bN0M0 in three cases and T2N0M0 in two cases. Primary therapy consisted of radical cystectomy and chemotherapy in all cases. Four patients died of progressive disease, with survival from the time of diagnosis ranging from seven to 16 months (mean, 12.2 months).

Conclusion: Our study shows that primary small cell carcinoma of the urinary bladder is as aggressive as its pulmonary counterpart and the overall prognosis of this tumor is very poor. The management that seems to give a better survival is the combination of radical cystectomy and chemotherapy.

Key words: Small cell carcinoma, bladder

ÖZET

Mesanein küçük hücreli karsinomu, yüksek sistemik metastaz insidansı ile klinik olarak saldırgan bir davranış ile karakterize nadir bir antitedir. Biz beş olgunun klinikopatolojik bulgularını sunuyoruz.

Kliniğimizde mesanein küçük hücreli karsinomu nedeniyle tedavi edilen beş hastayı yeniden gözden geçirdik. Her vakanın yaş, seks, başvuru semptomları, tümörün endoskopik olarak tespit edilen yerleşimi, klinik evresi, tedavi, takip ve sonuçları kaydedildi.

Dört erkek ve bir bayan hastanın yaş aralığı 47-71 ve ortalama yaşları 57.6 idi. Klinik başvuru konvansiyonel değişici epitel hücreli karsinomdan farklı değildi ve hematurisi en sık şikayet olarak saptandı (4 hasta). Mikroskopik incelemede, bütün olgularda yulaf hücrelerden oluşan tümör görüldü. Teşhis anında tümörler, 3 olguda T3bN0M0 ve 2 olguda T2N0M0 olarak evrelendirildi. Bütün vakalarda primer tedavi, radikal sistektomi ve kemoterapi idi. Dört hasta, teşhis anından itibaren 7-16 ay (ort. 12.2 ay) içinde metastatik hastalık nedeniyle öldü.

Çalışmamız, mesanein primer küçük hücreli karsinomunun akciğerdeki eşdeğeri gibi saldırgan olduğunu ve hastalık seyirinin kötü olduğunu göstermektedir. Tedavi seçenekleri radikal sistektomi, kemoterapi, sistektomi ve kemoterapinin kombinasyonu ve radyoterapidir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli karsinom, mesane

GİRİŞ

Küçük hücreli karsinom (KHK) en sık akciğerde ortaya çıkar ve bütün akciğer malinitelerinin %25'ini oluşturur. Bununla birlikte, KHK toraks dışından da kaynaklanabilir. Primer toraks dışı KHK, farinks, larinks, özefagus, mide, ince bağırsak, tükürük bezleri, pankreas, deri, meme, serviks, vajina, böbrekler, ureterler, prostat ve mesaneyi içeren farklı organlarda bildirilmiştir¹. Mesanein KHK'si ender görülen bir tümördür. Akciğer kaynaklı KHK gibi mesanein KHK'si de biyolojik

olarak saldırgandır. Genellikle ileri evrede karşılaşılr ve invaziv ürotelyal (değişici epitel hücreli) kanserden daha hızlı ilerler². Primer akciğer dışı KHK, akciğer KHK'si ile benzer mikroskopik ve immünohistokimyasal özellikleri paylaşır. Bu hastalık hakkında halen bilgilerimiz sınırlıdır.

Beş hastalık bu serimizde mesanein küçük hücreli karsinomunun klinik ve patolojik özelliklerini ve hasta sağkalımına etkisini inceledik.

Dergiye Geliş Tarihi: 15.10.2005

Yayına Kabul Tarihi: 17.02.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

GEREÇ ve YÖNTEM

1996 ve 2004 yılları arasında mesanenin KHK'si saptanan toplam 5 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Her olgu için; yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, endoskopik olarak tespit edilmiş tümör yerleşimi, klinik evre, mevcut ise lenf nodu tutulumu, mevcutsa metastaz, tedavi, takip ve sonuç bilgileri kaydedildi. İlk başvuru şikayeti, 4 hastada makroskobik hematüri ve 1 hastada dizüri idi. Bütün hastalara rutin kan analizleri, akciğer grafisi ve intravenöz ürografi yapıldı. Bütün vakalara genel anestezi altında transüretral rezeksiyon yapıldı. Hastalarımızda lenf nodu tutulumu ve radyolojik değerlendirmede metastaz saptanmadı. Radikal sistektomi sonrasında, bütün hastalar adjuvan çoklu kemoterapi aldı (4 kür; Sisplatin 25 mg/m² x 3 gün ve etoposid 100 mg/m² x 3 gün). Hastalara radyoterapi uygulanmadı.

