



Carcinoma de pequenas células primário de bexiga: relato de um caso clínico

Miriam Aitken Koschorke (1), Maria Cristina Dornas (2), Ronaldo Damião (1,3)

(1) Membro Titular da SBU, Serviço de urologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ), Rio de Janeiro, Brasil; (2) Médica Urologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Rio de Janeiro, Brasil; (3) Professor Titular Urologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Rio de Janeiro, Brasil

» Resumo

Paciente feminino, 69 anos, com carcinoma de pequenas células primário de bexiga, apresentando infecção do trato urinário baixo e retenção urinária ao diagnóstico. Encontrava-se já com doença localmente avançada (T4aN1M0). Realizou quimioterapia neoadjuvante, mas apresentou efeitos adversos graves e resposta oncológica insatisfatória, sendo necessária a interrupção do tratamento já após segundo ciclo. O carcinoma de pequenas células é raro, agressivo e ainda pouco conhecido 95% dos casos são diagnosticados em estágios avançados. Geralmente se manifesta com hematúria e disúria e, mais raramente, com retenção urinária aguda. É também mais comum em homens (3: 1), fazendo da nossa paciente um caso de exceção.

Palavras chaves:

Carcinoma de bexiga, carcinoma de pequenas células, hematúria, oat cell tumor.

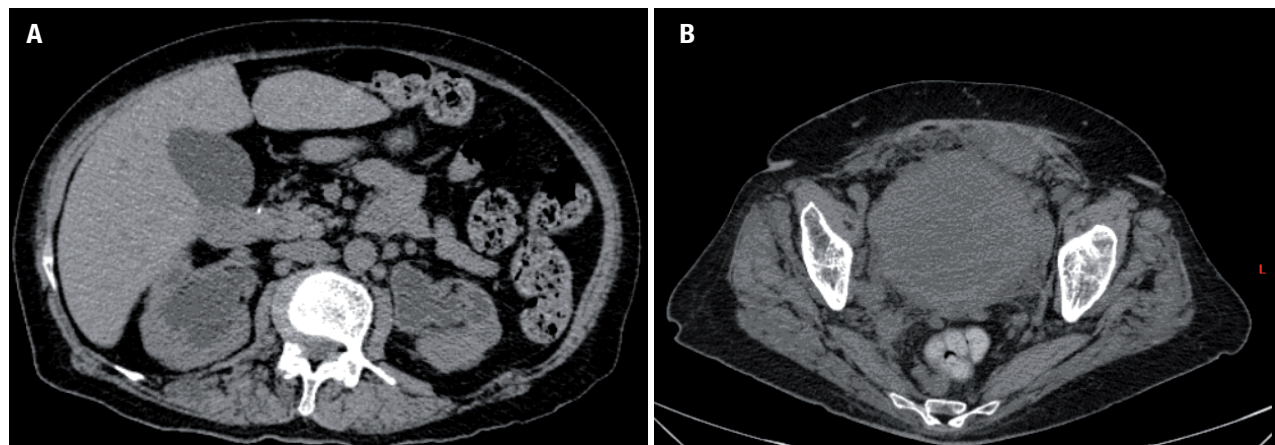
INTRODUÇÃO

Paciente GPM, feminino, 69 anos, hipertensa controlada, ex-tabagista de cinco maços / ano, com história de pan-histerectomia há 29 anos por câncer de colo uterino. Em dez / 2012 iniciou quadro de infecção do trato urinário (ITU) acompanhada de retenção urinária, sendo levada em janeiro / 2013 para o nosso serviço de urologia, onde foi tratada e investigada. A tomografia computadorizada mostrava hidronefrose bilateral importante e grande lesão vesical heterogênea com invasão da parede vaginal anterior (Figura-1).

Encontrava-se em bom estado geral, ECOG-PS I e com exames laboratoriais sem sinais de anemia ou insuficiência renal. Apresentava massa palpável e dolorosa em hipogástrio. Exame ginecológico mostrava prolapso da cúpula vaginal com lesão

Figura 1

a) Tomografia computadorizada no momento do diagnóstico evidenciando hidronefrose bilateral. b) Tomografia computadorizada evidenciando massa vesical infiltrante.



esbranquiçada endurecida de aproximadamente dois centímetros na parede vaginal anterior exteriorizada pela distopia. Toque vaginal endurecido, sem massas individualizáveis. Toque retal livre de lesão tumoral.

A ressecção transuretral de bexiga foi apenas diagnóstica, devido à presença de grande tumoração de aspecto vegeto-infiltrativo com áreas de necrose tumoral ocupando grande parte da bexiga. O histopatológico foi compatível com

carcinoma de pequenas células pouco diferenciado com invasão da camada muscular, sendo o mesmo também evidenciado na biópsia da lesão vaginal.

