

Carcinoma de pequenas células do tracto genito-urinário

Nuno Tomada, J. Gomes, M. Mendes, C. Lobato, J. Silva, P. Vendeira,
F. Pina, G. Carvalho, C. Souto Moura*, M. Reis

Serviços de Urologia e de Anatomia Patológica* do Hospital de S. João, Porto, Portugal

Resumo

O carcinoma de pequenas células do tracto genito-urinário é um tumor raro e de prognóstico ominoso, com sobrevida média muito curta (apenas 10,5 meses). A sua raridade e agressividade natural têm impedido a realização de estudos prospectivos que indiquem a melhor opção terapêutica. No entanto, alguns trabalhos sugerem que a cirurgia radical e a quimioterapia adjuvante baseada em Cisplatino estão correlacionadas com uma discreta melhoria da sobrevida.

Os autores descrevem os únicos casos, na casuística da Oncologia Urológica deste hospital, de carcinoma de pequenas células, um vesical e dois prostáticos, cujos estudos imunohistoquímicos demonstraram positividade focal das células neoplásicas para citoqueratinas e ausência de reactividade para cromogranina, LCA, NSE e PSA, e cuja história natural vem confirmar o seu reconhecido estatuto de tumores de progressão rápida e fatalidade quase sistemática.

Os autores efectuam uma revisão da literatura acerca dos tumores de pequenas células da bexiga e da próstata descritos até à data, reforçando a ideia da necessidade de protocolos terapêuticos agressivos devido ao estadio avançado à data do diagnóstico, na grande maioria dos casos.

Introdução

Os carcinomas de pequenas células (CPC) são na sua maioria de origem pulmonar, onde representam até 25% das neoplasias primárias[1]. Mais raramente, são diagnosticados noutras localizações, nomeadamente no tracto gastrointestinal, cabeça e pescoço, tracto genito-urinário, mama e pele (por ordem decrescente de frequência)[2,3]. A bexiga e a próstata são os órgãos mais frequentemente envolvidos no tracto genito-urinário. Wenk e al.[4], em 1977, fizeram a primeira descrição de carcinoma prostático pouco diferenciado de pequenas células anaplásicas. Quatro anos mais tarde, Cramer et al.[5] documentaram o primeiro tumor primário da bexiga. Actualmente, estão descritos na literatura de língua inglesa cerca

de 157 tumores de pequenas células vesicais e 60 prostáticos.

Os carcinomas de pequenas células prostático e vesical são considerados como entidades distintas do tumores mais frequentes nestas localizações devido à sua evolução menos favorável, similar aos CPC pulmonares. Apesar das diferentes opções terapêuticas disponíveis, apresentam mortalidade quase sistemática, com uma sobrevida média global de 10.5 meses [6].

A metastização do carcinoma pulmonar ou gastrointestinal de pequenas células para o tracto genito-urinário deve ser considerada no diagnóstico diferencial [7].

Os autores descrevem dois casos de carcinoma puro de pequenas células, vesical e prostático, e um

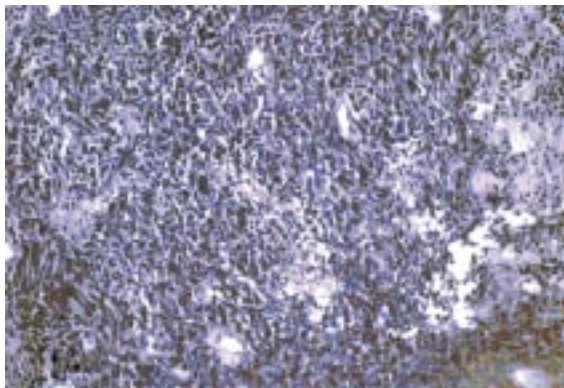


Fig. 1 A – Carcinoma puro de pequenas células prostático (H&E, ampliação original 10x)