Radikal sistektomi ameliyatından sonra, hastalar takip periyodunda biyokimyasal analizler, akciğer grafisi ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Toplam sağkalım, teşhis zamanından ölüm zamanına veya son takip muayenesine kadar geçen süre olarak belirlendi.

BULGULAR

Hastaların teşhis anındaki ortalama yaşları 61,5 yıl (57-71) olup, 4'ü erkek ve 1'i bayan idi. Teşhis anında üç hasta T2N0M0 ve iki hasta T3bN0M0 evresinde olup hastaların hiçbirinde yüzeysel hastalık saptanmadı. Sistoskopi ile 3 hastada mesane sağ yan duvarda ve 2 hastada sol yan duvarda tümör görüldü. Bütün hastalara radikal sistektomi ameliyatı ve lenf nodu örneklemesi yapıldı. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca sağkalımı 13 ay idi. Teşhis anından itibaren 7-17 aylık (ort. 12.2 ay) takip periyodunda 4 hasta metastatik hastalık nedeniyle öldü.

Mikroskobik incelemede tümörler Dünya Sağlık Örgütü'nün küçük hücreli karsinom için ko-

nulan histolojik tanı kriterlerini yerine getirdi³. Özet olarak, tümörler azalmış sitoplazma, hiperkromatik boyanan, granüler yoğun kromatin ve kaybolmuş veya görülmeyen nükleolus ile yuvarlak-oval çekirdeğe sahip hücrelerden oluşan küçük hücrelerden oluşmakta idi (Resim 1 ve 2). Bütün tümörlerde mitotik aktivite artmıştı ve Azzopardi artefaktı gözlemlendi. İki hastada Değişici Epitel Hücreli karsinom ile kombine histolojik görünüm saptandı. Bütün olgularda nekroz görüldü.

TARTIŞMA

Mesanenin KHK'si biyolojik davranış, mikroskobik, yapısal ve immunohistokimyasal özellikleri açısından akciğerin KHK'sine benzer. Akciğer dışı KHK'ler ender olarak mesaneden kaynaklanır ve tüm mesane malinitelerinin %0.48-1'ini oluşturur⁴. Tanı genellikle hemotoksilen-eosin boyama ile konur. Elektron mikroskopunda, hücrelerde nörosekretuar tanecikler görülür⁵. Nöron spesifik enolaz (NSE), Chromogranin ve synaptophysin ile özel immunohistokimyasal boyama, KHK'nin lenforetiküler tümörler gibi benzer görünen tümörlerden ayırmak için değerlidir. Ayrıca, NSE'nin serum düzeylerinin izlenmesi, KHK'li hastaların sistemik kemoterapiye cevabını ölçmede ek bir fayda sağlayabilir⁶.

Mesanenin KHK'sinin histogenezi ve kökeni belirsizdir. Ancak, daha yaygın olan teoriye göre; tümör değişik kanser tiplerinin öncüsü kabul edilen multipotent kök hücrelerden köken alabilir. Bu kök hücreler normal ve metaplastik mesane mukozasında gösterilmiştir. Benzer farklılaşmamış hücreler değişik epitelin bazal hücre tabakasında da gösterilmiştir. Tümör hücreleri bazen nöroendokrin diferensiyasyon ile KHK'ye dönüşmektedir. Mesanenin KHK'sinin ürotelyal karsinom ile birlikte sık görülmesi (%50'den fazla), KHK'nin bir nöroendokrin öncü hücreden değil, bir ürotelyal kök hücreden köken alabileceğini göstermektedir⁷.

