

V. Soukup¹, M. Babjuk¹, J. Dušková², J. Novák¹,
E. Votoček¹, J. Dvořáček¹, C. Povýšil²

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK,
Katedra urologie IPVZ, Praha
přednosta: prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.

²Ústav patologie 1. LF UK a VFN
a Katedra patologie IPVZ v Praze
přednosta: prof. MUDr. C. Povýšil, DrSc.

MALOBUNĚČNÝ KARCINOM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE kazuistika

KLÍČOVÁ SLOVA

Malobuněčný karcinom
Karcinom močového měchýře

SOUHRN

Malobuněčný karcinom močového měchýře je poměrně řídké se vyskytující onemocnění se špatnou prognózou. V literatuře je popsáno přibližně 150 případů. Nádor je charakterizován agresivním růstem s místním šířením i tvorbou vzdálených metastáz. V době diagnózy je u většiny nemocných přítomna invaze tumoru do svaloviny močového měchýře či perivezikálního tuku, rovněž incidence metastáz je vysoká. Histologicky se vyskytuje ve dvou základních formách, a to jako čistý malobuněčný karcinom, a smíšený, společně s uroteliálním karcinomem močového měchýře. Imunohistochemické vyšetření má pro stanovení diagnózy onemocnění podstatný význam. V léčbě onemocnění má kromě chirurgické intervence své pevné místo i chemoterapie na cisplatinové bázi. Popisujeme klinické zkušenosti s diagnostikou a léčbou nemocného, u kterého byl prokázán malobuněčný karcinom močového měchýře.

KEY WORDS

Small cell carcinoma
Carcinoma of the bladder

SUMMARY

SMALL CELL CARCINOMA OF URINARY BLADDER
CASE REPORT

Small cell carcinoma of urinary bladder is a rare disease with poor prognosis. About 150 cases are reported in the literature. The tumour is characterized by an aggressive growth with local spreading and remote metastases. The invasion of the tumour to the muscle of the bladder or to paravesical fat is present in most patients at the time of diagnosis and the incidence of metastases is high as well. The tumour has two basic histological forms, a pure small cell carcinoma and mixed, together with urothelial carcinoma of the bladder. Imunohistochemical investigation is essential for the diagnosis. Management consists apart from surgery of chemotherapy on a cis-platin basis. We report a clinical experience with the diagnosis and therapy of a patient in whom small cell carcinoma of the bladder was diagnosed.

ÚVOD

Malobuněčný karcinom (MBCA) je vysoce agresivní tumor s nízkým stupněm histologické diferenciaci, který svým chováním připomíná systémové onemocnění. Tento typ nádoru bývá nejčastěji diagnostikován v plicích, může se však vyskytovat i v jiných orgánech. V močovém měchýři byl poprvé popsán v roce 1981 Cramerem [1]. Výskyt malobuněčného karcinomu v močovém měchýři je poměrně řídký, doposud bylo popsáno 157 případů a incidence byla odhadnuta na 0,5 – 0,7 % všech tumorů močového měchýře [2]. Většina informací o MBCA močového měchýře pochází z kazuistik a malých studií, interpretace dat je pro jejich heterogenitu obtížná. Řídký výskyt MBCA močového měchýře umožňuje provedení prospektivních randomizovaných studií.

KAZUISTIKA

Nemocný byl v době prvních příznaků 51letý, kouřil 20 cigaret denně po dobu 30 let. V předchorobí byl bez závažnějšího onemocnění, trpěl pouze chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí na podkladě chronické kuřácké bronchitidy. V říjnu 2001 pozoroval hematurii, pro niž byl o měsíc později hospitalizován na spádovém urologickém pracovišti. Při ultrasonografickém vyšetření a vylučovací urografii byl zjištěn rozměrný defekt v náplni močového měchýře, městnání v dutém systému levé ledviny a megaureter vlevo. CT zobrazení malé pánve (obr. 1) ukázalo rozsáhlý intraluminální tumor močového měchýře vycházející z dorzolaterální strany vlevo s obturací ureteru a suspektní invazí do perivezikálního tuku. Známky uzlinového postižení nebyly přítomny. RTG vyšetření hrudníku bylo bez nálezu ložiskových změn.

