Carcinoma vesical de pequenas células

Small cell carcinoma of the bladder

Luis Alberto Schlittler[1], Rodrigo Ughini Villaroel[1], Viviane Weiller Dallagasperina[2], Ricardo André Possa[3], Nícolas Silva Lazaretti[1]

RESUMO

O carcinoma neuroendócrino de pequenas células usualmente tem como sítio primário o pulmão e a sua origem na bexiga é rara. O diagnóstico dos tumores localizados na bexiga é realizado pela biópsia através da cistoscopia ou biópsia transuretral, com posterior análise histológica e imunohistoquímica. O prognóstico é sombrio, com sobrevida média de 8% em 5 anos. O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de carcinoma de pequenas células com sítio primário na bexiga em paciente do sexo feminino.

UNITERMOS: Neoplasia Vesical, Carcinoma, Carcinoma de Pequenas Células.

ABSTRACT

The small cell neuroendocrine carcinoma usually has as a primary site the lung, and its origin in the bladder is rare. The diagnosis of tumors in bladder is made through biopsy by cystoscopy or transurethral biopsy with subsequent histological and immunohistochemical analyses. The prognosis is bleak, with mean survival of 8% in 5 years. Here we report a case of small cell carcinoma with primary site in the bladder in a female patient.

KEYWORDS: *Bladder Neoplasms, Carcinoma, Small Cell.*

INTRODUÇÃO

O carcinoma de pequenas células (CPC) também pode ser denominado como carcinoma indiferenciado, carcinoma anaplásico de pequenas células, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e carcinoma "oat cell" (11).

Foi descrito pela primeira vez por Koss em 1975 (3). Desde então, aproximadamente 300 casos de CPCB foram publicados na literatura (4).

O CPC de bexiga (CPCB) representa 0,35% a 0,70% de todos os tumores de bexiga. A relação de incidência entre homens e mulheres encontra-se entre 2:1 e 5:1 em diferente estudos (4). Geralmente acomete pacientes entre 60 e 80 anos, com média de 65 anos (5).

O carcinoma de pequenas células tem como localização mais comum o pulmão, entretanto pode localizar-se na pele, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, traqueia, timo, glândulas parótida e salivares, trato gastrointestinal e geniturinário (4, 6), sendo a próstata e a bexiga os sítios extrapulmonares mais frequentes (7). O carcinoma de pequenas células de bexiga é similar na análise histológica e imunohistoquímica ao carcinoma de pequenas células do pulmão (11), sendo um tumor altamente agressivo, devido à grande capacidade de disseminação à distância (6).

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 70 anos, com queixa principal de hematúria macroscópica. Na história mórbida pregressa, apresentava hipertensão arterial sistêmica, negava tabagismo ou etilismo.

Para elucidação diagnóstica, foi submetida a alguns exames complementares, entre eles urografia excretora demonstrou hidronefrose à direita, com obstrução de ureter distal. Na ecografia de vias urinarias evidenciou-se lesão polipoide no trígono vesical (Figura 1) e na tomografia de abdômen, a lesão foi visualizada na parede posterior da bexiga, medindo 3 cm no seu maior diâmetro (Figura 2).

A paciente foi submetida à ressecção transuretral (RTU) do tumor. Após análise histológica do espécime cirúrgico, foi diagnosticado carcinoma pouco diferenciado, com invasão da musculatura linfática. Após RTU foi proposta nova tomografia de abdômen total, que mostrou lesão expansiva

[1] Oncologista Clínico do Hospital da Cidade de Passo Fundo/RS.
[2] Médica residente do serviço de medicina interna do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.
[3] Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