Tablo 1. Beş hastanın demografik özellikleri

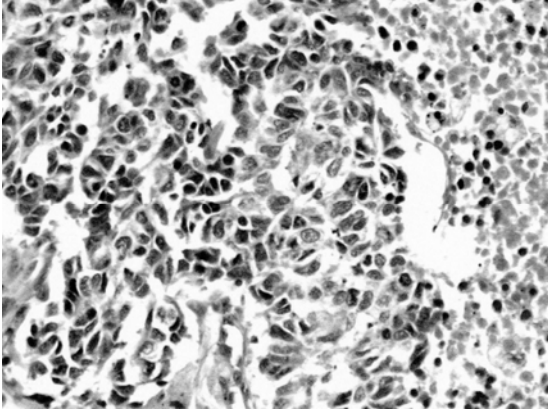
Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başvuru Semptomu	Evre	Tedavi	Takip Periyodu (Ay)	Takip Sonucu
1	57	E	Hematüri	T2N0M0	RS+KT	7	HBY
2	74	E	Hematüri	T3N0M0	RS+KT	11	Ö
3	68	E	Hematüri	T3N0M0	RS+KT	17	Ö
4	59	E	Hematüri	T2N0M0	RS+KT	12	Ö
5	63	K	Distüri	T2N0M0	RS+KT	13	Ö

RS: Radikal sistektomi; KT: Kemoterapi; HBY: Hastalık belirtisi yok; Ö: Hastalıktan ölüm

KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM (Small Cell Carcinoma)



Resim 1. Küçük hücrelerden ve geniş nekrotik alanlardan oluşan hücreden zengin neoplazm (Hematoxilen-Eosin x50)



Resim 2. Yüksek büyütmede atipik küçük hücrelerin kalıplaşmış görünümü. Alanın sağ tarafında nekroz görülmektedir (Hematoxilen-Eosin x200).

Bu serideki yaş ve cinsiyet dağılımı, klinik ve demografik bilgilerde olduğu gibi, konvansiyonel değişici epitel hücreli karsinom ve daha önceki yayınlarla uyumludur. Mesanenin konvansiyonel ürotelyal karsinomuyla benzer olarak, bu tümörlerde de belirgin bir erkek cinsiyet baskınlığı (bu seride E:K oranı 4:1) mevcuttur ve 50 ile 90 yaşları

arasında görülür. Hastalarımızın çoğu 60-70 yaşları arasında ve erkek idi. Diğer çalışmalarla benzer olarak, hastalarımızın çoğunluğu ileri evre hastalıkla başvurdu.

Hastalar genellikle, büyük polipoid, ülserleşmiş ve derin invaziv tümörlere bağlı olarak makroskobik hematüri ile başvururlar. Önceki yayınlarda olduğu gibi, bu çalışmada da makroskobik hematüri en sık semptomdu ve hastaların %80'inde gözlemlendi^{8,9}.

Ender olarak bu tümörlerin, ektopik hormon üretimi veya hiperkalsemi ile paraneoplastik sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir¹⁰. Hastalarımızın hiçbirinde paraneoplastik sendrom saptanmadı.

Yazarlar en az 3 yıl süreyle her 3 ayda, belirgin mukozal anormallik olmasa dahi rasgele biyopsilerle birlikte sistoskopi yapılmasını önermektedir⁷. Şüpheli mukozal lezyonlardan daima biyopsi alınmalı ve hastalık nüksü veya yeni primer malignite olasılığına yönelik olarak hematüri veya bölgesel ağrı gibi bulgular araştırılmalıdır. Histolojik tanıdan sonra, ileri hastalığı dışlamak için, bütün hastalara kemik sintigrafisi, göğüs ve abdominal bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Nörolojik bulgular var ise beyin metastazlarını göstermek için beyin tomografisi yapılmalıdır¹¹. Yükselen LDH, hastalık nüksünü tahmin etmede tümör belirteci olarak kullanılabilir. Aynı çerçevede, kötü farklılaşan nöroendokrin kanserler tipik olarak %80'den daha fazla MIB-1 proliferasyon endeksi (KI-67) göstermektedir².