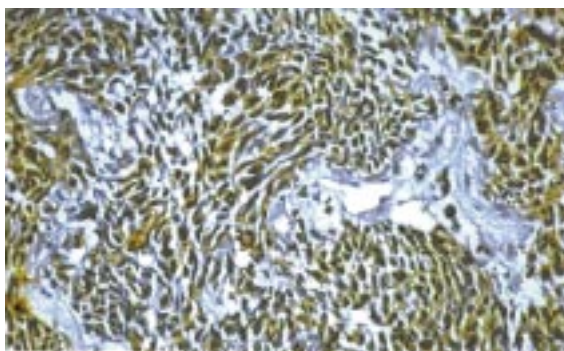


Fig. 1 B – O estudo imunohistoquímico mostrou imunorreactividade focal para citocinas(CAM 5.2), na ausência de imunorreactividade para os restantes imunossoros testados.

outro de histologia mista de adenocarcinoma e CPC. Efectuam também uma revisão da literatura, reforçando a necessidade de protocolos terapêuticos agressivos devido ao estadio avançado destes tumores à data do diagnóstico, na maioria das situações.

Casos Clínicos

Caso 1

Homem caucasiano de 64 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por retenção urinária aguda (RUA). Referiu sintomas do tracto urinário inferior (LUTS) e obstipação desde há cinco meses, com emagrecimento não quantificado.

Ao exame objectivo apresentava mau estado geral, e o toque rectal revelou uma próstata de cerca de 80 g, de consistência pétrea, sem mobilidade e sem nodularidades aparentes.

O estudo analítico revelou insuficiência renal (Creatininemia-6.52 mg/dl; Uremia-1.14 g/L; Calié-mia-4.7 mEq/L). Apresentava um PSA datado de 30 dias dentro dos valores normais (PSA total 0.83ng/ml, PSA livre 0.10ng/ml, razão PSA livre

Vs. PSA total 0.12ng/ml). A ecografia renovesical mostrou hidroureteronefrose moderada bilateral, bexiga de esforço, e próstata de 90g de ecoestrutura heterogénea.

O doente foi internado por suspeita de neoplasia prostática, tendo-se procedido a biópsia prostática. O exame histológico do produto de biópsia revelou carcinoma de pequenas células, com positividade para CAM 5.2 na ausência de imunorreactividade para cromogranina, Neuron-specific enolase (NSE), LCA e PSA (Fig.1A-1B). Não foi identificado padrão histológico misto. Apresentava infiltração do tecido adiposo.

Apesar da derivação infravesical, não se verificou melhoria da função renal, pelo que o doente foi submetido à colocação de uma nefrostomia percutânea bilateralmente.

A TAC abdomino-pélvica revelou próstata de limites mal definidos, invadindo a base da bexiga e a parede anterior do recto. Evidenciava ainda múltiplas adenomegalias ilíacas bilaterais. A Cintilografia óssea não apresentava alterações suspeitas de depósitos metastáticos. Foi feita exclusão de carcinoma de pequenas células primário do pulmão e do trato gastrointestinal através de radiografia e TAC torácicos, ecografia abdominal e colonoscopia total.

Em Consulta do Grupo Oncológico, optou-se por quimioterapia sistémica primária. O doente completou 6 ciclos de 29 dias com Carboplatina 300 mg/m² no dia 1, e Etoposídeo 120 mg/m² dia 1 a 3. Apesar da melhoria progressiva do estado geral, com diminuição franca do volume prostático, e sem adenomegalias palpáveis, o período de remissão foi de curta duração, tendo falecido 13 meses após o diagnóstico.

Caso 2

Homem caucasiano de 70 anos de idade, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, recorreu ao SU por hematúria macroscópica assintomática. O exame físico foi inconsequente. O estudo ultrassonográfico do trato urinário revelou uma formação polipóide de 3x3 cm na parede lateral direita da bexiga.

O doente foi submetido a cistoscopia e ressecção transuretral da neoplasia vesical. Ao exame histológico apresentava carcinoma puro de pequenas células com invasão muscular e da gordura perivesical (Fig.2A). O estudo imunohistoquímico mostrou imunorreactividade focal para citoqueratinas (CAM 5.2), na ausência de imunorreactividade para os restantes imunossoros testados (cromogranina, NSE, LCA e PSA) (Fig.2 B). Após pesquisa exaustiva verificou-se inexistência de tumor primário pulmonar ou gastrointestinal. A TAC abdomino-pélvica confirmou a extensão extravesical desta neoplasia com

adenomegalias ao nível das cadeias ilíacas comuns, pré-sagradas e ao longo dos grandes vasos. A cintilografia óssea não evidenciou lesão suspeita de metastização.