016-530_Carcinoma vesical.pmd 449 21/12/2010, 13:43

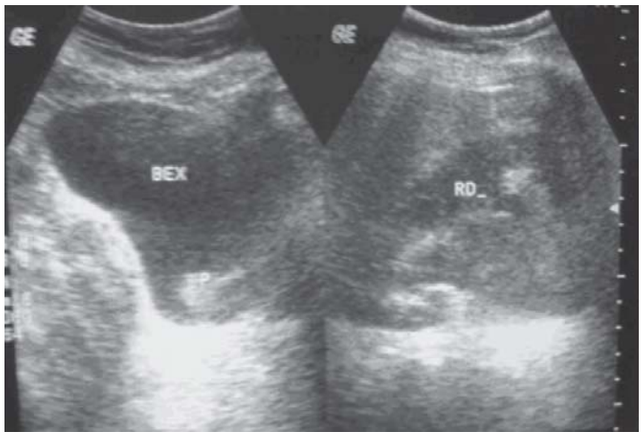


FIGURA 1 – Ecografia de vias urinárias evidenciando lesão polipoide no trígono vesical.

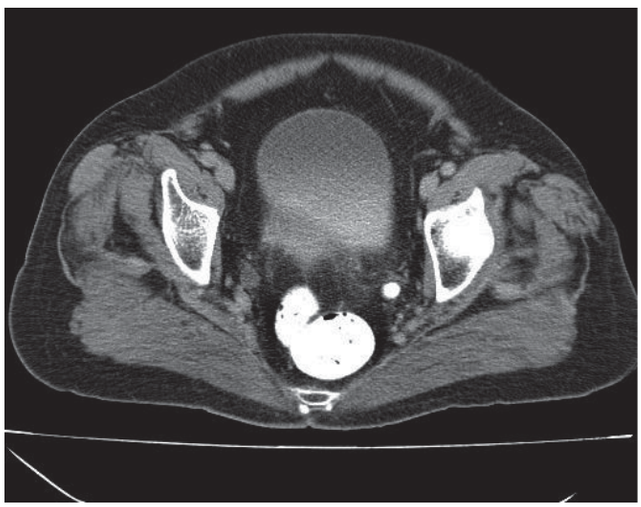


FIGURA 2 – Tomografia de abdômen total evidenciando lesão na parede posterior da bexiga.

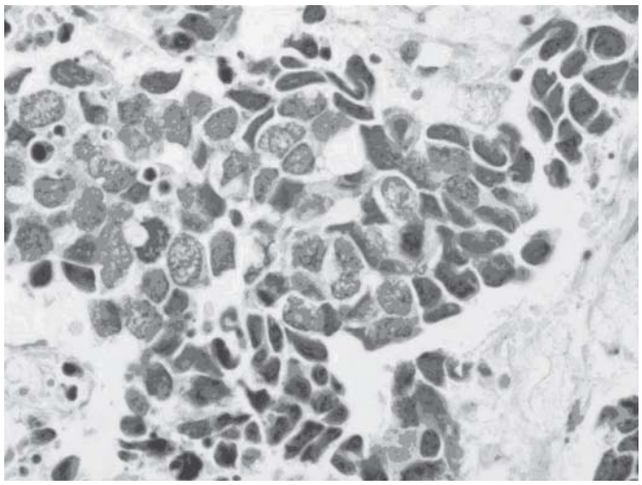


FIGURA 3 – Microfotografia mostrando celulas neoplásicas com citoplasma escasso, núcleos hipercromáticos e múltiplas mitoses. HE 400X.

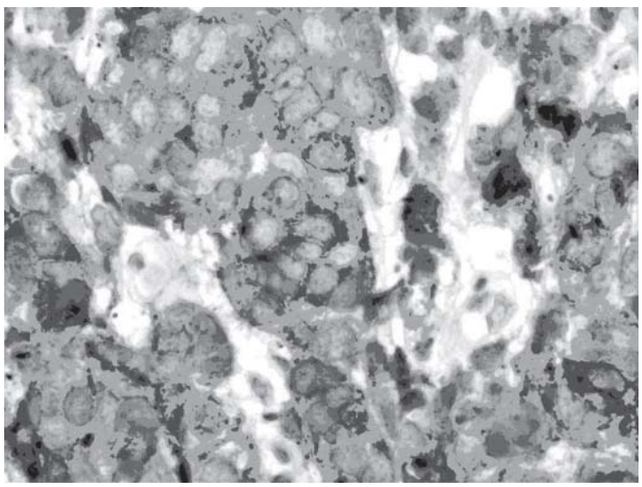


FIGURA 4 – Imuno-histoquímica mostrando positividade citoplasmática para snaptofisina. 400X.

heterogênea no trígono vesical à direita da linha média, com invasão do ureter e hidronefrose à direita.

