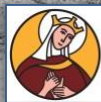


8. Východoslovenský BIOPTICKÝ SEMINÁR, 27.-28. apríl 2018
Golden Royal Boutique Hotel, Košice

Prípád SD-IAP 665

Prezentuje: **Katarína MACHÁLEKOVÁ**

Ústav patológie; Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava



Onkologický ústav
sv. Alžbety



Základné údaje

Údaje zo sprievodného listu:

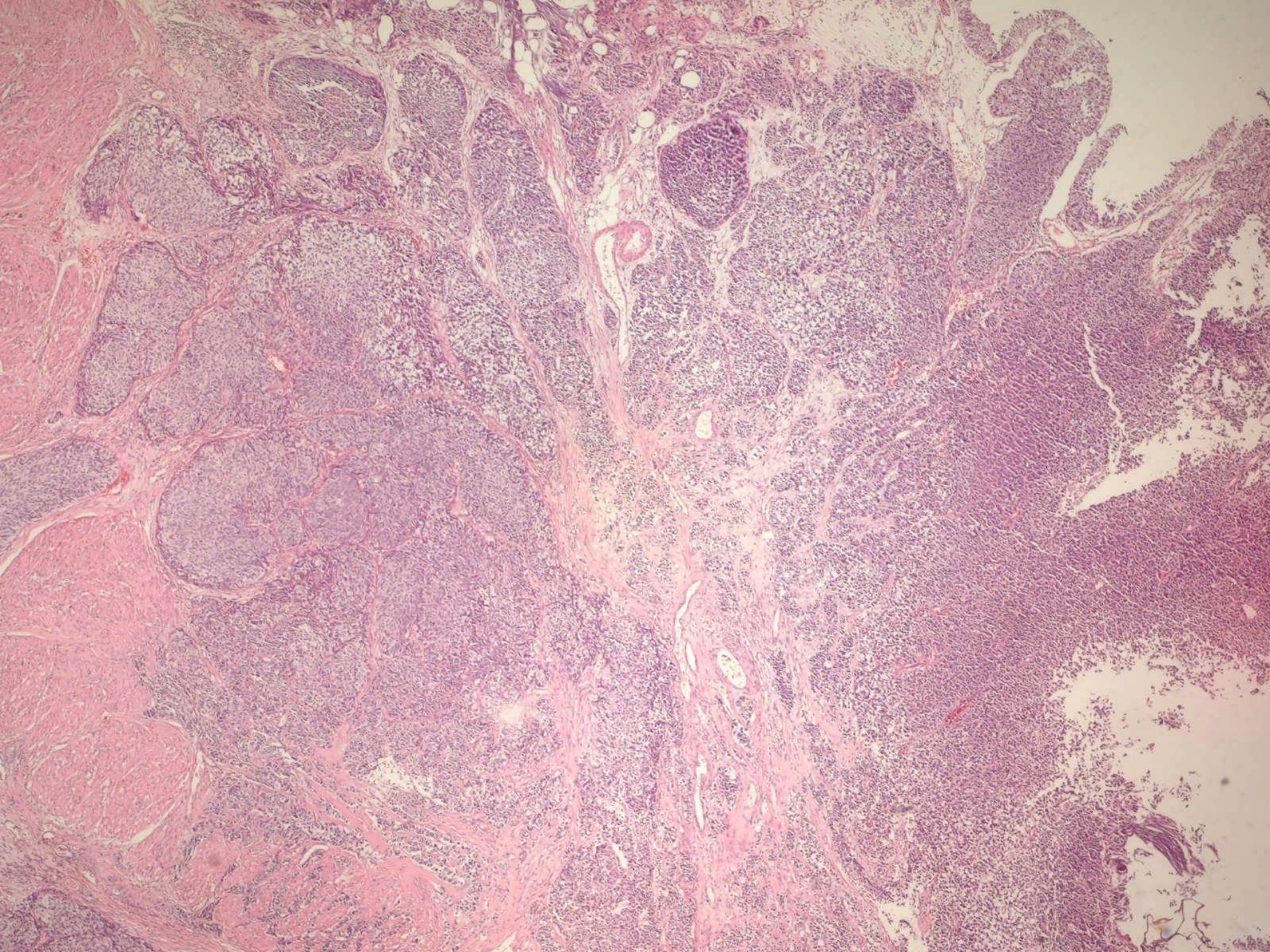
- 76-ročný muž s nádorom močového mechúra
- realizovaná transuretrálna resekcia

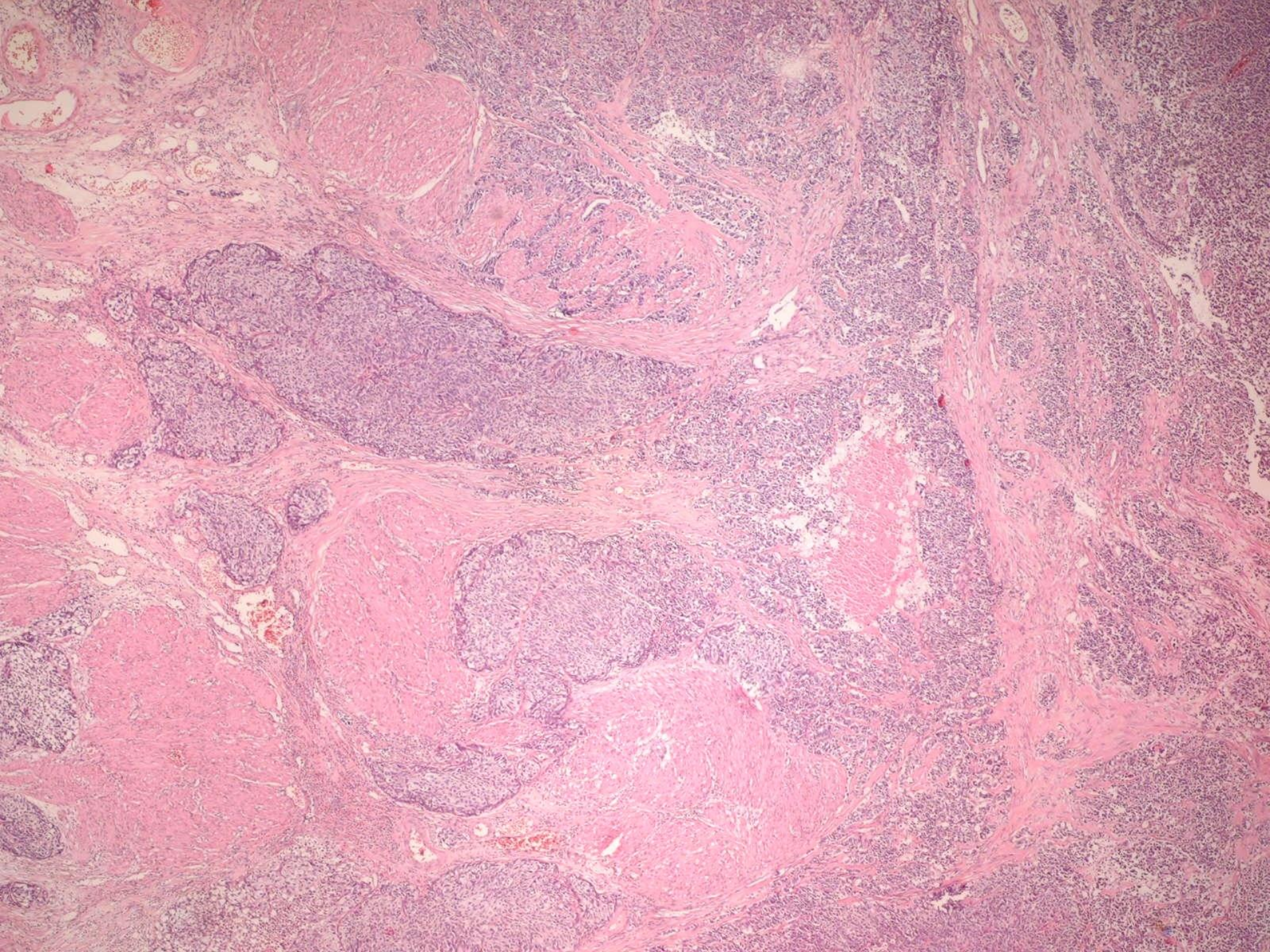
Makroskopický opis:

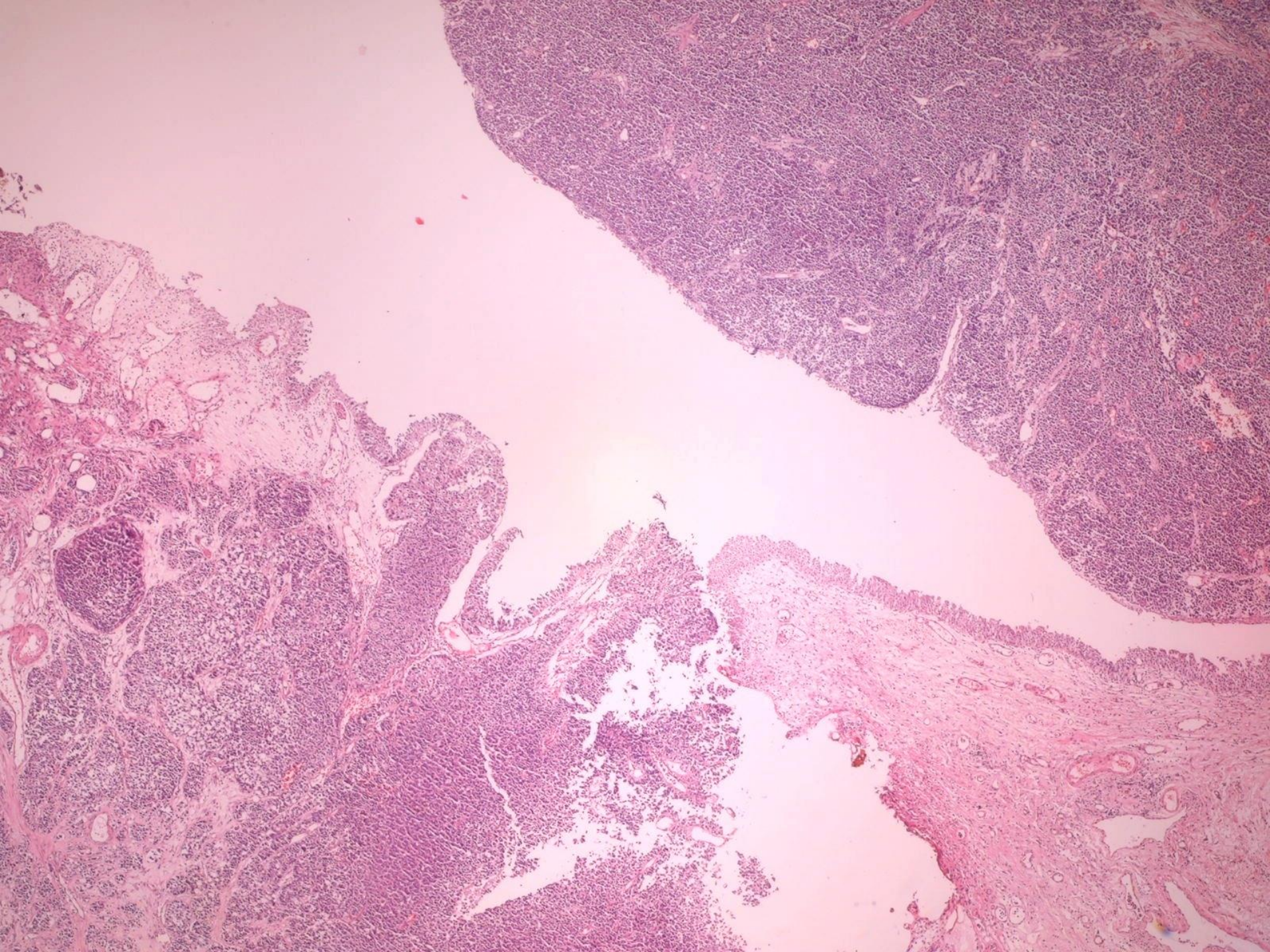
- početné fragmenty hutného tumorózneho tkaniva bielo-sivej farby