Em consulta multidisciplinar do Grupo Oncológico foi decidido o tratamento primário com quimioterapia à base de Cisplatino. O doente recusou tratamento e abandonou a consulta aos 3 meses.

Caso 3

Homem caucasiano de 61 anos de idade, com antecedentes de enfarte agudo do miocárdio há 8 anos e hipertensão arterial controlada farmacologicamente. Recorreu ao SU por RUA. Referiu LUTS desde há dois meses, sem outras queixas. O toque rectal revelou uma próstata aumentada de volume (aproximadamente 40 g), de limites mal definidos, com pouca mobilidade. O valor de PSA era normal. A ecografia prostática transrectal revelou lesão nodular hipoecogénica, de contornos mal definidos, na região mediana posterior, medindo 2x2x2 cm, com provável expansão extracapsular.

O doente foi então submetido a biópsia prostática transrectal digitoguiada que revelou adenocarcinoma bilateral, Gleason 9 (5+4), com permeação peri-neural. Após estadiamento clínico T4N_xM1, com metastização óssea confirmada por cintilografia, realizou 6 meses de bloqueio hormonal.

Por persistência da obstrução infravesical, o doente foi submetido a ressecção prostática transvesical. O exame histológico da peça operatória demonstrou adenocarcinoma com áreas de CPC. A deterioração clínica do doente, com agravamento da insuficiência renal durante o internamento motivou a sua apresentação em Consulta de Grupo Oncológico. Iniciou QT com Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamida, tendo falecido ao oitavo dia, 10 meses após o diagnóstico.

Discussão

Os carcinomas de pequenas células compreendem 0.48% a 1% [8,9] dos tumores vesicais e apresentam um predomínio no sexo masculino, com pico de incidência na 6^a e 7^a décadas de vida. A hematuria é o sintoma inicial mais frequente, seguida por LUTS [10,11]. A cistoscopia revela geralmente uma massa sólida de base larga, com superfície ulcerada ou hemorrágica. No entanto, Mills et al.[10] apresentam uma casuística de 12 CPC vesicais em que a maioria surge como grandes massas polipóides.

O CPC prostático é um tumor ainda mais raro e com pior prognóstico que o CPC vesical, representando 1% dos carcinomas prostáticos. A idade média na altura do diagnóstico é de 67 anos. A retenção

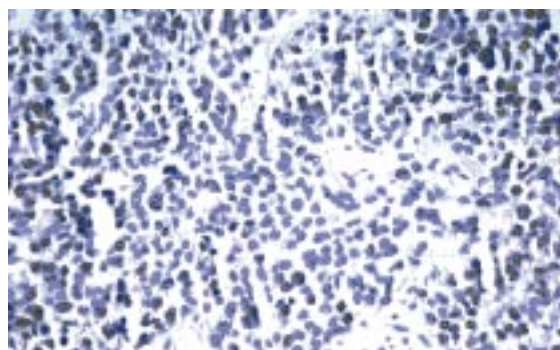


Fig. 2 A - Carcinoma puro de pequenas células vesical (H&E, ampliação original 10x)

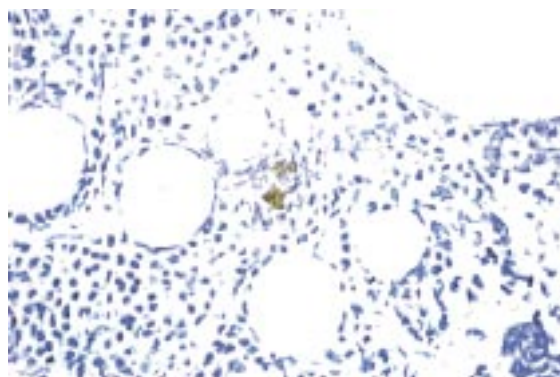


Fig. 2 B - O estudo imunohistoquímico mostrou apenas imunoreactividade focal para citoqueratinas (CAM 5.2)

urinária aguda constitui a forma de apresentação mais frequente [12]. A sintomatologia inicial pode também compreender LUTS, hematuria, alterações do trânsito intestinal e edemas dos membros inferiores.