Mesanenin KHK'si, değişici epitel hücreli kanserden farklı olarak, geniş tabanlı, genellikle ülserleşmiş ve 4-10 cm'lik intramural kitle olarak görülür. KHK, prostat kaynaklı ise teşhis zorluğu ortaya çıkabilir¹². Bu vakalarda, normal görünen mesane mukozasının negatif sistoskopik muayenesi yardımcı olabilir. İlerlemiş lezyonlarda, prostat kaynaklı tümör mesaneye yayılabilir ve tümörün kaynağını belirlemek mümkün olmayabilir¹³.

Yüksek grade'li değişici epitel hücreli kanserde tanı gücüğü olabilir, fakat daha fazla sitolojik pleomorfizm, anizonükleoz ve çıkıntılı çekirdekçik ile hücre grupları veya kümeleri değişici epitel hücreli karsinomu karakterize etmede yardımcıdır. Mesanede KHK başka bir organdan, özellikle akciğerden kaynaklanan metastazla karıştırılabilir. Kli-

nik olarak, akciğerin KHK'si ender olarak mesane-ye semptomatik metastaz yapar¹⁴⁻¹⁶.

Son yirmi yıldır, değişik prospektif randomize çalışmalarla bu hastalık için tedavi protokolleri yenilendi. Akciğerin KHK'si ile diğer KHK'lerin biyolojik olarak aynı kökenden olduğuna inanılmaktadır¹⁷. Mesane veya diğer organ KHK'si olan hastaların tedavi ve takibinde, akciğer KHK'si için tedavi seçenekleri ile ilişkili bu durum önemlidir. Akciğer KHK'si gibi mesane KHK'sinin de ilk tedavi seçeneği sistemik kemoterapi olup cerrahi rezeksiyon tek başına küratif değildir¹⁸. Klinik olarak tanı anında bir kanıt olmasa dahi metastazlar genellikle mevcuttur¹⁹⁻²¹. Trias ve arkadaşlarının serisinde, evre T2a-T3a hastalığı olan 4 hastaya yalnız radikal sistektomi yapılmış ve hastalar sırasıyla 1, 2, 5 ve 10'uncu aylarda ölmüşlerdir²². Lopez ve arkadaşları yalnız sistektomi yapılan 3 hasta bildirmişler ve bunlar 11, 13 ve 25'inci aylarda ölmüşlerdir²¹. Günümüzde en iyi hastaliksız sağkalım için primer tümörün tamamen rezeksiyonunu takiben adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Bazı merkezlerde, cerrahiye ek olarak (kemoterapi ile birlikte veya değil) radyoterapi denenmesine rağmen, diğer araştırmacıların meta-analizlerinde cerrahi (radikal sistektomi ve genişletilmiş lenfadenektomi veya transüretal rezeksiyon) ile saldırgan kombine kemoterapi standart tedavi seçeneğidir. Cerrahiye ek olarak kemoterapi uygulanmış 18 hastanın 13'ü 27 aylık ortalama sağkalım ile yayın anında sağ olarak bildirilmiştir^{23,24}. Grignon ve ark. radikal sistektomi ve adjuvan kemoterapi uyguladıkları 5 hastanın 34 aylık takip periyodunda sağ olduklarını ve sadece bir hastanın 36'ncı ayda rezidüel hastalığı olduğunu bildirdiler. Bu seride pür KHK'si olan hastalara adriamisin, etoposid ve sisplatin ve KHK ile birlikte değişici epitel hücreli kanseri olan hastalar da metotreksat, vinkristin, doksorubisin (adriamisin) ve siklofosfomid (MVAC) tedavisi uygulanmış¹⁹. Oesterling ve ark. sistoprostektomiden sonra MVAC tedavisi alan karışık tümörü olan 2 hasta bildirmişlerdir. Her iki hasta da cerrahi sonrası 12 ve 30'uncu aylarda hastaliksızdı²⁵. Cheng ve ark. pelvik lenf nodu metastazı bulunan ve radikal sistoprostektomi sonrasında MVAC ile tedavi edilen KHK'li bir hasta bildirdiler. Hasta tedaviden sonra dokuzuncu yılda hastaliksızdı¹⁷. Bununla birlikte hastaların çoğunun sonuçları kötüdür ve lokal tedavi genellikle yetersizdir. Biz de serimizdeki hastalara radikal sistek-