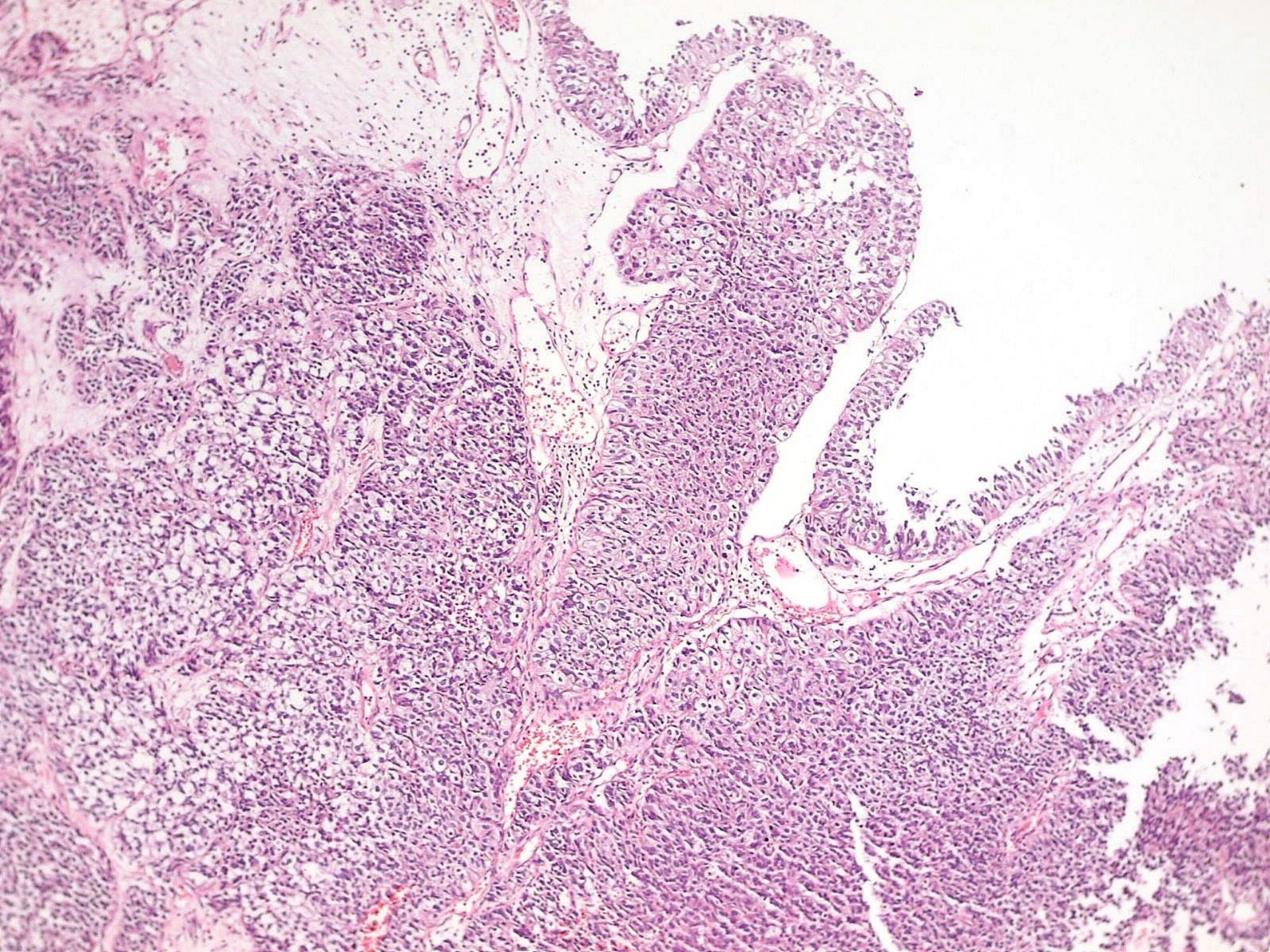
Klinická diagnóza:

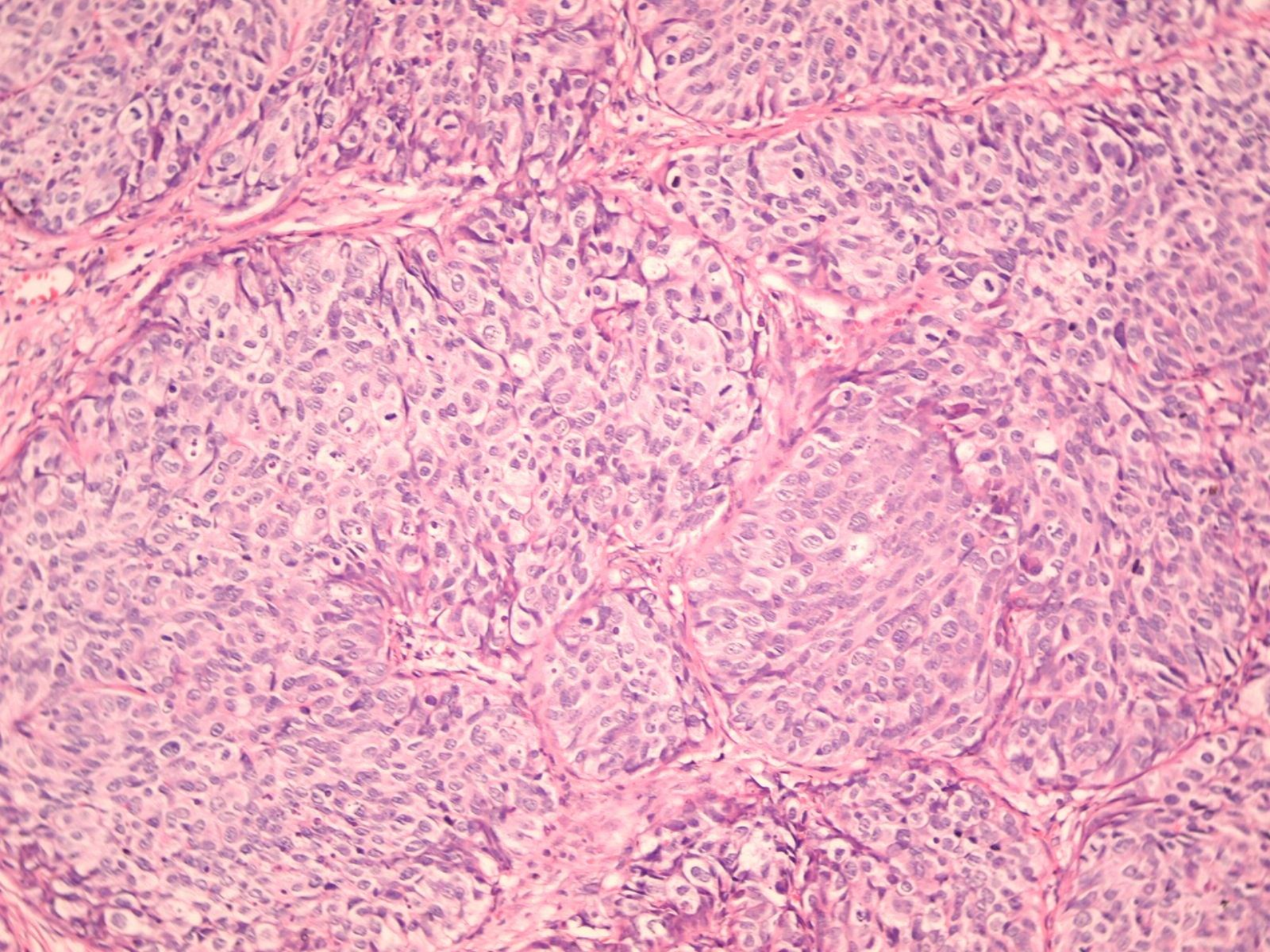
- nádor močového mechúra

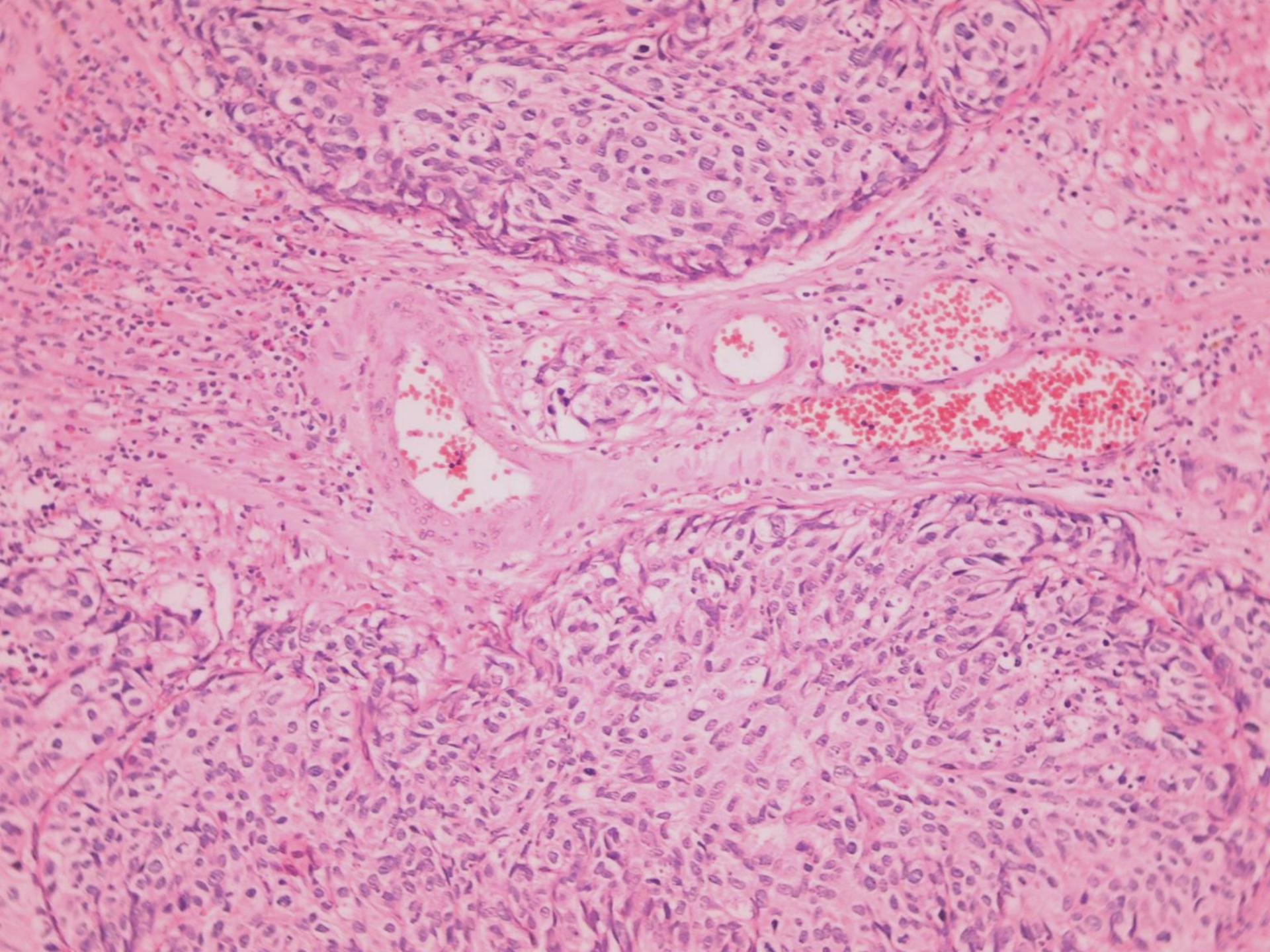


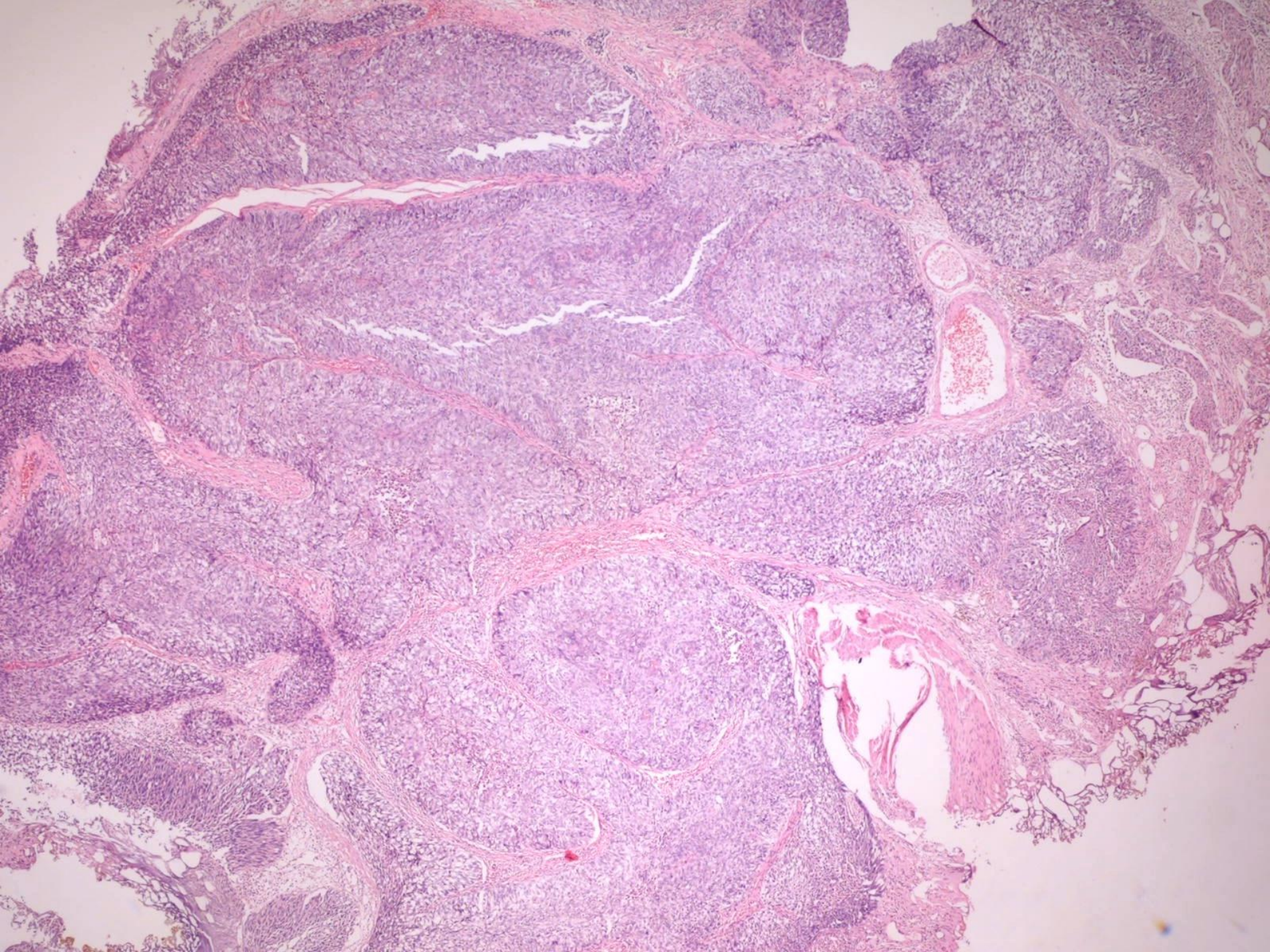