Od 16. 11. 2001 byl nemocný hospitalizován na Urologické klinice VFN v Praze. Byla doplněna scintigrafie skeletu, která neprokázala metastatické postižení. Při statické scintigrafii ledvin byla zjištěna snížená funkce levé ledviny (jen 16% podíl na celkové funkci).

22. 11. 2001 byla provedena cystoskopie v narkóze s odběrem biptických vzorků z levé stěny a hrdla měchýře. Ve vzorcích z levé stěny šlo podle histologického vyšetření o rozsáhle nekrotický a zánětlivě celulizovaný materiál omezeného rozsahu, který obsahoval malobuněčný nádor zasahující do svaloviny. Nádor byl imunohistochemicky došetřen a byla vyloučena jeho lymfomová povaha. Epitelové markery (CAM5,2, AE 1-3) však byly rovněž negativní. Určení diferenciaci bylo vzhledem k limitovanému materiálu obtížné, nakonec byla stanovena jako střední až nízká, hodnocena jako pT3, G3. Ve vzorcích z hrdla měchýře nádor nalezen nebyl (B22371-5/01 MUDr V. Dolečková, Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha).

Vzhledem k invazivnímu charakteru nádoru byla 10. 12. 2001 provedena radikální cystoprostatektomie s ortotopickou ileální neovezikou v modifikaci dle Studera, pánevní lymfadenektomie a levostranná nefroureterektomie. Během výkonu nebylo možné vyloučit prorůstání nádoru perivezikálně kolem terminální části levého močovodu, proto byla provedena a peroperačně vyšetřena rychlá biopsie z této oblasti. V preparátu byla nalezena tuková tkáň a lymfatické uzliny, jejich nádorové postižení nebylo potvrzeno. (B23868-9/01 as. MUDr. D. Dudorkinová, CSc. Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha). Definitivně byl vyšetřen operační materiál obsahující částky periureterální tukové tkáně, ledvinu v tukovém pouzdře, terminální části ureterů, lymfatické uzliny, appendix a blokovaný resekát prostaty, semenných váčků a močového měchýře.

Preparát z prostaty, močového měchýře a semenných váčků přibližně kulovitě tvaru o průměru 120 mm obsahoval nádorový uzel o prům. 40 mm s infiltrací stěny, která dosahovala šíře až 13 mm. Semenné váčky a prostata měly obtížně vymezené hranice. Nádorový uzel obsahoval sníženě kohezivní malobuněčný karcinom disperzně slabě až středně silně pozitivní v průkazu epitelových markerů (CAM5,2, AE 1-3). Jednoznačně pozitivní byly průkazy chromograninu a neuron specifické enolázy, CD99 (obr. 2). Průkaz LCA vykázal pozitivitu pouze na přimísených nádorových lymfocytech, aktin na svalovinu cévní, vimentin na strukturách stromálních. Průkaz PSA byl negativní. Nádorová infiltrace popsaným neuroendokrinně diferencovaných karcinomem zasahovala do zevní svalové vrstvy. V okolní periureterální tukové tkáni jsme pomocí průkazu epitelových markerů (CAM5,2, AE 1-3) potvrdili předpokládanou karcinomatózní lymfangiopatii. V lymfatických uzlinách však byl pouze obraz antigenní stimulace bez nádorového postižení. V měchýři, v okolí nádorového ložiska, byly nalezeny ojedinělé okrsky nádorové nepapilární transformace urotelu až do obrazu *carcinoma in situ*. V terminální části obou močovodů byly zastíženy dysplastické změny urotelu maximálně druhého stupně, nádorové buňky zde, stejně jako ve sliznici zbytku levého močovodu, zastíženy nebyly. Ledvina, makroskopicky obvyklého vzhledu, byla bez nádoru, histologicky v orientačních excizích s ložiskovou kulatobuněčnou celulizací hlubších korových úseků. Prostata a semenné váčky byly ve vyšetřených excizích bez nádoru. Appendix vykazoval pozánětlivé změny ve stěně. Rozsah onemocnění byl patologickým vyšetřením hodnocen jako pT3a pN0 pM0 [3] (B23927-36/01, doc. MUDr. J. Dušková, CSc., Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha).