Mais raramente, as síndromes paraneoplásicas podem constituir a forma de apresentação, incluindo o síndrome de Cushing (resultante da secreção inapropriada de ACTH), a neuropatia sensitiva ou a hipercalemia [8,13].

Dada a monotonia de apresentação clínica e imagiológica em relação aos tumores mais frequentes nestas localizações, a morfologia clássica de pequenas células no exame histológico representa o melhor critério diagnóstico - células com citoplasma escasso, núcleos hiper cromáticos, com moldagem, e nucléolo ausente [14] (fig.1A e 2A). O estudo imunohistoquímico demonstra positividade para marcadores epiteliais e neuronais, nomeadamente citoqueratinas - CAM 5.2, NSE, cromogranina e LCA[15]. A maioria expressa diferenciação neuroendócrina, sendo a NSE um achado consistente, embora não seja critério de diagnóstico [13].

A origem dos CPC permanece controversa. Actualmente existem 3 teorias quanto à etiologia destes tumores: a transformação maligna de células neuroendócrinas, a metaplasia de células ureteliais,

ou a diferenciação a partir de uma célula multipotencial [13]. Metade a dois terços dos CPC do trato genito-urinário apresentam um componente misto, o que confere maior viabilidade à última hipótese [16,17].

São tumores com um comportamento agressivo, sendo geralmente localmente avançados à data do diagnóstico. Têm tendência para a metastização linfática e venosa precoce para os gânglios linfáticos paraaórticos, fígado, ossos - vértebras e grade costal -, e cavidade abdominal (por ordem decrescente de frequência), a qual, em algumas séries, é superior a 90% dos casos [11]. A sobrevida média global é de 13 meses para o CPC vesical e de 7 meses para o CPC prostático [6].

Os critérios prognósticos clínicos, anatomo-patológicos e imunohistoquímicos permanecem mal definidos. Podesta et al.[18] publicaram o primeiro trabalho que analisa o prognóstico de acordo com o estadio tumoral. Contrariando a convicção de que o CPC vesical é um tumor agressivo com disseminação rápida, sugerem tratar-se de uma neoplasia potencialmente curável, com prognóstico dependente do estadio e da ressecabilidade. Já Blomjous et al.[8] referem que o comportamento agressivo é independente do estadio inicial e da presença de características de diferenciação neuroendócrina. Estudos de revisão mais recentes referem que esta última é critério de mau prognóstico. Este é discretamente mais favorável para os tumores localizados na cúpula vesical, e para os pacientes que são submetidos a quimioterapia com cisplatino [13]. No CPC prostático as diferenças nos padrões de imunoreactividade, bem como a presença ou não de um componente de adenocarcinoma, não reflectem diferenças no prognóstico uniformemente pobre dos CPC prostático[19]. No entanto, Patel et al.[20] sugerem que a ausência de PSA, PAP e NSE, associado a CPC puro tem um prognóstico particularmente sombrio.

Não existem dados suficientes para indicar o melhor esquema terapêutico para o CPC vesical. A doença confinada à pelvis é ocasionalmente curável por ressecção transuretral (RTU), ou por cistectomia radical ou parcial [21]. Lohrisch et al.[22] apresentam resultados mais favoráveis - 70% de sobrevida aos 2 anos e 44% aos 5 anos, com terapia tripla (Quimioterapia e Radioterapia após RTU). Na doença com metastização linfática há, geralmente, uma resposta inicial favorável à quimioterapia baseada em cisplatino, a qual pode induzir remissão com alguns anos de duração [23,24,25]. Os CPC vesicais são menos sensíveis à radioterapia. No entanto, esta pode ser um tratamento paliativo em doentes sem indicações cirúrgicas[23]. Alguns protocolos terapêuticos recentes apresentam resultados favoráveis com a

associação de esquemas quimioterápicos sistémicos e radioterapia adjuvante[26].