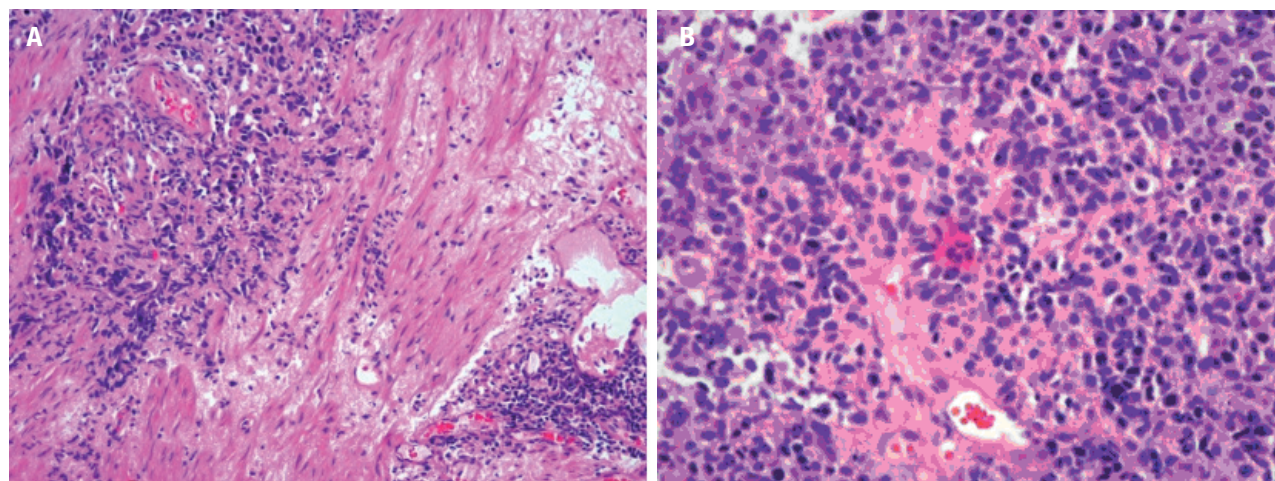
Estadiamento final: T4aN1M0 (Figura-2)

Durante a internação, teve apenas dois episódios auto-limitados de hematúria leve, sem antecedentes anteriores.

Foi encaminhada ao tratamento quimioterápico ambulatorial neoadjuvante com cisplatina e etoposide (programados

Figura 2

a) Lâmina histopatológica evidenciando invasão da camada muscular da bexiga pelo tumor de pequenas células. Coloração HE (x20). b) Lâmina histopatológica evidenciando as células tumorais características de tumor de pequenas células. Coloração HE (x40).



quatro ciclos a intervalos de 21 dias), com início um mês após a descoberta diagnóstica. No entanto, não obteve a resposta oncológica esperada. Foi necessário interná-la duas vezes devido à neutropenia febril. A última hospitalização três meses após o diagnóstico foi acompanhada de ITU complicada e insuficiência renal. A tomografia computadorizada mostrava piora da hidronefrose e ar no interior da bexiga e sistema pielocalicial esquerdo (Figura-3), com avanço locorregional da doença, apesar de não ter metástase à distância.

Optou-se pela nefrostomia bilateral como medida paliativa e interrupção da quimioterapia, aguardando-se pela melhora clínica.

DISCUSSÃO

O carcinoma de pequenas células do trato genito-urinário é raro, ocorrendo mais frequentemente na bexiga e próstata (1). Histopatologicamente é indistinguível do carcinoma de pequenas células pulmonar (oat cell). No pulmão, é responsável por até um terço dos casos de câncer (2, 3). Na bexiga, no entanto, corresponde a apenas 0.35% - 1.8% das neoplasias primárias (4). Geralmente é diagnosticado em estágios avançado da doença ($\geq T2$) (5) devido a seu comportamento agressivo com metastatização precoce (4).

Em 1981, Cramer et al. descreveu o primeiro caso. Desde então, menos de mil casos foram diagnosticados e publicados até o momento. Devido a sua raridade e agressividade, pouco ainda se sabe sobre esta morbidade (5).