Jako adjuvantní léčba byla indikována chemoterapie, byly podány 4 cykly kombinace etoposid-cisplatina-gemcitabin. Po jejím dokončení bylo znovu provedeno CT břicha, RTG hrudníku a scintigrafické vyšetření kostí, které neprokázaly recidivu onemocnění. Operační výkon, jakož i podání chemoterapie, nebyly provázány komplikacemi a nemocný je snesl dobře.

DISKUSE

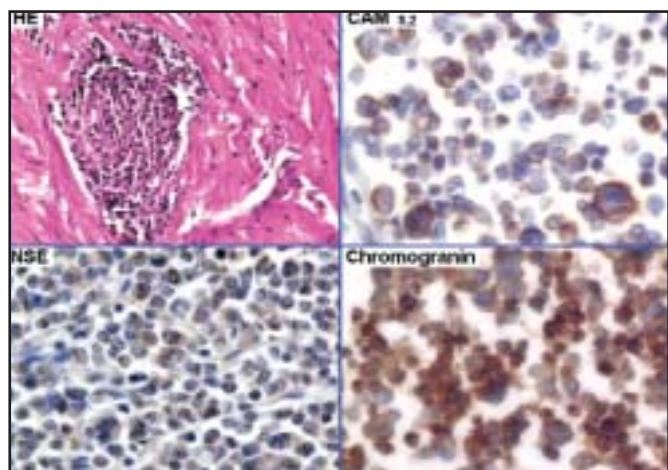
Malobuněčný karcinom močového měchýře je řidce se vyskytující tumor, který postihuje většinou starší muže. Prvním příznakem bývá typicky makroskopická hematurie. V Abbasově souboru s 97 muži a 27 ženami byl medián výskytu onemocnění 66,1 let. Až 87 % nemocných mělo makroskopickou hematurii, 18 % iritační mikční obtíže, 9 % bolest v podbřišku či bedrech, 3 % měla obstrukční uropatii [4].

Stejně jako v našem případě se MBCA nejčastěji prezentuje jako invazivní, přisedlý, polypovitý, ulcerující a často nekrotický útvar v močovém měchýři.

Mikroskopicky jsou buňky MBCA podobné lymfocytům s hyperchromními jádry a malým množstvím cytoplazmy. Podobnost se ještě zvyšuje často vyjádřenou sníženou kohezí. Pro správné stanovení diagnózy má zásadní význam imunohistochemické vyšetření. Při vyšetření elektronovým mikroskopem mohou být v cytoplasmě přítomna neurosekreční granula. Imunohistochemicky reagují s neuron specifickou enolázou (NSE), která představuje značně senzitivní, a proto nejpožívanější marker pro malobuněčný karcinom. V menším množství reagují granula s chromograninem a nízkomolekulárním cytokeratinem CAM 5,2. Trias recentně představil soubor 23 nemocných s MBCA močového měchýře, ve kterém byla podle imunohistochemických studií malobuněčná komponenta pozitivní pro CAM 5,2 v 69 %,



Obr. 1. Předoperační CT vyšetření malé pánve s rozsáhlým intraluminálním tumorem močového měchýře vycházejícím z dorzolaterální strany vlevo s obturací ureteru a suspektní invazí do perivezikálního tuku.



Obr. 2.

HE: Infiltrace svaloviny měchýře malobuněčným karcinomem. G3, pT3.

CAM 5,2: Disperzně pozitivní (hnědě) imunohistochemický průkaz epitelového markeru.

