

R. Zachoval¹, P. Palasck², M. Urban¹,
A. Khamlu³, A. Monnier⁴, D. Debieuvre⁵

Urologická klinika Fakultní nemocnice Královské
Vínohrady, Praha¹

Přednosta: doc. MUDr. M. Urban

Urologické oddělení nemocnice Paul Morel, Vesoul, Francie²

Centrum patologie, Besancon, Francie³

Onkologické oddělení nemocnice A. Bouilloche,
Montbeliard, Francie⁴

Plicní oddělení nemocnice Paul Morel, Vesoul, Francie⁵

MALOBUNĚČNÝ KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

KLÍČOVÁ SLOVA:

Malobuněčný karcinom
Karcinom močového měchýře

SOUHRN:

Malobuněčný karcinom močového měchýře je vzácně se vyskytující nádor s incidencí 0,5 - 1 % a stejně jako v plicní lokalizaci je vysoce maligní. U všech 133 dosud publikovaných případů byl nádor diagnostikován v lokálně pokročilém stadiu a u třetiny z nich byl nalezen v generalizované formě. I přes intenzivní terapii umírá většina pacientů časně po stanovení diagnózy. Průměrná doba přežití od záchytu nádoru je 7 měsíců.

Uvádíme kazuistiku pacienta s infiltrujícím malobuněčným karcinomem močového měchýře, u kterého nemohla být z interních důvodů provedena radikální cystektomie. Pacient podstoupil transuretrální resekci nádoru a adjuvantní chemoterapii a radioterapii. Deset měsíců po zahájení léčby je bez recidivy nádoru.

Standardní terapeutický postup léčby malobuněčného karcinomu močového měchýře dosud nebyl vytvořen. Zatímco jedni, ve shodě s pneumology, dávají přednost chemoterapii a radioterapii, druzí preferují chirurgický přístup spočívající buď v radikální cystektomii, nebo transuretrální resekci a neoadjuvantní nebo adjuvantní terapii.

KEY WORDS:

Small cell carcinoma
Bladder cancer

SUMMARY:

SMALL CELL CARCINOMA OF URINARY BLADDER

Primary small cell carcinoma of the bladder is a rare condition with an incidence of 0,5-1 % and like small cell carcinoma of the lung is a highly malignant disease. All 133 cases reported to date were locally advanced at diagnosis and in 1/3 of cases represented a generalized disease. Regardless of intensive treatment, the majority of patients will die early after the diagnostic biopsy. Survival rate is about 7 months.

Our presentation adds a new case report of a primary small cell bladder carcinoma with muscle invasion for which we indicated radical cystectomy. For serious internal diseases the proposed radical cystectomy was not recommended. The patient underwent TUR followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy. Ten months after the diagnosis, the patient shows no tumor recurrence.

The optimal standard treatment of the primary small cell carcinoma of the bladder has yet to be established. While some authors prefer chemotherapy and radiotherapy, others prefer surgical management based on radical cystectomy or TUR plus neoadjuvant or adjuvant therapy.

ÚVOD:

Malobuněčný karcinom, známý také jako ovískový karcinom, byl poprvé popsán v roce 1926 Bernardem jako primární plicní nádor (1). Již v roce 1930 Duguid a Kennedy publikovali zprávu o malobuněčném karcinomu vycházejícím z mediastina bez známek postižení plicního parenchymu (2). Od té doby byl tento nádor popsán v řadě jiných orgánů (3).

Dnes je malobuněčný karcinom bez ohledu na svou lokalizaci považován za nádor neuroendokrinního původu a zařazuje se mezi nádory APUD systému (amine precursor uptake and decarboxylation) (4).