tomi sonrasında 3 günlük 4 kür halinde Sisplatin (25 mg/m²) ve Etoposid'den (100 mg/m²) oluşan adjuvan kemoterapi uyguladık.

Hastalığın seyri başvuru anındaki tümör evresi ile ilişkilidir. Trias ve arkadaşlarının bildirdiği bir seride ortalama hasta sağkalımı bir yılın altında ve 5 yıllık veya daha fazla sağkalım belirsiz idi. Hastaların yarısından fazlasının başlangıçta lenf nodu, karaciğer ve kemik metastazı vardı²². Holmang ve arkadaşlarının yayınladığı 22 hastalık bir seride lokalize hastalığı (pT2-4N₀M₀) olan, tümör rezeksiyonu yapılmış 5/18 hastanın (%23) 6 yıl ve üzerinde uzun dönem hastaliksız sağkalımları mevcut idi²⁰.

Bu ender görülen tümörün hızlı ve doğru tanısı, kemik ve karaciğer metastazına eğilimi ile ilerlemiş değişici epitel hücreli kanserden daha kötü hastalık seyri nedeniyle önemlidir. Organ sınırlı KHK, metastatik hastalığa göre biraz daha iyi sağkalıma sahiptir. Bu hastaların çok az bir kısmında (%19) organ sınırlı hastalık mevcuttur. Bir çalışmada, hastaların %80'inin (8/10 hasta) mesane sınırlı tümörü olup, teşhis anında ekstrapelvik hastalığı olmayan bütün vakaların 5 yıllık tüm sağkalım oranı %8 olarak hesaplanmıştır⁴. Uzun süreli hastaliksız sağkalımların çoğunluğu başlangıçta sınırlı hastalığa (pelvis dışı yayılım yok) sahip ve kombine tedavi modalitesi ile tedavi edilmiştir. Organ sınırlı tümörler (T1 ve T2) ve metastatik hastalığı olanlar (T3 ve T4) için 1 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranları sırasıyla %58 ve % 25'dir. Sved ve ark. bütün yayınlanan mesane KHK'li hastaları topladılar ve farklı tedavi şemalarının izlendiği 123 hastalık bu seride sistektomi ile kemoterapi kombine edilen 18 hastada ortalama sağkalımın 27 ay olduğunu bildirdiler². Saldırgan davranışına rağmen mesane KHK'sinin, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonuna iyi cevap verdiği bilinmektedir. Lenf nodu metastazı olanlarda kemoterapinin bazı formları, özellikle metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin, remisyon sağlamada başarılıdır. İlerlemiş tümörü olan hastalar için ne cerrahi rezeksiyonun ne de radyoterapinin bir etkinliği vardı.

Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanılmasıyla, uzun dönem sağkalımla ilgili değişik yayınlar olmasına rağmen, mesane KHK tedavisinde tek başına radyoterapinin sonuçları kötüdür.

Aynı zamanda, sadece TUR ile ilgili sonuçlar da beklendiği üzere kötüdür^{8,12,22}.