NSE: Slabá imunohistochemická pozitivita (světle hnědá) neuroendokrinního markeru na většině nádorových buněk.

Chromogranin: Střední až silná imunohistochemická pozitivita (hnědá) neuroendokrinního markeru na většině nádorových buněk.

pro NSE v 86 % a pro chromogranin A ve 30 %. V 8,6 % (u 2 nemocných) bylo vyšetření na přítomnost neuroendokrinních markerů negativní. Pro imunofenotyp tumoru těch, kteří zemřeli, platilo, že 88,8 % mělo expresi NSE a 38,8 % chromograninu A. U obou nemocných, kteří v době hodnocení přežívali, bylo vyšetření na endokrinní markery negativní [2]. V našem případě byla imunohistochemicky prokázána exprese chromograninu i neuron specifické enolázy.

Histogeneze MBCA v močovém měchýři zůstává nejasná. Existují 3 různé teorie vzniku. Podle první teorie může tumor vznikat z neuroendokrinních kmenových buněk podobných buňkám Kultschitzkiho, které jsou přítomny v urotelu močového měchýře. Podle druhé teorie nádor vzniká z málo diferencovaných buněk submukózy a *muscularis*, které mají svůj původ v neurální liště, a konečně podle třetí teorie vzniká nádor metaplastickou transformací z karcinomu z přechodního epitelu. To může být vysvětlením časté koexistence uroteliálního karcinomu a MBCA, jež je přítomna až u 2/3 nemocných s diagnostikovaným MBCA.

Současný výskyt uroteliálního TIS, který jsme zjistili i v našem případě, potvrzuje primární původ MBCA v močovém měchýři [5].

Prognóza onemocnění je vážná. V doposud nejrozsáhlejším souboru nemocných s malobuněčným karcinomem močového měchýře bylo sledováno 23 nemocných a navíc zhodnoceno dalších 134 dříve popsaných případů. U 13 z nich bylo sledování příliš krátké. Ze zbývajících 144 nemocných 99 (68,9 %) zemřelo, z nich 79 (79,8 %) před 18. měsícem od stanovení diagnózy onemocnění. Naživu zůstalo 45 nemocných (31,3 %), nicméně 12 z nich (26,6 %) s perzistujícím onemocněním. Souhrnně 111 nemocných (77 %) zemřelo v důsledku progresu onemocnění, nebo mělo v době publikace perzistenci onemocnění. Naživu a bez perzistence onemocnění bylo 33 nemocných ze 144, 17 z nich (51,5 %) déle než 2 roky a méně než 5 let a 12 déle než 5 let [2].

Diferenciální diagnóza u nemocných s malobuněčným karcinomem močového měchýře by měla zahrnovat možnost metastázy MBCA z jiných lokalit, nízké diferencovaný uroteliální karcinom a primární či sekundární lymfomy. V případě nejasností je proto vhodné pomocí CT hrudníku a břicha vyloučit přítomnost MBCA v jiných lokalitách.

Pro MBCA močového měchýře platí, že (stejně jako u plicního MBCA) vzdálené metastázy bývají u většiny nemocných přítomny již v době diagnózy onemocnění, proto je vyléčení pouhou operací či aktinoterapií nepravděpodobné. Všichni nemocní s MBCA močového měchýře v Youngově a Ebleově souboru, kteří byli léčeni jen monoterapií, ať už aktinoterapií (3 nemocní) či radikální cystektomií (10 nemocných) - měli po léčbě prokázány reziduální tumor, nebo podlehli vzdáleným metastázám [6]. Adjuvantní chemoterapie může zajistit dlouhodobé přežívání nemocných. Grignon podal chemoterapii 5 nemocným s MBCA léčeným radikální cystektomií, 4 z nich přežívali alespoň 10 měsíců (10 – 51 měsíců) [7]. V literatuře je také popsána remise onemocnění, které bylo dosaženo podáním samotné chemoterapie (bez kombinace s jinou léčebnou modalitou). Ito publikoval kazuistiku 67letého muže s MBCA močového měchýře metastazujícím do levých zevních ilických uzlin, kdy nemocnému byly podány 3 cykly chemoterapie cis-diamin-dichlorplatinou a etoposidem. Po léčbě chemoterapií bylo patrné vymizení nádorové hmoty [8]. Oesterling uveřejnil 2 případy nemocných s MBCA močového měchýře léčených radikální cystoprostatektomií a adjuvantní chemoterapií M-VAC, kdy žádný z nemocných neměl v 1 a 2,5 letech sledování perzistenci onemocnění [9]. V roce 1995 Cheng popsal léčbu nemocného s MBCA, kdy bylo podáno 6 cyklů neoadjuvantní chemoterapie M-VAC a při následné radikální cystoprostatektomii