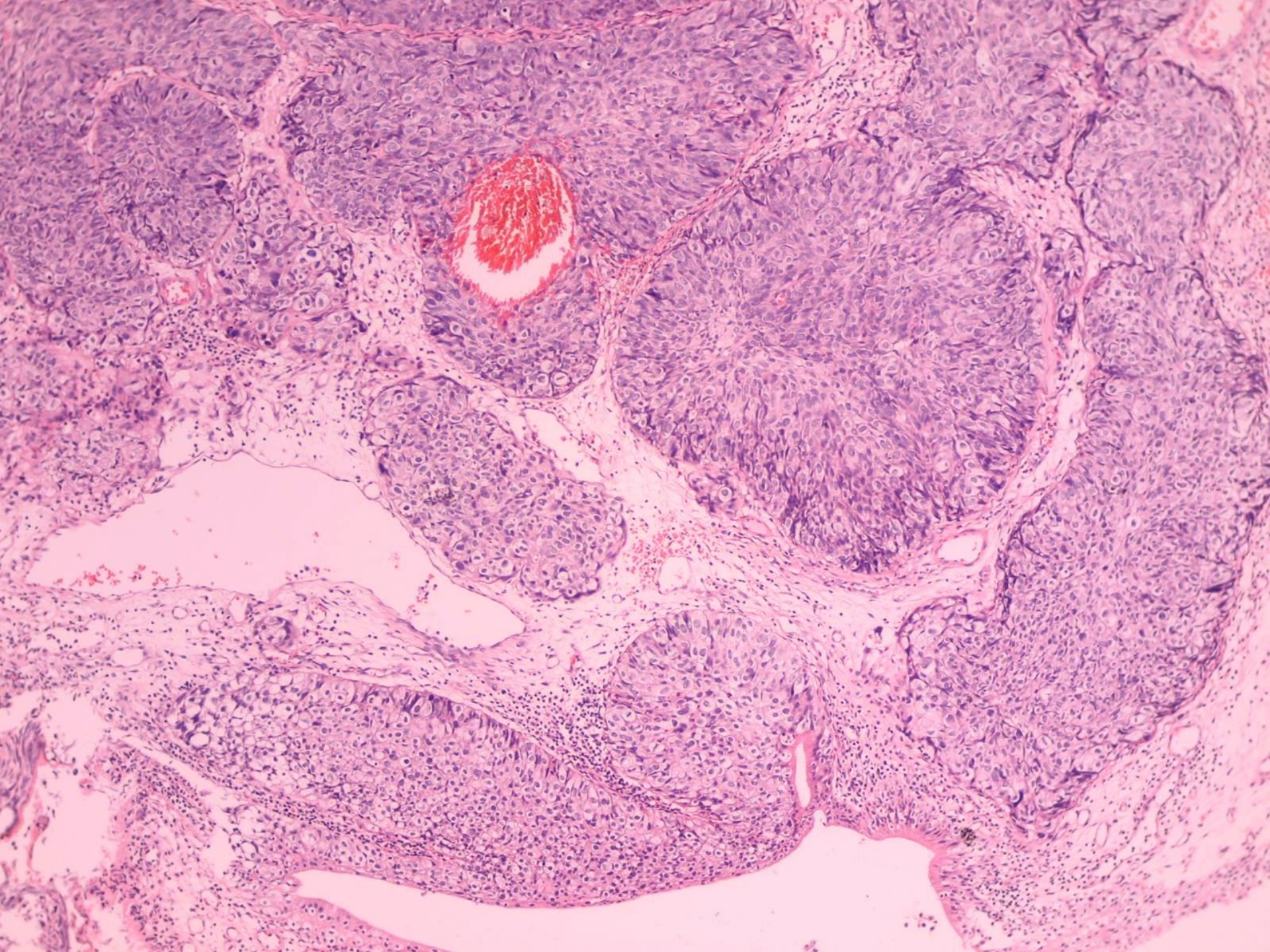


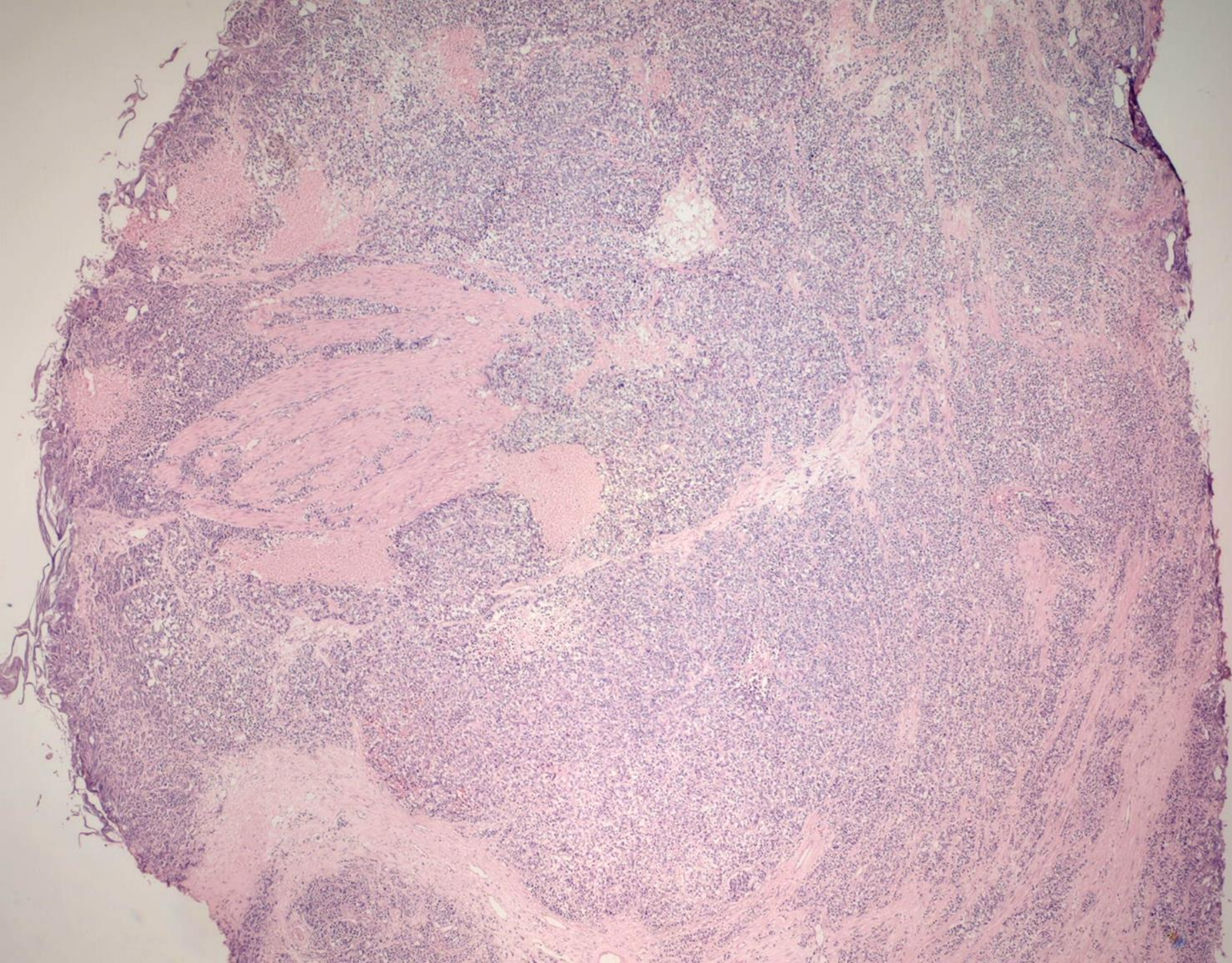


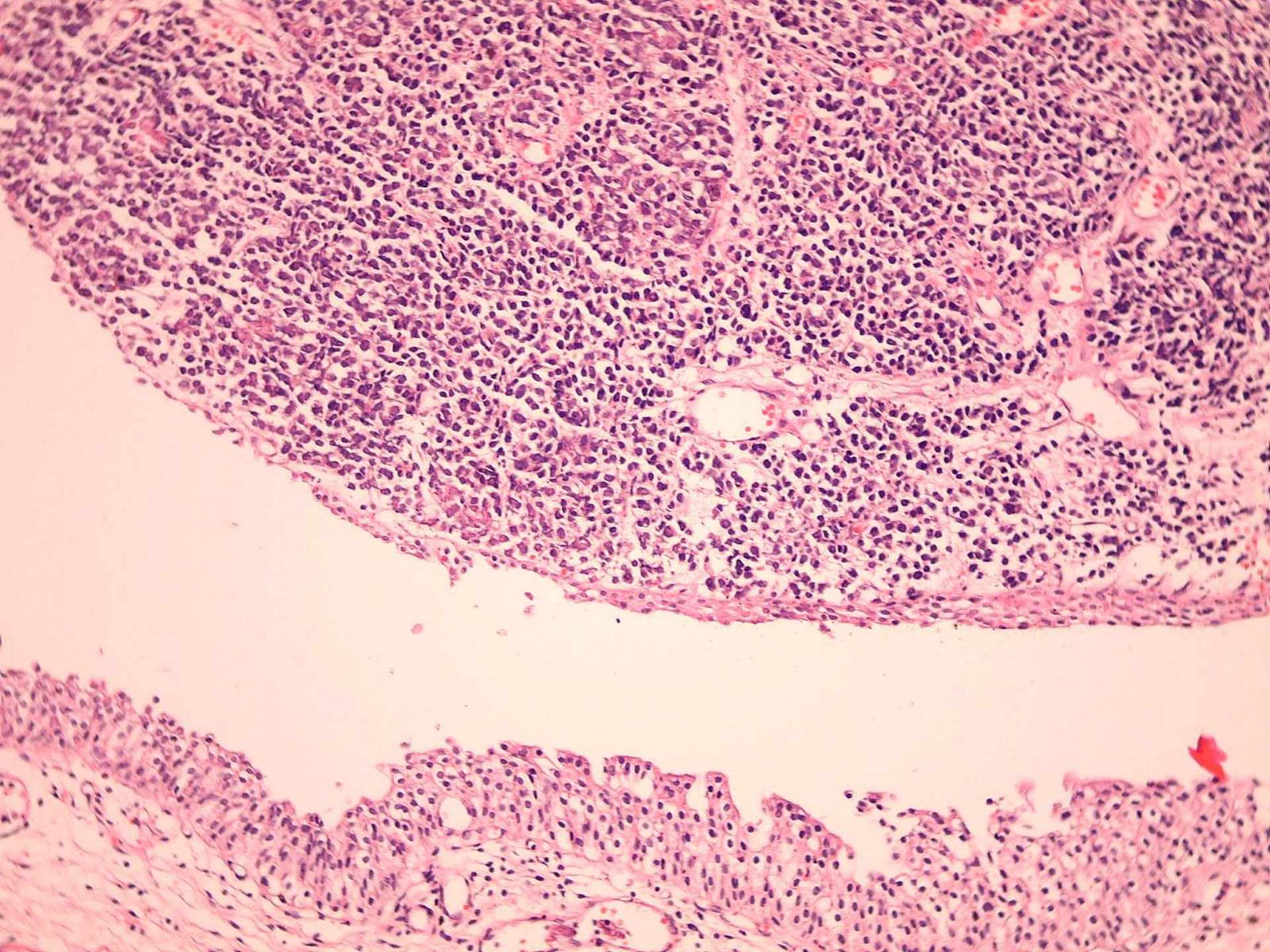


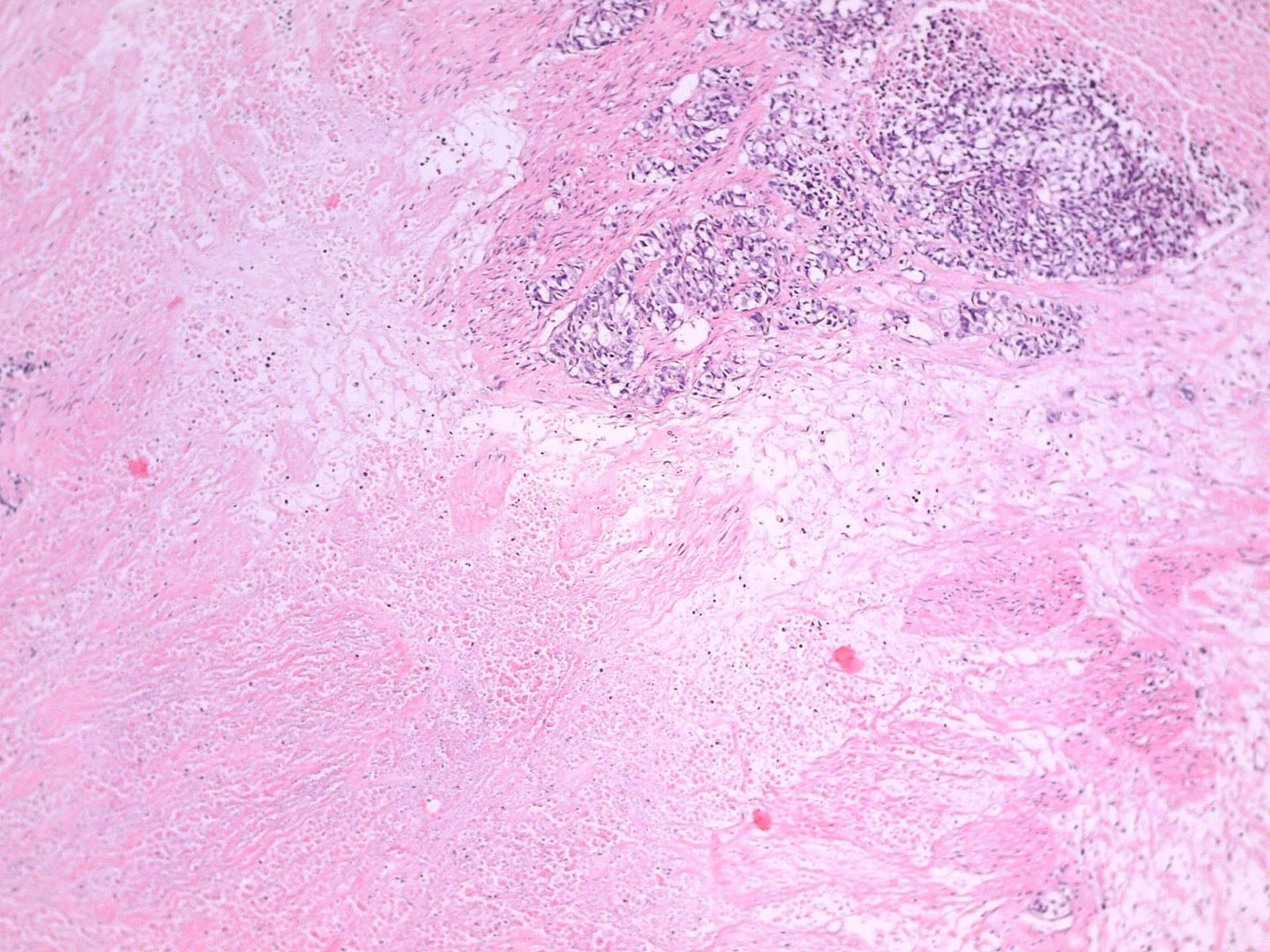