Na histogenezi malobuněčného karcinomu močového měchýře nepanuje jednotný názor. První hypotéza tvrdí, že tento nádor vychází stejně jako malobuněčný karcinom zažívacího traktu z neuroendokrinních kmenových buněk (Kultschitzkyho buňky). V prostatické uretře, periuretrálních Littreových žlázkách a močovém měchýři byly prokázány argyroliní buňky, ze kterých by mohl nádor vycházet. Další hypotéza tvrdí, že nádor vychází z buněk v submukóze a svalovině močového měchýře, které vznikly z neurální lišty. Malobuněčný karcinom je totiž histologicky velmi podobný nediferencovanému perifernímu neuroblastomu. Podle třetí hypotézy jsou původem malobuněčného karcinomu metaplasticky změněné buňky přechodného epitelu močového měchýře. Tuto teorii podporuje častý výskyt glandulární metaplázie přechodného epitelu močového měchýře, ze které vzniká dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom, což jsou nádory, které jsou ve dvou třetinách případů nalezeny společně s malobuněčným karcinomem (3). Tento fenomén je známý i v nálezech malobuněčného karcinomu v plicní lokalizaci (5).

Nádor má stejné histologické, imunohistochemické a ultrastrukturální vlastnosti jako malobuněčný karcinom plic (6). Je obvykle málo neuroendokrinně diferencovaný, často je zjištěna angioinvasze, velká mitotická aktivita a nekrózy, což svědčí o vysoce maligním potenciálu nádoru.

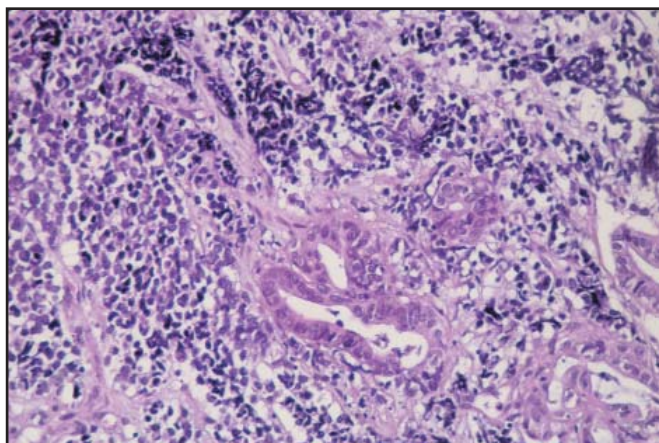
Klinicky se nádor obvykle manifestuje makroskopickou hematurií, jejíž příčinou je velký, infiltrativně rostoucí ulcerující polyp. Již v době manifestace jsou často nalezeny uzlinové či vzdálené metastázy (7). Optimální terapeutický postup nebyl dosud stanoven a i přes různé typy léčby umírá většina pacientů časně po stanovení diagnózy.

KAZUISTIKA:

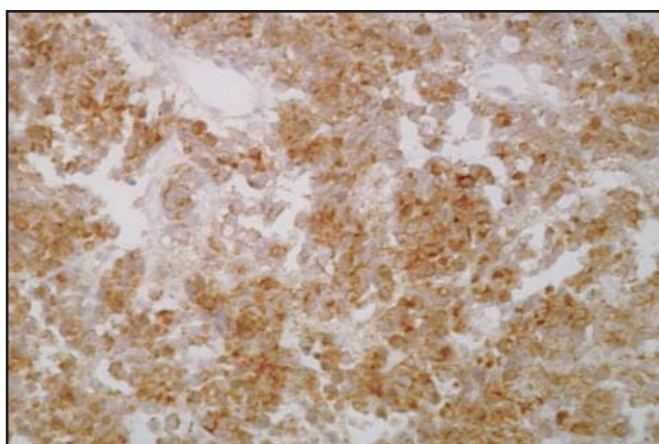
Pacienta ve věku 70 let odeslal praktický lékař k urologickému vyšetření pro opakovanou makroskopickou hematurii v průběhu posledních 3 měsíců. Cystoskopicky byl nalezen solidní nádor na pravé stěně močového měchýře přesahující 3 cm v průměru. CT potvrdilo infiltraci svaloviny močového měchýře. Kromě tohoto nálezu byly močové cesty intaktní, generalizace nádoru nebyla zjištěna.

Vzhledem k tomu, že pacient odmítl radikální cystektomii s náhradou močového měchýře a že se jednalo o rizikového pacienta s těžkou pneumopatií (ASA 3-4), byla provedena transuretrální resekce nádoru. Bimanuální vyšetření potvrdilo infiltrativní charakter nádoru.