A cirurgia radical constitui o único tratamento estatisticamente associado a prolongamento da sobrevida para o CPC prostático [6]. No entanto, esta está geralmente comprometida pelo estadio avançado da doença aquando do diagnóstico. Nesse contexto a poli-quimioterapia constitui uma abordagem promissora, com relatos de sucesso na literatura. Strum et al.[27] referem um caso de CPC prostático metastizado em que se atingiu remissão completa com um esquema quimioterápico que incluía Ciclofosfamida, Doxorubicina e Etoposídeo. A hormonoterapia convencional é considerada pela maioria dos autores como ineficaz no controlo desta doença [12,28].

Em conclusão, o Urologista e o Patologista devem estar cientes de que a presença do componente de pequenas células indicia uma agressividade tumoral muito particular. O tratamento efectivo de um tumor com estas características histológicas difere do dos carcinomas mais frequentes. Em consequência, o reconhecimento precoce de alterações histológicas ou clínicas poderá modificar a evolução desta doença.

Referências Bibliográficas

1. Yesner R, et al (eds): International Histological Classification of Tumors. Geneva, WHO, 1982
2. Ibrahim NBN, Briggs JC, Corbishley CM: Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 1984;54:1645-1661
3. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV: Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79(9):1729-1736
4. Wenk RE, Bhagavan B, Levy R, Miller D, Weisburger W: Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma and marked hypernatremia. *Cancer* 1977;40:773
5. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of urinary bladder. *Cancer* 1981;47:724-730
6. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P: Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998;159:1624-1629
7. Yu DS, Chang SY, Wang J, Yang TH, Cheng CL, Lee SS, Ma CM: Small cell carcinoma of the urinary tract. *Br J Urol* 1990;66:590-595
8. Blomjous CEM, 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
9. Lopez JL, 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
10. Mills SE, Wolfe TJ III, Weiss MA, Swanson PE, Wick MR, Fowler JE, Young RH: 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
11. Holmang S, Borghede G, Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 1995;153:1820-1822

12. Têtu B, Ro JY, Ayala AG et al.: Small cell carcinoma of the prostate(Part I). A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803-1809
13. Trias I, Algaba F, Condom E, Español I, Seguí J, Orsola I, Villavicencio H, García del Muro X: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 2001;39:85-90
14. WHO. The World Health Organization histological typing of lung tumors. *Am J Clin Pathol* 1982;77:89-99
15. Weiss MA: Small cell carcinoma of the urinary tract. Important prognostic and therapeutic implications. *Arch Path Lab Med* 1993;117:237
16. Schron DS, Gipson T, Mendelsohn G: The histogenesis of small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Cancer* 1984;53:2478-2480
17. Christopher ME, Seftel AD, Sorenson K, Resnick MI: Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* 1991;146:382-388
18. Podesta AH, True LD: Small cell carcinoma of the bladder. Report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* 1989;64:710-714
19. Ro JY, Têtu B, Ayala AG, Ordóñez NG: Small cell carcinoma of the prostate: part II. Immunohistochemical and electron microscopic study of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977-982
20. Patel A, Ball J, Chappell M: Pure primary small cell carcinoma of the prostate. *Brit J Urol* 1993;72:380
21. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46:617-630
22. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L: Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999 Dec 1;86(11):2346-2352
23. Cheng DLW, Unger P, Forscher CA, Fine EM: Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy. *J Urol* 1995;153:417-419
24. Davis MP, Murthy MSN, Simon J, Wise H, Minton JP: Successful management of small cell carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide. *J Urol* 1989;142:817-821
25. Oesterling Je, Brendler CB, Burgers JK, Marschall 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* 1990;65:1928-1936
26. Bastus R, Caballero JM, Gonzalez G, Borrat P, Casalots J, Gomez de Segura G, Marti LI, Ristol J, Cicera L: Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: results in five cases. *Eur Urol* 1999;35(4):323-326
27. Strum SB, Leibowitz R, Koehler S: Small cell carcinoma of the prostate: complete response to cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1994;13:239, abstract 740
28. Helpap B, Kollermann J, Oehler U: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. *Urol Int* 1999;62(3):133-8,abstract