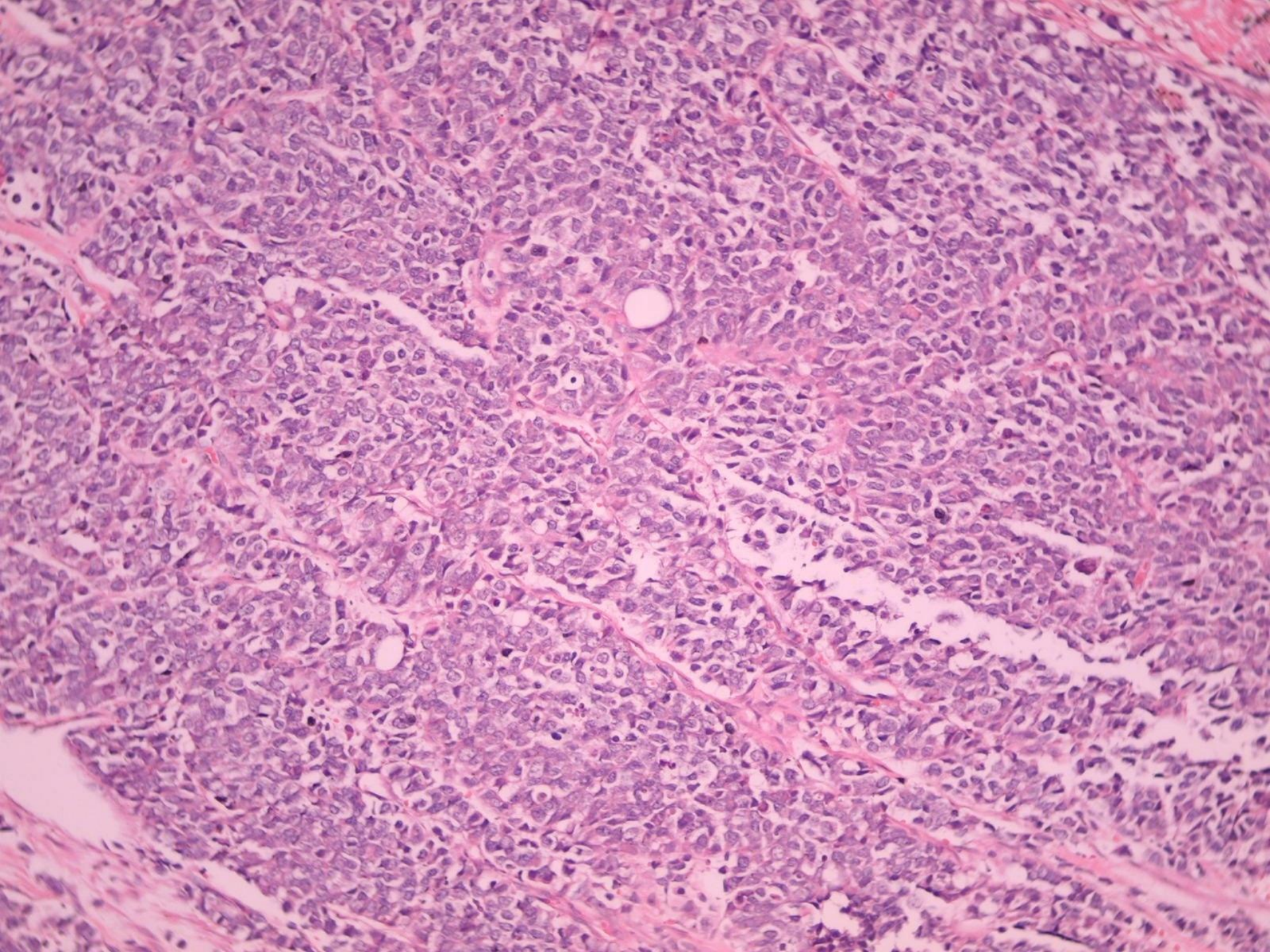


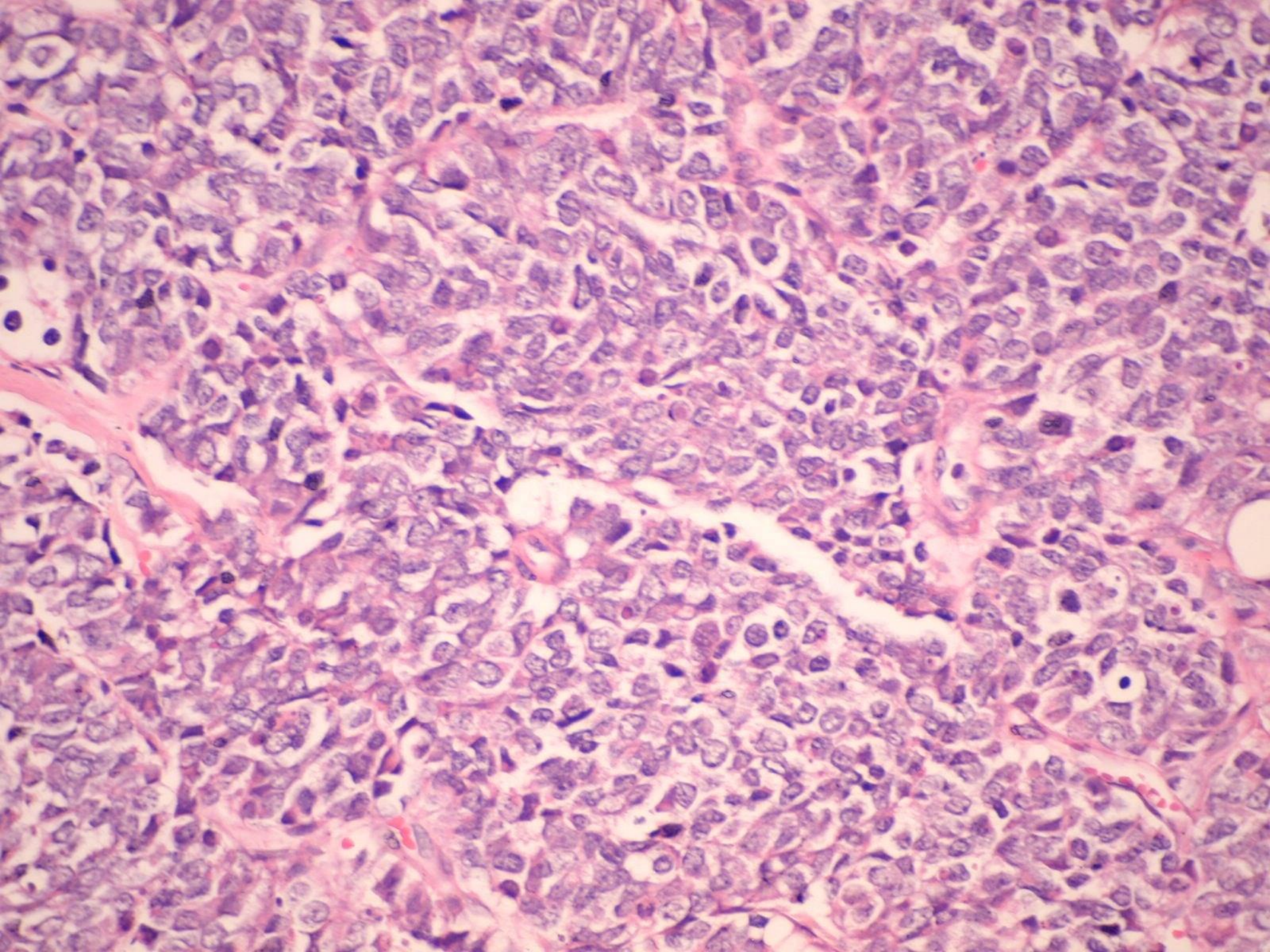


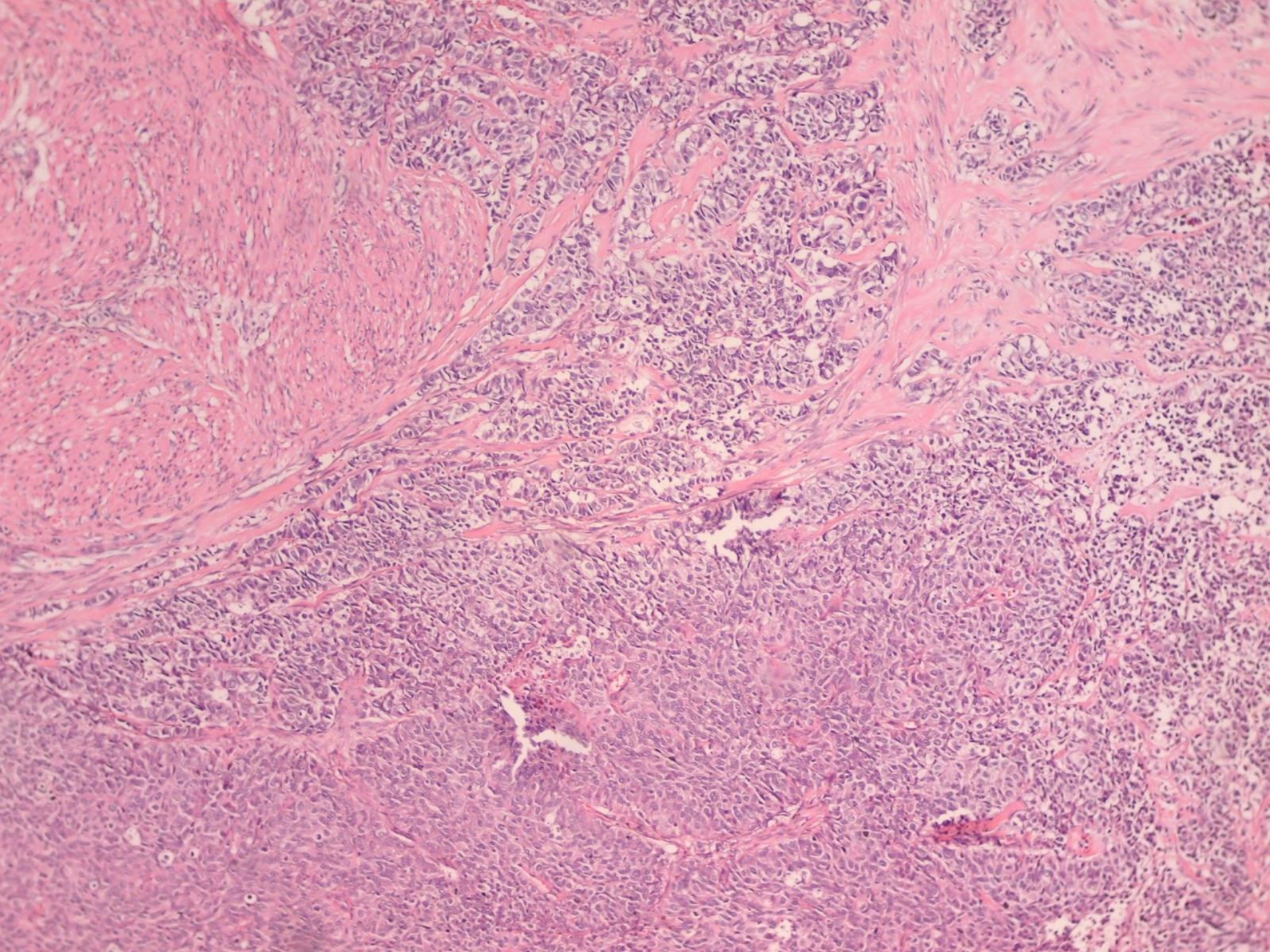


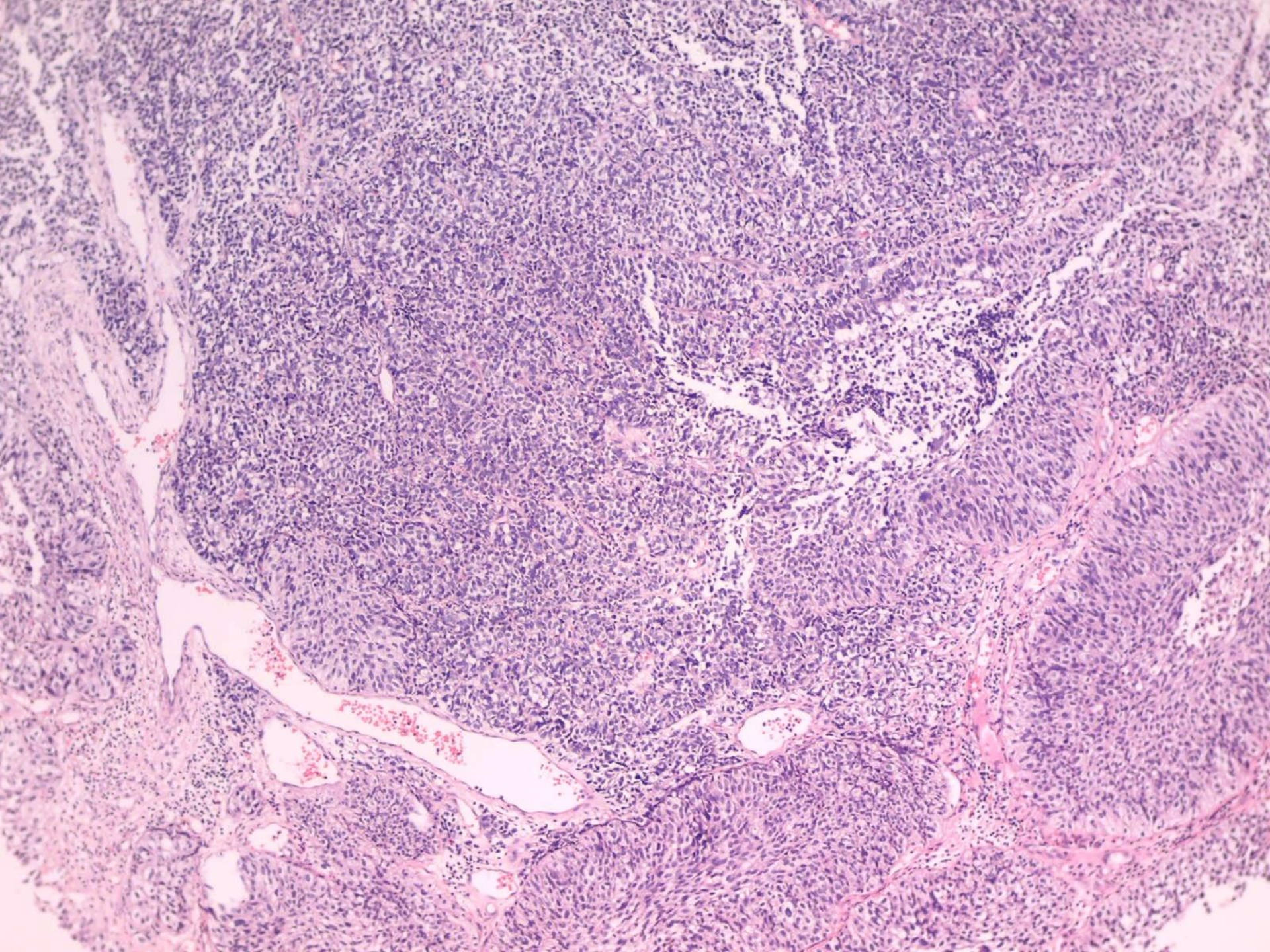