Histologicky bylo zpracováno 6 gramů resekátů, které byly prostoupeny malobuněčným karcinomem, a v jednom z resekátů byl nalezen adenokarcinom (obr. 1). Imunohistochemicky byla zjištěna přítomnost neuroendokrinních markerů: synaptofyzinu (obr. 2), chromograninu A, EMA, KI 1 a neuron specifické enolázy.



Obr. 1.: Malobuněčný karcinom s ložiskovou glanduliformní diferenciací



Obr. 2.: Silně pozitivní průkaz synaptofyzinu v nádorových elementech

Jako adjuvantní terapie byla indikována chemoterapie a radioterapie. Pacient nejdříve podstoupil 4 cykly cytostatické léčby PEVEP (VP16, farmorubicin, cyklofosamid, cisplatina).

Při kontrolní cystoskopii po chemoterapii byl nalezen 1 cm velký nádor v resekované oblasti. Byla provedena transuretrální resekce, nádor nebyl bimanuálně hmatný. Histologickým vyšetřením byl zjištěn pouze adenokarcinom. Léčba dále pokračovala radioterapií pánevní oblasti v dávce 46 Gy.

Jak operační výkony, tak adjuvantní terapii pacient toleroval velmi dobře a 10 měsíců po zahájení terapie žije bez známek lokální recidivy a generalizace nádoru.

DISKUSE:

Dosud bylo publikováno 133 případů malobuněčného karcinomu močového měchýře, jehož incidence je 0,5 - 1 % (7). Vzhledem k jeho vzácnému výskytu a odlišným biologickým vlastnostem v různých extrapulmonálních lokalizacích nebyl dosud vytvořen standardní terapeutický postup. Jeho prognóza je jako u jiných karcinomů močového měchýře závislá na stadiu v době stanovení diagnózy. U všech publikovaných případů byl zjištěn lokálně

pokročilý nález a u 30 % z nich byla prokázána generalizace nádoru. Průměrná doba přežití je 7 měsíců (8) a pouze 9 pacientů přežilo 5 let od stanovení diagnózy. Všeobecně se nádor chová velmi agresivně a nejlepší výsledky byly dosaženy časnou radikální léčbou.

K léčbě lokalizovaného malobuněčného karcinomu močového měchýře existují dva přístupy.

První přístup je konzervativní, doporučovaný zejména pneumology, kteří indukují radikální radioterapii a chemoterapii a chirurgický výkon indukují jen výjimečně. Při léčbě malobuněčného karcinomu plic, jehož incidence je 20 %, snižuje radioterapie výskyt lokální recidivy, je však limitovaná výskytem vedlejších účinků. V kombinaci s chemoterapií se zvyšuje podíl kompletní odezvy na 75 - 80 %. Z tohoto důvodu se chirurgická léčba při lokalizovaném stádiu malobuněčného karcinomu plic nedoporučuje, a to i přesto, že u třetiny pacientů je nádor chirurgicky resekovatelný. Samotný chirurgický výkon ve srovnání s radioterapií a chemoterapií zlepšení výsledků léčby nepřináší (9). Rovněž při léčbě malobuněčného karcinomu močového měchýře chemoterapií a radioterapií se podařilo dosáhnout u několika pacientů kompletní remise (10, 11).

Druhý přístup je chirurgický, spočívající buď v radikální cystektomii, nebo v radikální transuretrální resekcí s cílem zachovat močový měchýř (tzv. bladder sparing strategy) a neoadjuvantní nebo adjuvantní terapii. Většina autorů dává přednost transuretrální resekcí a radikální cystektomii indikuje u pacientů s nádorem větším než 5 cm (7). Zastánci radikální cystektomie, např. Lerner a Skinner, doporučují ke zlepšení výsledků připojit pánevní en block lymfadenektomii (12). V současné době však neexistuje kontrolovaná randomizovaná studie, která by porovnála výsledky radikální cystektomie s výsledky léčby, při které je zachován močový měchýř. Odpověď na tento problém by měla přinést studie EORTC, která bude hodnotit výsledky léčby transuretrální resekcí s adjuvantní chemoterapií a radioterapií (13).