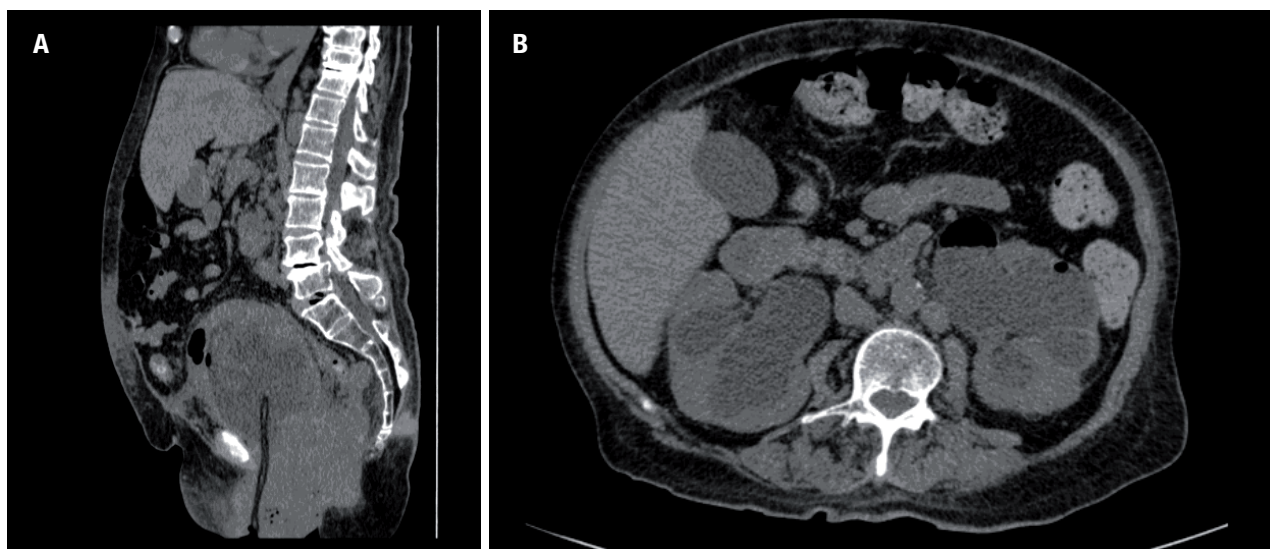
Ocorre mais frequente em homens brancos (74% - 97%) (2), podendo chegar a uma relação de 3: 1 e está presente principalmente na 6ª - 7ª década de vida (média: 66 anos) (1, 5). Muitos casos têm história progressiva de tabagismo (74% - 97%) (4).

A patogênese do carcinoma de pequenas células de bexiga ainda é incerta, prevalecendo algumas hipóteses. Sabe-se que muitas das vezes, o carcinoma de pequenas células está presente em lesões vesicais mistas, apresentando tipos histológicos diferentes no mesmo tumor. Uma hipótese bem aceita, que inclusive tenta explicar o aparecimento de diferentes linhagens celulares na mesma lesão, trabalha com a idéia de uma origem celular comum no carcinoma vesical, a partir de células-tronco multipotentes (4).

Entre as manifestações clínicas, a hematuria aparece como sinal mais frequente em 63 - 88% dos casos, sendo seguida pela disúria (12%) (6). Retenção urinária, dor abdominal, ITU de repetição e perda de peso são mais raros. A síndrome paraneoplásica também é rara, podendo levar a hipercalcemia, hipofosfatemia, aumento do ACTH e síndrome de Cushing (3-5).

Figura 3

a) Tomografia computadorizada (corte sagital), três meses após o diagnóstico evidenciando piora do padrão tomográfico, com invasão locorregional de assoalho pélvico e reto. b) Tomografia computadorizada evidenciando piora da hidronefrose bilateral e ar no sistema coletor.



O diagnóstico sempre é feito mediante a ressecção transuretral de bexiga. Geralmente se apresenta como lesão sólida, podendo ter aspecto polipóide, séssil ou ulcerado (5). Mais de 95% dos pacientes têm invasão da camada muscular ao diagnóstico (4). A disseminação metastática ocorre primeiramente para linfonodos regionais e pélvicos (26.8% - 53%), seguido pelo fígado (23.8% - 47%), ossos (23.8% - 33%), cérebro (7.9% - 16%) e pulmão (9.5% - 13%).

Para o estadiamento deve ser realizada a tomografia helicoidal multislice investigando-se o acometimento secundário dos sítios mais frequentes de metástase. A disseminação metastática, principalmente a partir do carcinoma pulmonar ou gastrointestinal de pequenas células para o trato genito-urinário, também deve ser sempre excluída na investigação de diagnósticos diferenciais (1).

O estabelecimento de diretrizes terapêuticas ainda enfrenta dificuldade, uma vez que a raridade e curta sobrevida, somadas às particularidades dos pacientes (idade, comorbidades), dificultam a análise comparativa dos resultados publicados (6).