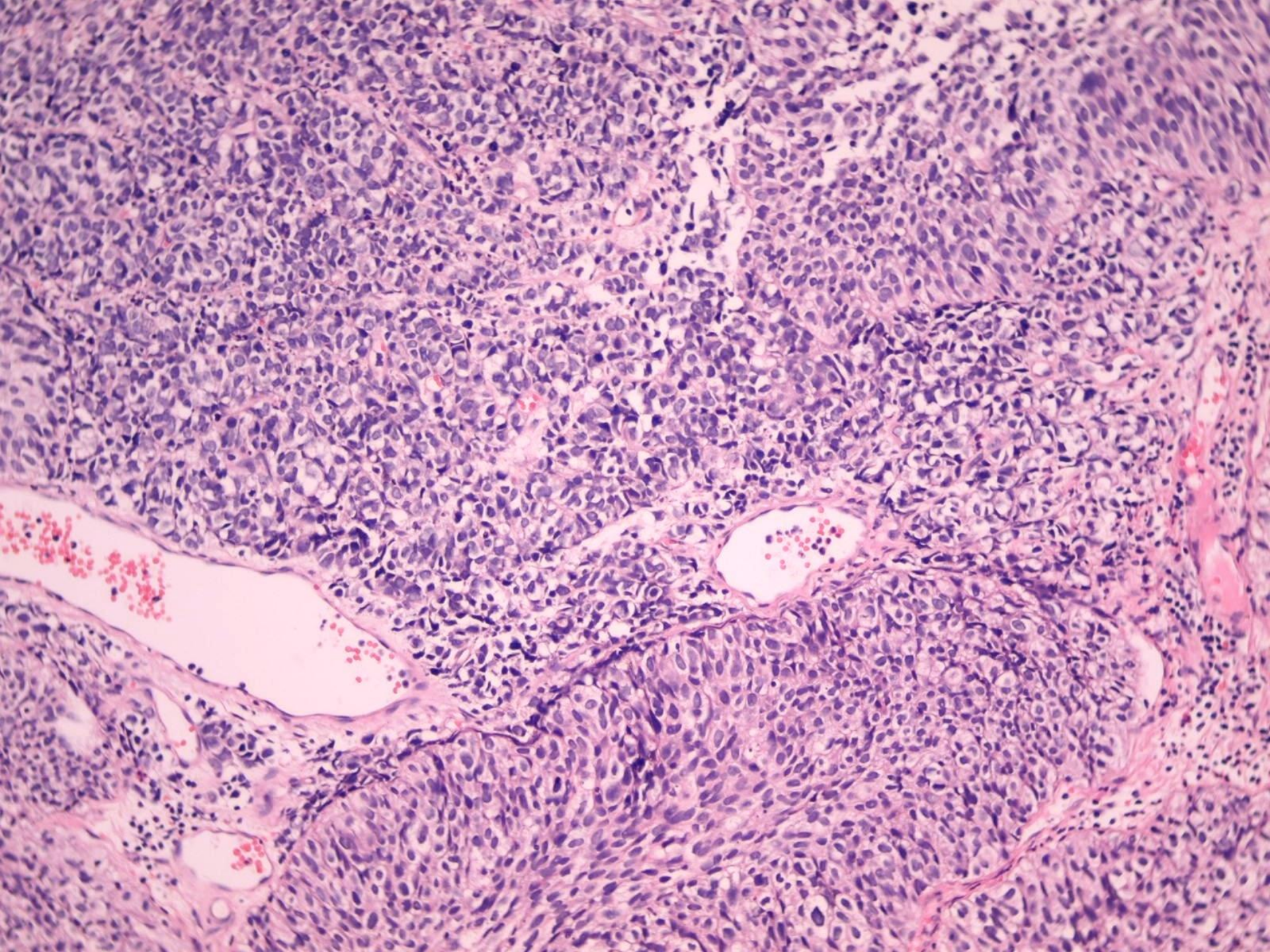


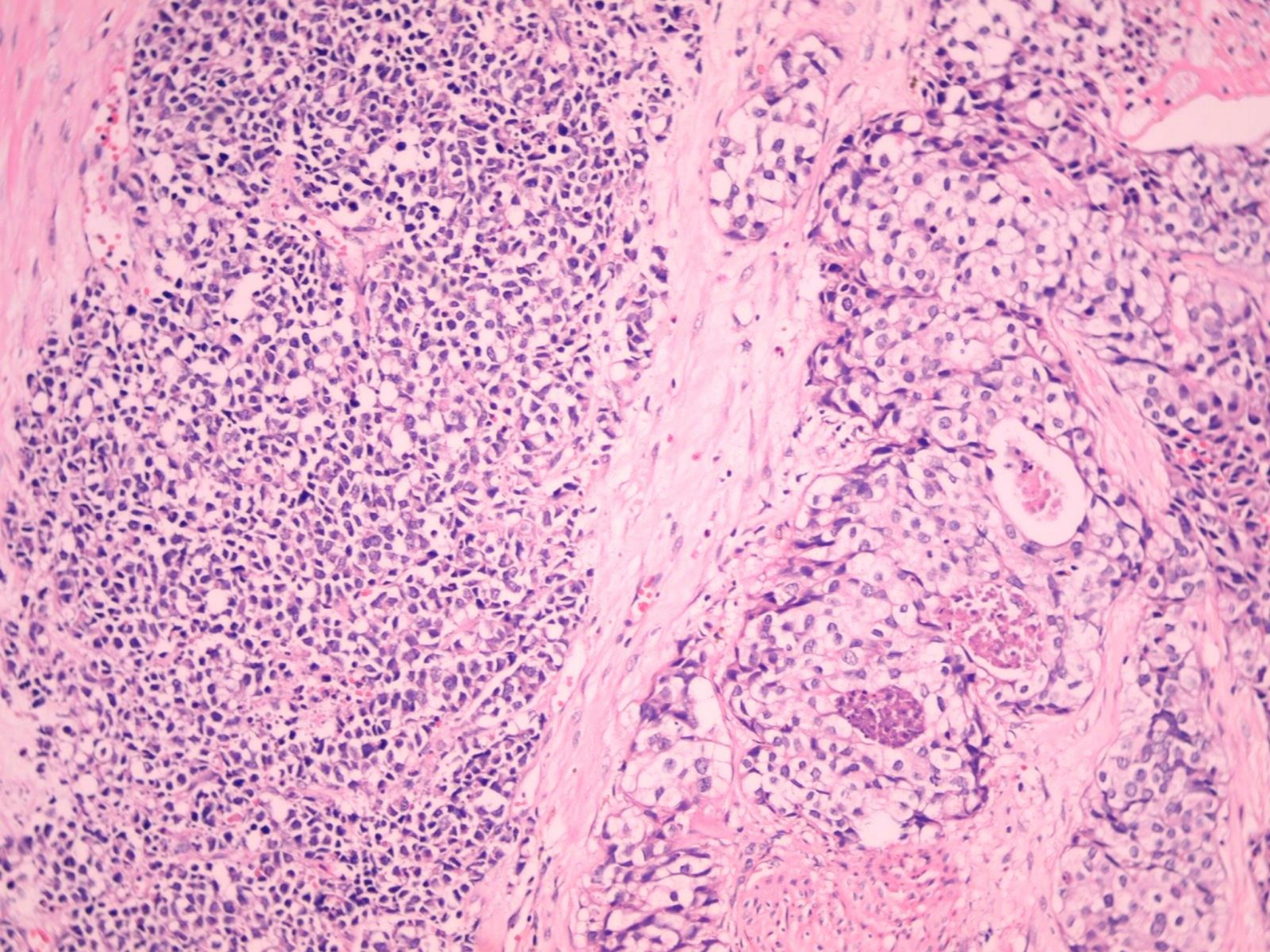




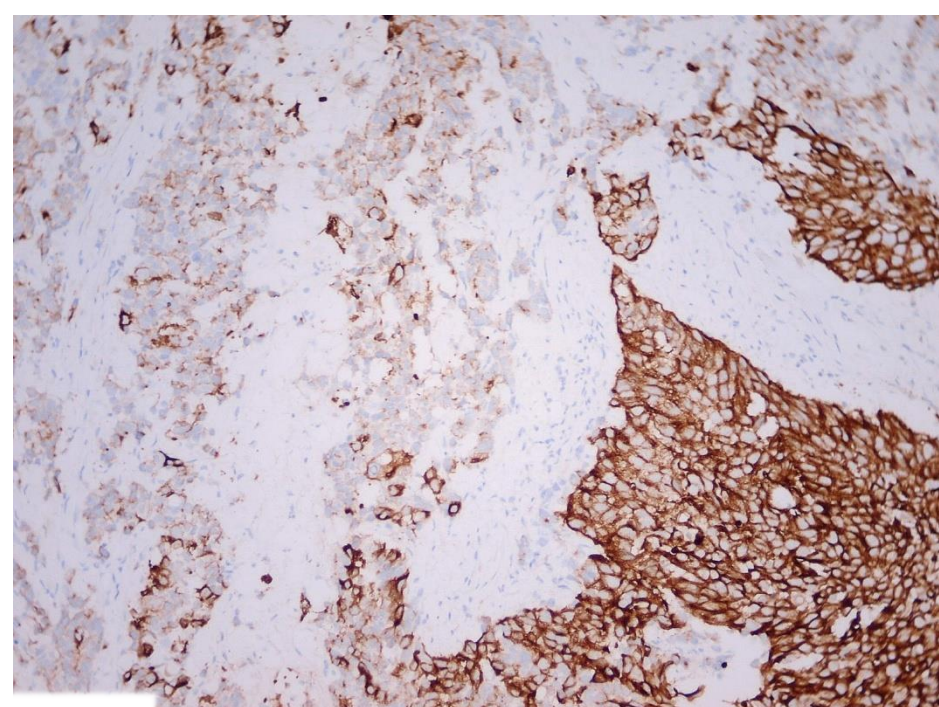
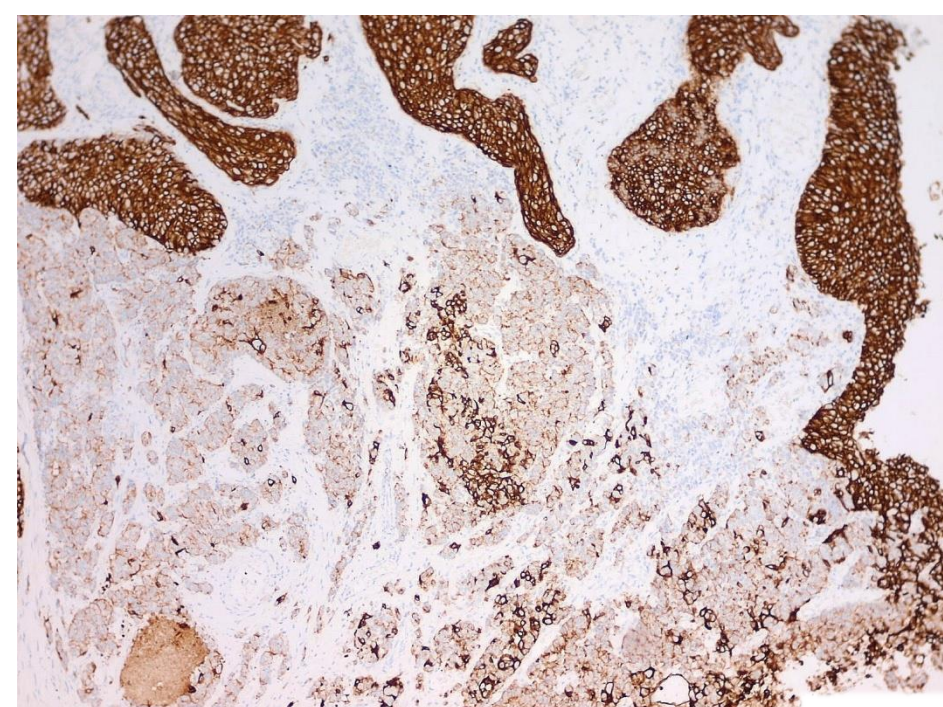