A análise imuno-histoquimica mostrou que as células neoplásicas exibiram positividade com os anticorpos antisinoptofisina (clone 27g12), anti-homogranima (clone LK2h10) e anti CK20 (focal) (Figuras 3 e 4). Não houve positividade com os anticorpos antiCK7 (clone OVTL12/30), anti Ca125 t (clone OC125), antiPSA (clone ERPR8) e anti TTF1(clone SPT24); a partir dessa análise, o diagnostico final foi de carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado.

Frente a esse diagnóstico, optou-se por quimioterapia adjuvante com leptopotide 25% e radioterapia da pelve com 65 Gy, 35 frações fótons 10Mv.

A paciente apresentou metástase hepática no seguimento e veio a falecer 9 meses após o diagnóstico.

DISCUSSÃO

O tabagismo está presente em 65% dos pacientes, sendo um dos seus potenciais agentes etiológicos, porém a causa primária de CPCB ainda é desconhecida (4). No presente caso, a paciente não era tabagista, entretanto encontrava-se na faixa etária de maior incidência do tumor.

Alguns autores sustentam a teoria neuroendócrina na qual células tipo Kulschizky seriam as precursoras do tumor, tal qual aparece no tubo digestivo (8). Outros defendem que uma metaplasia de outros tumores de alto grau (essa teoria explicaria os tumores que são acompanhados de outros padrões celulares) origina o carcinoma. A teoria mais aceita é a das células multipotentes do trato urinário (4, 8),

016-530_Carcinoma vesical.pmd 450 21/12/2010, 13:43

a qual explicaria a existência dos tumores mistos e também a heterogeneidade na análise imuno-histoquímica, que é padrão dos carcinomas de pequenas células (1, 4, 6).

Em 23% a 75% dos casos, os CPCB associam-se a outros tumores (6). Aproximadamente 40% desses tumores são tumores mistos contendo mais comumente associação com carcinoma de células transicionais, seguido por adenocarcinoma e carcinoma espinocelular (14).

Na microscopia óptica, os CPCBs apresentam células de pequeno tamanho e núcleos hipercromáticos com citoplasma escasso, alto grau mitótico e necrose tumoral (1, 4, 6). O estudo imuno-histoquímico demonstra positividade para marcadores epiteliais e neuronais, nomeadamente citoqueratinas CAM 5.2, NSE (enolase neuronal específica), cromogranina e LCA (antígeno comum do leucócito) (10). A maioria expressa diferenciação neuroendócrina, sendo a NSE um achado consistente, embora não seja um critério diagnóstico (10).

Frequentemente é associado com alterações genéticas, dentre elas: deleção do braço curto do cromossomo 10q, 4q, 5q e 13q e ganho no cromossomo 8q, 5p, 6p e 20q (1, 6).

Clinicamente apresenta-se com hematúria importante, acompanhada de dor, disúria, sintomas irritativos, alterações do trânsito intestinal e edema dos membros inferiores. Mais raramente, as síndromes paraneoplásicas podem constituir a forma de apresentação, incluindo síndrome de Cushing (resultante da secreção inapropriada de ACTH), a neuropatia sensitiva e hipercalcemia (4, 10).

A maioria das *metástases* ocorre em ordem decrescente para: linfonodos distantes, fígado, osso, pulmão, cérebro, glândulas adrenais, baço e cavidade abdominal (11).

O diagnóstico de CPCB é feito pelas *cistoscopia*, biópsia transuretral, análise histológica e imuno-histoquímica (4).

O prognóstico do CPCB é pobre, a taxa de sobrevida em 5 anos é de apenas 8%, com sobrevida média de 9,8 meses (4), pois a maioria dos tumores apresentam micrometástases ao diagnóstico (6). Somente a quimioterapia baseada em cisplatina demonstrou aumentar a sobrevida (1). Devido à raridade do tumor, não existem dados suficientes para indicar o melhor esquema terapêutico.