Rovněž se liší názory na neoadjuvantní a adjuvantní terapii. Příznivci neoadjuvantní terapie obhajují svůj názor tvrzením, že tuto léčbu pacienti lépe tolerují a v případě chemoterapie může vést k časné eradikaci mikrometastáz.

Naproti tomu při adjuvantní terapii lze podle obhájců této teorie léčbu lépe individuálně přizpůsobit histopatologickému nálezu.

Dosud neexistují přesvědčivé výsledky svědčící pro úspěšnost neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie ve srovnání s radikálním chirurgickým výkonem samotným u infiltrujících nádorů močového měchýře (14, 15).

ZÁVĚR:

Je známo, že existuje určitá skupina pacientů s infiltrativním nádorem močového měchýře, u kterých může být zachován funkční močový měchýř. Radikální cystektomie může být nahrazena radikální transuretrální resekcí s adjuvantní chemoterapií a radioterapií. Myslíme si, že k nádorům řešeným podle bladder sparing strategy patří i malobuněčný karcinom močového měchýře.

LITERATURA:

1. Barnard, W.G. : The nature of the oat celled sarcoma of the mediastinum, *J Pathol Bacteriol*, 29, 1926, 241-244
2. Duguid, J.B., Kennedy, A.M. : Oat-cell tumors of mediastinal glands, *J Pathol Bacteriol*, 33, 1930, 93-99
3. Oesterling, J.E., Brendler, C.B., Burgers, J.K., Fray, F.M. : Advanced small cell carcinoma of the bladder: Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastin, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy, *Cancer*, 65, 1990, 1928-1936
4. Pearse, A.G.E. : The APUD cell concept and its implications in pathology, *Pathol Annu*, 9, 1974, 27-41
5. Brereton, H.D., Mathews, M.M., Costa, J. et al. : Mixed anaplastic small cell and squamous cell carcinoma of the lung, *Ann Intern Med*, 88, 1978, 805-806
6. Churg, A., Johnston, W.H., Stulberg, M. : Small cell squamous and mixed small cell squamous : Small cell anaplastic carcinomas of the lung, *Am J Surg Pathol*, 4, 1980, 255-263
7. Holmang, S., Borchede, G., Johansson, S.L. : Primary small cell carcinoma of the bladder: A report of 25 cases, *J Urol*, 153, 1995, 1820-1822
8. Eble, J.N., Young, R.H. : Carcinoma of the urinary bladder: A review of its diverse morphology. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 14, 1997, 98-108
9. Le Chevalier, T., Arriagada, R. : Traitement des cancers bronchiques a petites cellules localises, In: *Milleron B., Cancer bronchique*, Paris, Sandoz, 1995, 177-188
10. Itoh, K., Kyakuno, M., Sakai, H. et al. : Small cell carcinoma of the urinary bladder : A case of remarkable remission with combined chemotherapy, *Acta Urol Jpn*, 34, 1998, 1443-1447
11. Davis, M.P., Murthy, M.S.N., Simon, J. et al. : Successful management of small cell carcinoma of the bladder with cisplatin and etoposide, *J Urol*, 142, 1989, 817-818
12. Lerner, S.P., Skinner, D.G., Lieskovsky, G. et al. : The rationale for en block pelvic lymph node dissection for bladder cancer with nodal metastases: long term results, *J Urol*, 147, 1992, 402A (abstract 758)
13. Serreta, V., Lo Greco, G., Pavone, C., Pavone-Macaluso, M. : The fate of patients with locally advanced bladder cancer treated conservatively with neoadjuvant chemotherapy, extensive transurethral resection and radiotherapy: 10-year experience, *J Urol*, 159, 1998, 1187-1191
14. Crawford, E.D. : Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. In *Year Book of Urology 1996*, Dekernion J.B., Howards S.S., Chicago, Mosby, 1996, Chapt. 19, 148-149
15. Crawford, E.D. : Local control of muscle-invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. In *Year Book of Urology*, Dekernion J.B., Howards S.S., Chicago, Mosby, 1996, Chapt. 19:149-150