SONUÇ

Mesaneinin primer KHK'si, yüksek sistemik metastaz insidansı ile klinik olarak saldırgan davranışla karakterize ender bir antitedir. Tedavide radikal sistektomi ile birlikte kemoterapi kombinasyonuna rağmen sağkalım oranları yüz güldürücü değildir. Sağkalımdaki iyileşme, tanıda kullanılacak yeni moleküler belirleyicilerin bulunmasına ve yeni tedavi modelilerine bağlıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Dahm P, Gschwend JE:** Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: A review. *Eur Urol*; 44: 672-681, 2003.
- 2- **Sved P, Gomez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS:** Small cell carcinoma of the bladder. *BJU*; 94: 12-17, 2004.
- 3- **Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhen IA:** WHO histologic typing of urinary bladder tumors. Berlin: Springer, 1999
- 4- **Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L:** Small cell carcinoma of the bladder. *Cancer*; 86: 2346-2352, 1999.
- 5- **Ali SZ, Reuter VE, Zakowski M:** Small cell neuroendocrine carcinoma of the bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer*; 79: 356-361, 1997.
- 6- **Iczkowski KA, Shanks JH, Allsbrook WC, Lopez-Beltran A, Pantazis CG, Collins TR, Wetherington WR & Bostwick DG:** 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 γ -enolase expression. *Histopathology*; 35: 150, 1999.
- 7- **Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, Kuzel TM, Papavero V, Tretiakova M, Nigro K, Koch MO, Eble JN:** Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 101: 957-62, 2004.
- 8- **Matsui Y, Fujikawa K, Iwamura H, Oka H, Fukuzawa S and Takeuchi H:** Durable control of small cell carcinoma of the urinary bladder by gemcitabine and paclitaxel. *Int J Urol*; 9: 122, 2002.
- 9- **Kanat O, Evrensel T, Adim SB, Yavascaoglu I, Kurt E, Demiray M, Gonullu G, Manavoglu O:** Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study of five cases. *Tumor*. 89: 328-30, 2003.
- 10- **Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS:** Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*. 46: 617-30, 1995.
- 11- **Kim JC:** CT features of bladder small cell carcinoma. *Clin Imaging*. 28: 201-5, 2004.
- 12- **Oblon DJ, Parsons JT, Zander DS, Wajzman Z:** Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer*. 15; 71: 2581-4, 1993.
- 13- **Dalpiaz O, al Rabi N, Galfano A, Martignoni G, Ficarra V, Artibani W:** Small cell carcinoma of the bladder: A case report and a literature review. *Arch Esp Urol*. 56: 197-202, 2003.
- 14- **Munoz VD, Garcia-Miralles GR, Amengual AI, Benjam GJM:** Small cell carcinoma of the bladder. Report of a new case and review of the literature. *Actas Urol Esp*. 26: 811-5, 2002.
- 15- **Herrera PJ, Barragan CJM, Galan VJJ, Hoyos FC, Pierna MJ, Isusquiza GI:** Oat cell carcinoma of the bladder. *Actas Urol Esp*. 26: 290-2, 2002.
- 16- **Yamaguchi T, Imamura Y, Shimamoto T, Kawada T, Nakayama K, Tokunaga S, Yasuda M:** Small cell carcinoma of the bladder. Two cases diagnosed by urinary cytology. *Acta Cytol*. 44: 403-9, 2000.
- 17- **Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS:** Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology*. 39: 504-7, 1992.
- 18- **Yu DS, Chang SY, Wang J, Yang TH, Cheng CL, Lee SS, Ma CM:** Small cell carcinoma of the urinary tract. *Br J Urol*. 66: 590-5, 1990.
- 19- **Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Shum DT, Ordonez NG, Logothetis CJ, Johnson DE, Mackay B:** Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer*. 69: 527-36, 1992.
- 20- **Holmang S, Borghede G, Johansson SL:** Primary small cell carcinoma of the bladder. A report of 25 cases. *J Urol* 153: 1820-1822, 1995.
- 21- **Lopez JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD:** Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br J Urol*. 73: 43-9, 1994.
- 22- **Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, Villavicencio H, Garcia Del Muro X:** Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol*; 39: 85-90, 2001.
- 23- **Bastus R, Caballero JM, Gonzalez G, Borrat P, Casalots J, Gomez de Segura G, Marti LI, Ristol J, Cirera L:** Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: Results in five cases. *Eur Urol*; 35: 323-6, 1999.
- 24- **Mackey JR, Heather-Jane AU, Hugh J, Venner P:** Genitourinary small cell carcinoma: Determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol*; 159: 1624-1629, 1998.
- 25- **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*. 65: 1928-36, 1990.