Apesar de algumas controvérsias, muitos estudos advoam um tratamento de acordo com o estadiamento e estado geral do paciente.

Para Nabil Ismaili, pacientes com doença localizada ou com acometimento locorregional (T1-T4aNOMO) teriam doença ressecável. Esses casos seriam beneficiados com o tratamento cirúrgico associado à quimioterapia neoadjuvante, podendo, posteriormente, ainda ser acompanhados de quimioterapia e / ou radioterapia adjuvante. Já pacientes com doença metastática (T4bN + M +) teriam doença irressecável, apenas se beneficiando de quimioterapia sistêmica (2).

Já para Koay EJ. et al., há a tendência a se indicar cirurgias mais agressivas para pacientes com doença local e locorregional. No trabalho dele, no entanto, não houve diferença estatística quando a ressecção transuretral de bexiga associada a radio e quimioterapia era comparada à cistectomia radical associada à quimioterapia, sugerindo o tratamento trimodal. Menos invasivo e com resultados semelhantes à cistectomia radical, seria a conduta preferencial (6). Imamura M.

et al. também acredita que a terapia multidisciplinar levaria ao aumento da sobrevida (7, 8).

Importante é não indicar a cirurgia como monoterapia. Comparando-se a monoterapia cirúrgica à quimioterápica, observou-se uma sobrevida menor entre os paciente somente operados, com resultados de 36% e 78%, respectivamente (2).

Sabe-se que entre as diferentes modalidades terapêuticas, a quimioterapia tem recebido destaque pela sua importância no tratamento do carcinoma de pequenas células de bexiga pelo tumor ser altamente quimiossensível (2, 5). Em uma grande série de casos, verificou-se que a cisplatina é o único quimioterápico com valor preditor positivo sobre o aumento da sobrevida (2, 6).

Mostrou-se que no tratamento adjuvante, a quimioterapia levou a um aumento da sobrevida em todos os estágios da doença, devendo por isso sempre ser incluída no tratamento. Já a radioterapia só apresentou aumento expressivo da sobrevida quando a doença tinha acometimento regional. Nos estágios de doença localizada e com metástases à distância não houve ganho relevante (5).

Infelizmente até hoje o carcinoma de pequenas células de bexiga apresenta prognóstico reservado. Em relação à sobrevida observamos publicações com números muito variados. Alguns trabalhos têm mostrado resultados animadores, com casos de cura após radioterapia isolada ou associado à cistectomia em pacientes com doença apenas localmente avançada (4). Há ainda uma publicação mostrando um caso livre de doença por > 8 anos que tinha inicialmente doença metastática e foi submetido à cistectomia associado à quimioterapia neoadjuvante (6). O prognóstico parece estar principalmente ligado ao estadiamento clínico e emprego terapêutico adequado e precoce (2, 6). Salvo alguns casos com bons resultados, ainda são necessários investigações futuras para melhorar a sobrevida dos pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Carcinoma de pequenas células do tracto genito-urinário, Nuno Tomada, J. Gomes, M. Mendes, C. Lobato, J.Silva, P. Vendeira, et al; Acta Urológica Portuguesa 2001, 18:43-47.
2. Holmäng S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. J Urol. 1995;153:1820-2.
3. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. Cancer. 2004;101:957-62.
4. Ismaili N. A rare bladder cancer--small cell carcinoma: review and update. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:75.
5. Wang X, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Cheng L. Small cell carcinoma of the urinary bladder--histogenesis, genetics, diagnosis, biomarkers, treatment, and prognosis. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007;15:8-18.
6. Imamura M, Mizutani Y, Yamada H, Matsuda T, Terachi T, Okada Y, et al. [Two cases of small cell carcinoma of the urinary bladder]. Hinyokika Kyo. 1996;42:595-9.
7. Cuesta Alcalá JA, Ripa Saldías L, Aldave Villanueva J, Pascual Piédrola I, Solchaga Martínez A, Ponz González M, et al. [Neuroendocrine small cell carcinoma of the bladder. Review of the literature and report of a case]. Arch Esp Urol. 2002;55:452-6.
8. Koay EJ, Teh BS, Paulino AC, Butler EB. Treatment trends and outcomes of small-cell carcinoma of the bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83:64-70.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Miriam Aitken Koschorke, MD.
Hospital Universitário Pedro Ernesto
Boulevard 28 de setembro, Nº 77 - 5º andar
Vila Isabel - Rio de Janeiro
CEP: 20551-030
Telefone: + 21 2868-8122 / 8123
E-mail: miriamkosch@oi.com.br /
miriamkoschorke@gmail.com