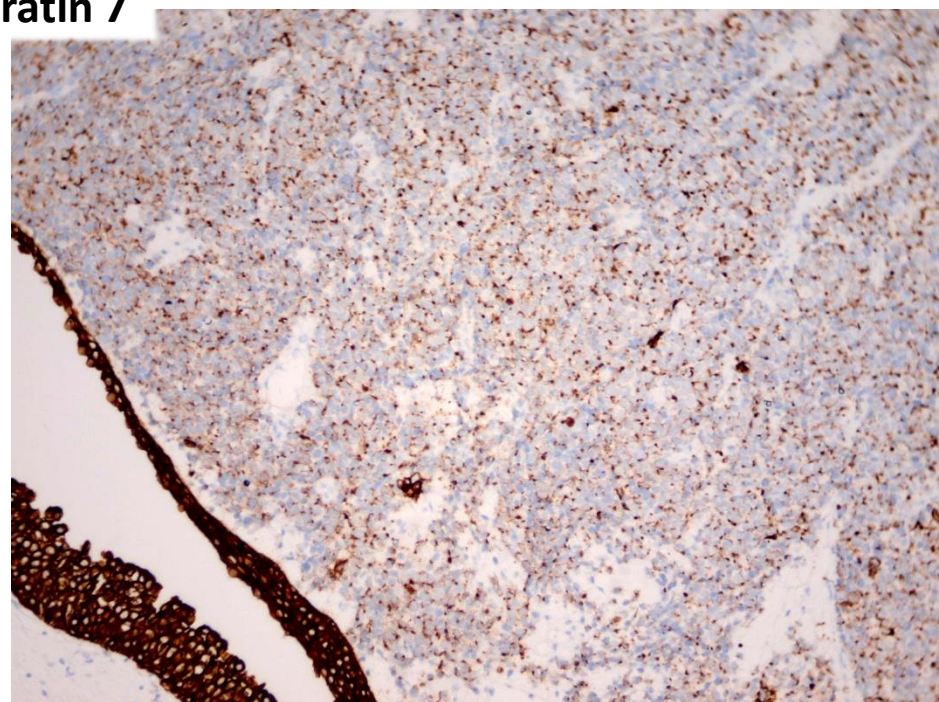
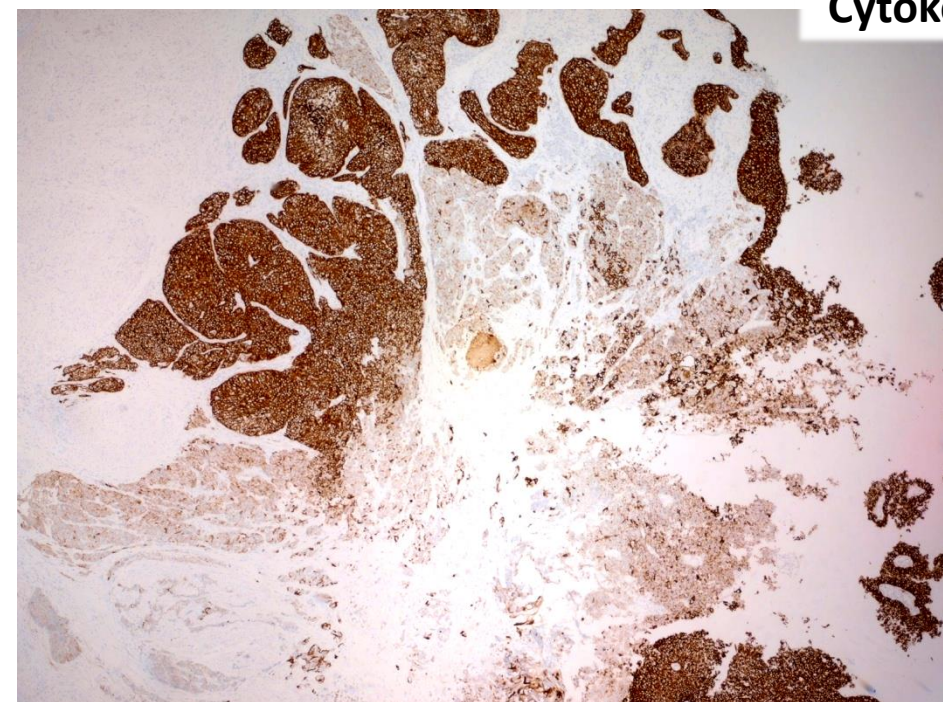


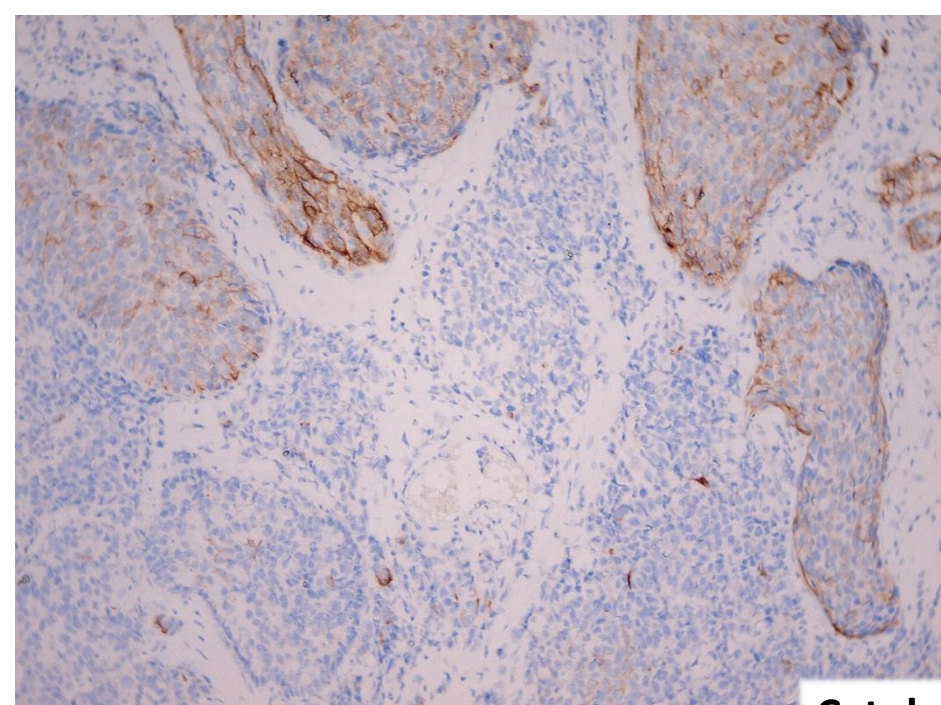




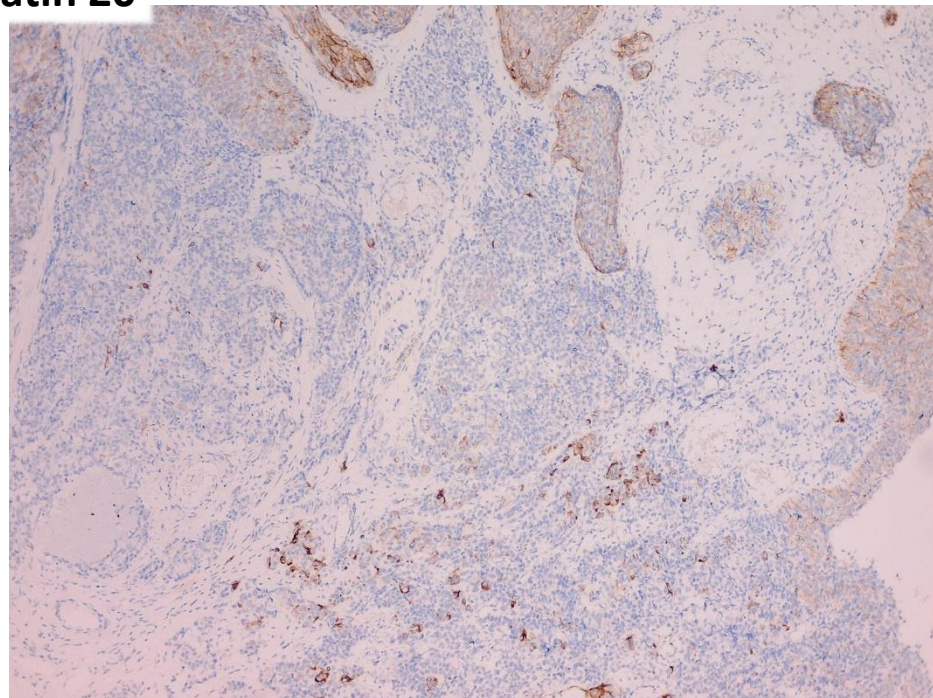


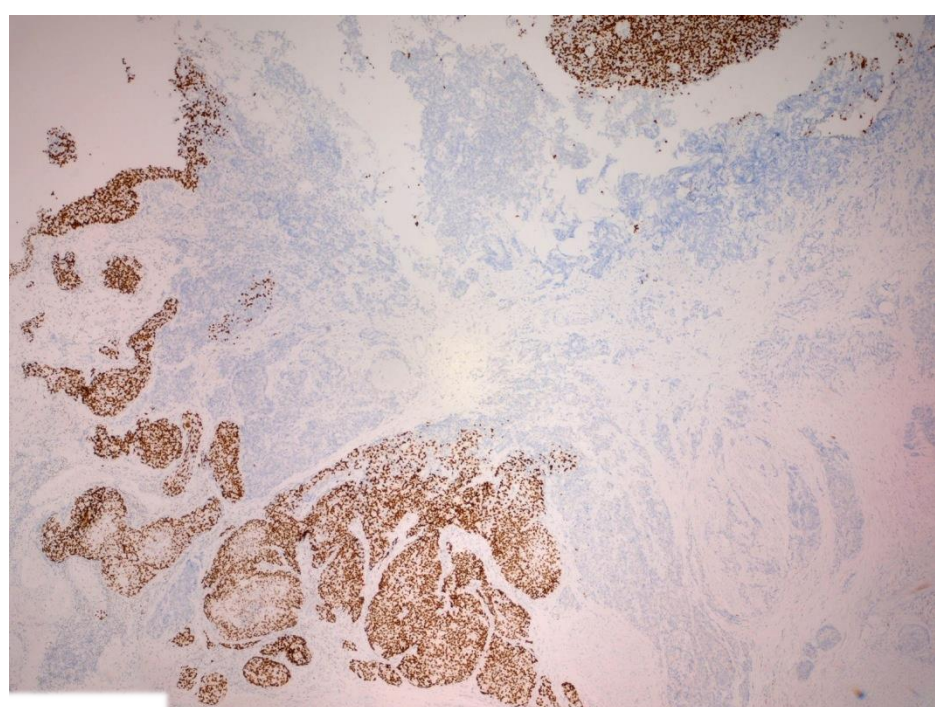
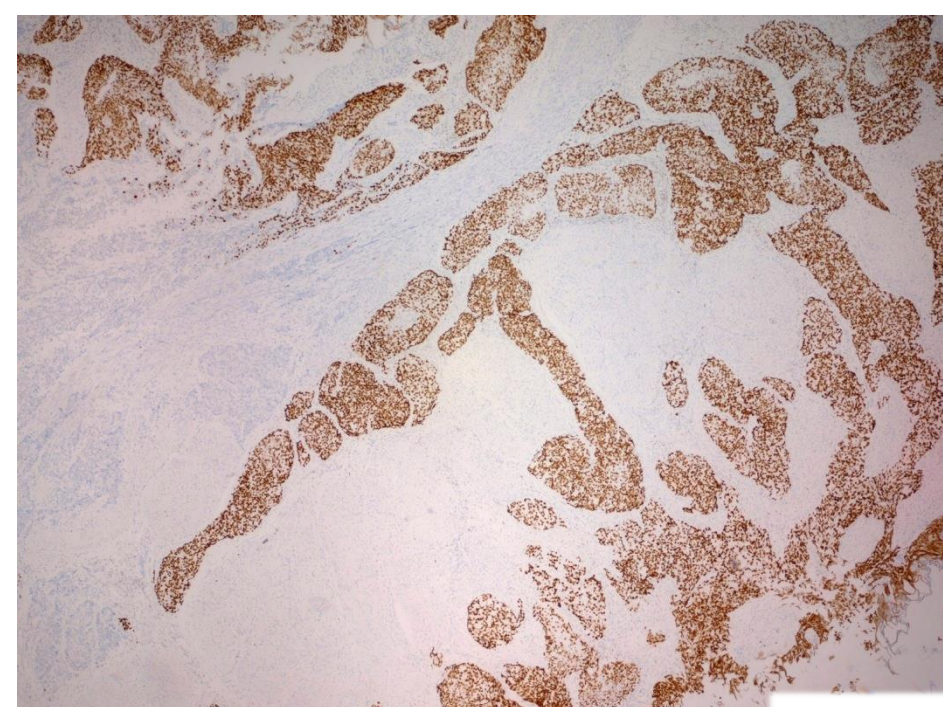
Cytokeratín 7