A doença confinada à pelve é ocasionalmente curável por ressecção transuretral (RTU), cistectomia radical ou parcial (11). Lohrisch et al. (12) apresentaram resultados mais favoráveis, com 70% de sobrevida aos 2 anos e 44% aos 5 anos, com terapia tripla (RTU seguida de quimioterapia e radioterapia adjuvantes). No presente caso, a paciente foi submetida à RTU, seguida de quimioterapia e radioterapia, entretanto houve disseminação tumoral e veio a falecer 9 meses após o diagnóstico.

Choong et al. (5) recomendaram cistectomia radical em todos os pacientes, seguido de quimioterapia baseada em platina nas doenças metastáticas. Grignon et al. (13), na sua série de casos que varia em função da histologia tumoral, sugere cirurgia agressiva em combinação com quimioterapia adjuvante multidroga: metrotrexane, vinblastina, doxorrubicina e cisplatina para tumores mistos e doxorrubicina, cisplatina e etopoxido para tumores puramente de pequenas células. Abbas et al. (11) afirmam que a melhor resposta foi alcançada quando o tumor primário foi ressecado e o paciente submetido à quimioterapia neoadjuvante com várias drogas.

Os CPCBs são pouco sensíveis à radioterapia. No entanto, quando usada em combinação com quimioterapia multidrogas e/ou cirurgia, aumentou a sobrevida dos pacientes. Além disso, é uma opção no tratamento paliativo em doentes sem indicações cirúrgicas (14).

COMENTÁRIOS FINAIS

Os carcinomas de pequenas células da bexiga têm um prognóstico bastante reservado, apesar do tratamento adequado, devido ao seu estágio avançado no diagnóstico. Por ser um tumor raro, ainda não existem consensos terapêuticos para o seu tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sved, P, Gomez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. BJU Int. 2004; 94:1217.
2. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. J Urol. 1995; 153(6):1820-1822.
3. Ageli A, Arora A, Kodali S, Kalavar M. Pure Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2008; 6(5):3804.
4. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo clinic experience. Cancer. 2005; 103:1172-1178.
5. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosrcretory granulesin small invasive carcinoma o the urinary bladder. Cancer. 1981; 47:724-730.
6. Backhaus MR, Zaragoza JAQ, Martí JLP, Alacreu JMA, Sempere FJV, Cruz JFJ. Carcinoma vesical de células pequenas em um varón joven. Presentación de um caso y revision de la literatura. Actas Urol Esp. 2006; 30[3]:326-330.
7. López JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. Br J Urol. 1994; 73:43-49.
8. Ripa L, Delpon E, Fernández J, Cordoba A, Monzon FJ, Ruiz de Azua Y. Carcinoma de células pequeñas de vejiga. Aportación de un nuevo caso. Actas Urol Esp. 1997; 21:495-500.
9. Weiss MA. Small cell carcinoma of the urinary tract. Important prognostic and therapeutic implications. Arch Path Lab Med. 1993; 117:237.
10. Trias I, Algaba F, Condom E, Español I, Seguí J, Orsola I, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Eur Urol. 2001; 39:85-90.
11. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. Urology. 1995; 46:617-630.
12. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. Cancer. 1999; 86(11):2346-2352.

016-530_Carcinoma vesical.pmd 451 21/12/2010, 13:43

13. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Shum DT, Ordóñez NG, Logothetis CJ et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. Cancer. 1992; 69:527-536.
14. Cheng DLW, Unger P, Forscher CA, Fine EM. Successful teatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy. J Urol. 1995; 153:417-419.

✉ Endereço para correspondência:
Viviane Weiller Dallagasperina
Av. Aspirante Jenner 987
99074-360 – Passo Fundo, RS – Brasil
vividallagasperina@hotmail.com

Recebido: 10/11/2009 – Aprovado: 18/3/2010

016-530_Carcinoma vesical.pmd 452 21/12/2010, 13:43