nebyl v preparátu nalezen žádný reziduální tumor. 9 let po operaci nebyla u nemocného prokazatelná recidiva onemocnění [10].

Ukazuje se tedy, že kombinovaná chemoterapie s cisplatinou má při léčbě metastazujícího MBCA významný účinek. Pro řídký výskyt onemocnění není však možné určit, která z kombinací chemoterapie by měla být použita jako léčba první volby, zda schémata používaná při léčbě plicního MBCA jako CAV (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin), VIP (etoposid, ifosfamid, cisplatin) nebo nově zaváděné taxany, kaptoteciny a gemcitabin či standardní M-VAC používaný pro léčbu uroteliálního karcinomu močového měchýře.

ZÁVĚR

Výskyt malobuněčného karcinomu močového měchýře je sice řídký, nicméně jde o vysoce agresivní nádor, který svým chováním připomíná systémové nádorové onemocnění. Právě jeho agresivní charakter a současný řídký výskyt jsou příčinou značné heterogeneity dat, jež znesnadňuje určení jednoznačných prognostických kritérií. Imunohistochemické vyšetření má pro stanovení diagnózy onemocnění podstatný význam. Zdá se, že v případech s neuroendokrinní expresí (NSE/Chromogranin A) bývá prognóza nemocných horší. V léčbě onemocnění má kromě chirurgické intervence své pevné místo i chemoterapie na cisplatinové bázi.

Pro praxi tedy platí doporučení, že každý nádor močového měchýře by měl být patologem vyšetřen s vědomím možnosti výskytu malobuněčného karcinomu v této lokalitě a klinik by při prokázání MKCA neměl váhat s podáním systémové chemoterapie.

Průběh onemocnění námi zachyceného případu nemocného s MBCA močového měchýře budeme dále sledovat.

LITERATURA

1. Cramer S F, Aikawa M, Cebelin M et al. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981; 47: 724-30.
2. Trias I, Algaba F et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *European Urology* 2001; 39: 85-90.
3. Sobin LH, Wittekind C et al. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 4th ed. New York, Wiley, 1997;187-190.
4. Abbas F, Civantos F, et al. Small cell carcinoma of the bladder and prostate, *Urology* 1995; 46 (5): 617-29.
5. Ondruš D. Nádory močového mechúra, diagnostika a liečba. Vydavateľstvo Osveta, Bratislava, 2000; 85.
6. Young RH, Eble JN et al. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Human Pathology* 1991; 22 (10): 948-965.
7. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG et al. Small cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer* 1992; 69: 527-536.
8. Ito K, Kyakumo M, Sakai H et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: A case of remarkable remission with combined chemotherapy. *Acta Urol Jpn* 1988; 34: 1443-7.
9. Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK et al. Advanced small cell carcinoma of the bladder, successful treatment with combined cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin a cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1928-36.
10. Cheng DL, Unger PM, Foster CA et al. Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin therapy. *J Urol* 1995; 153: 417-419.

Práce vznikla s podporou grantu IGA č. NC/5961-3 IGA MZ ČR a VZ MŠMT J 13/98111100005.