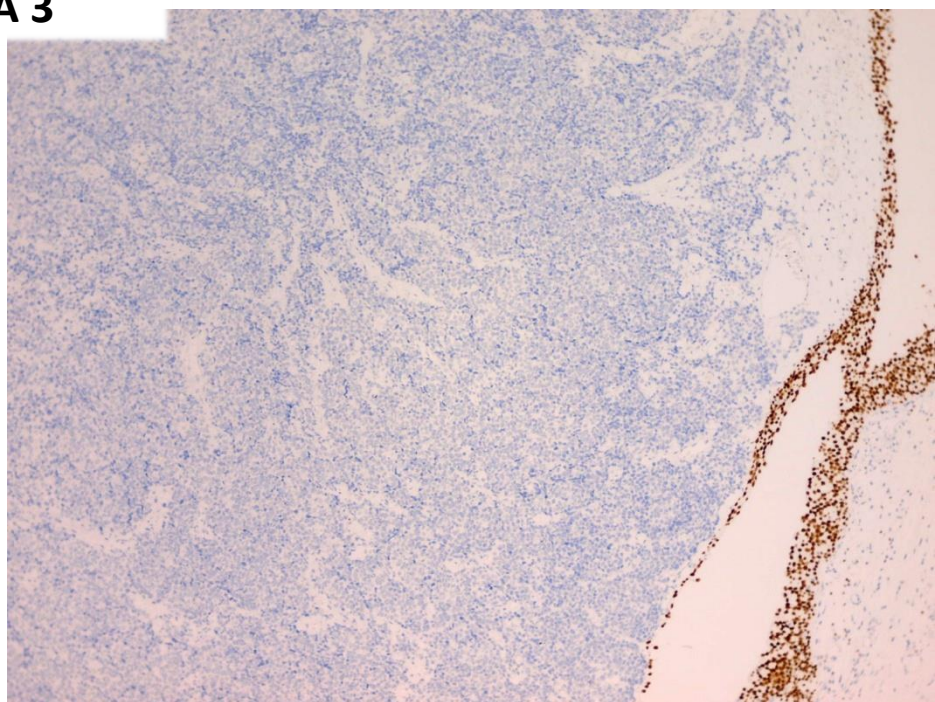
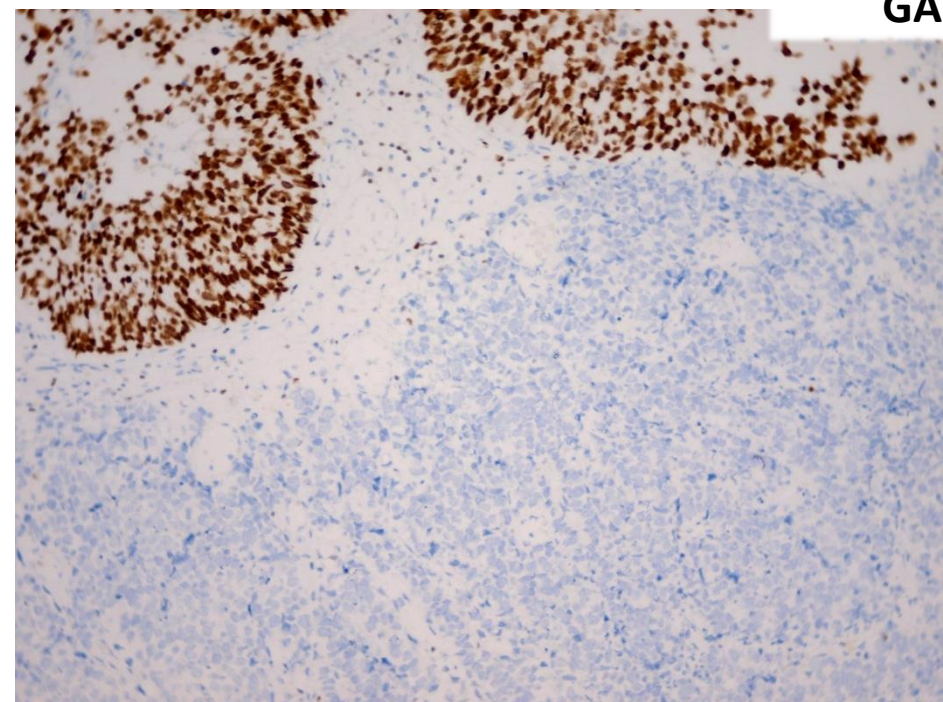


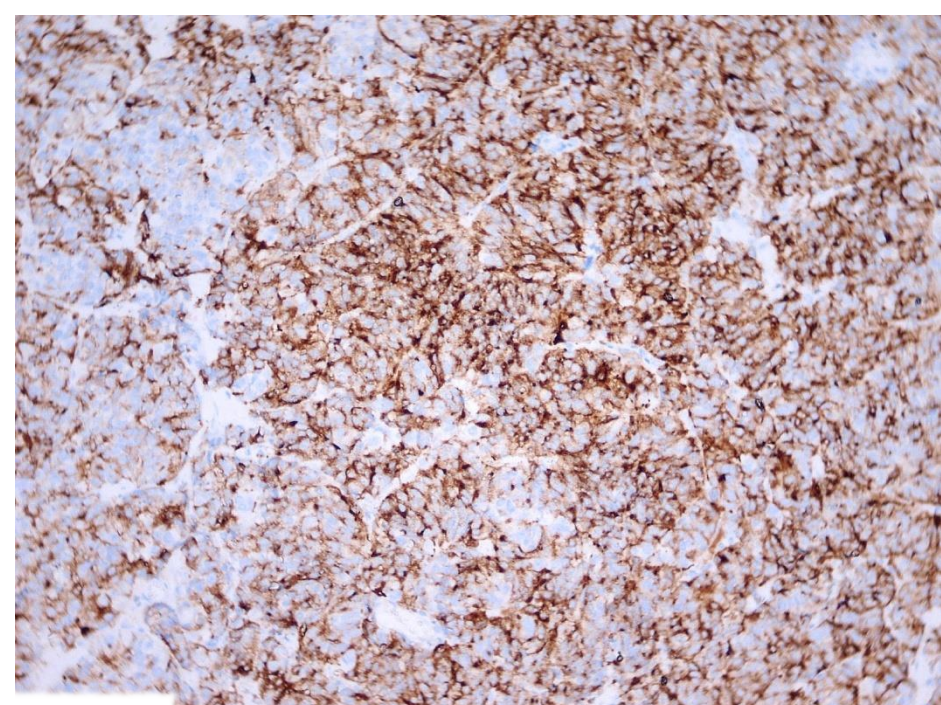
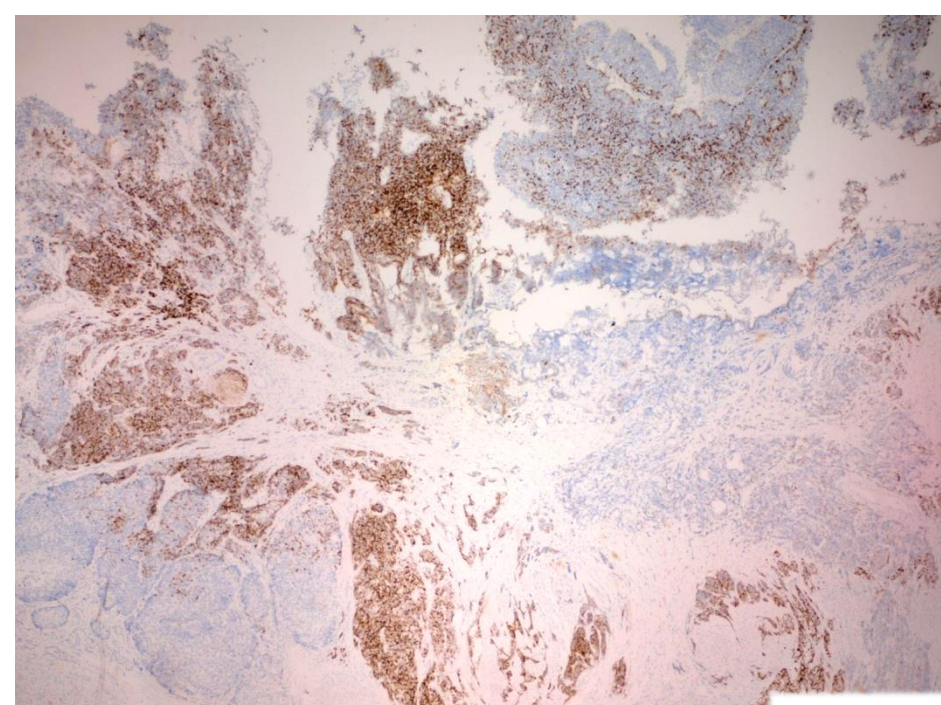
Cytokeratín 20



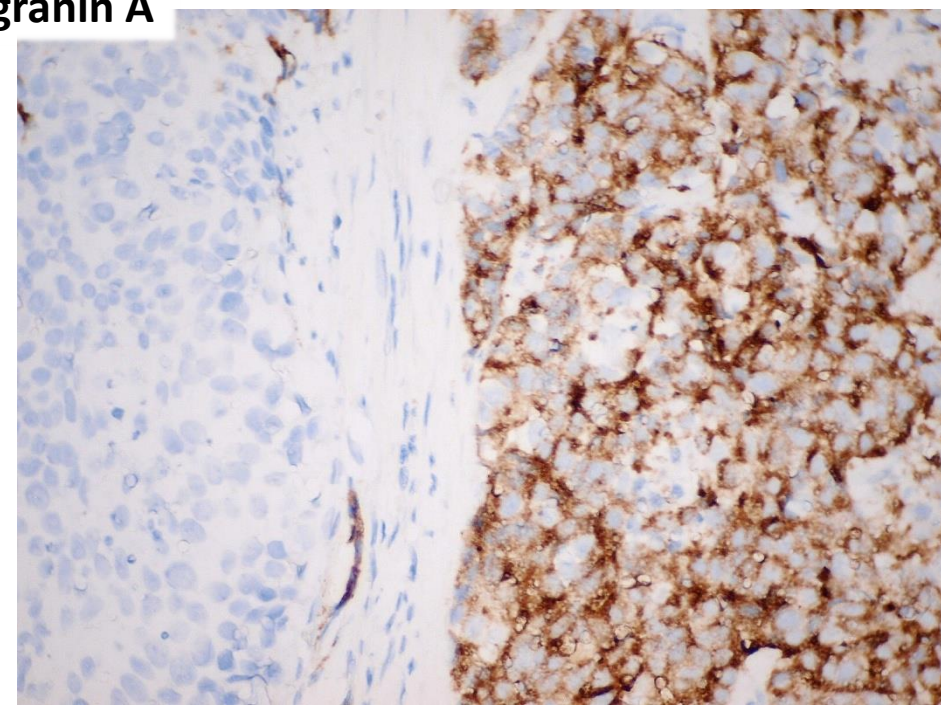
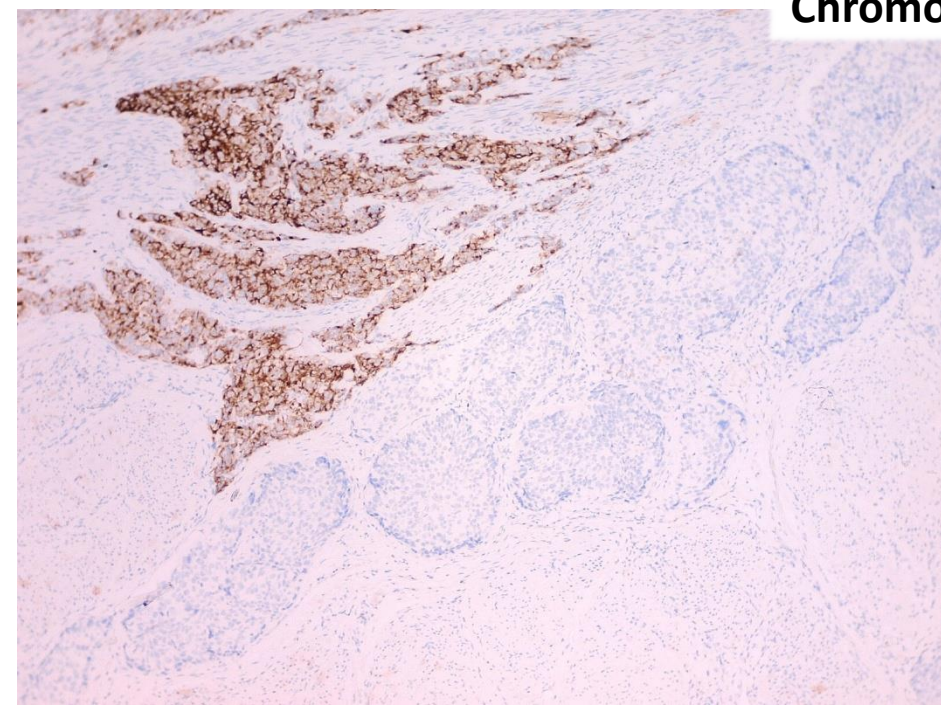


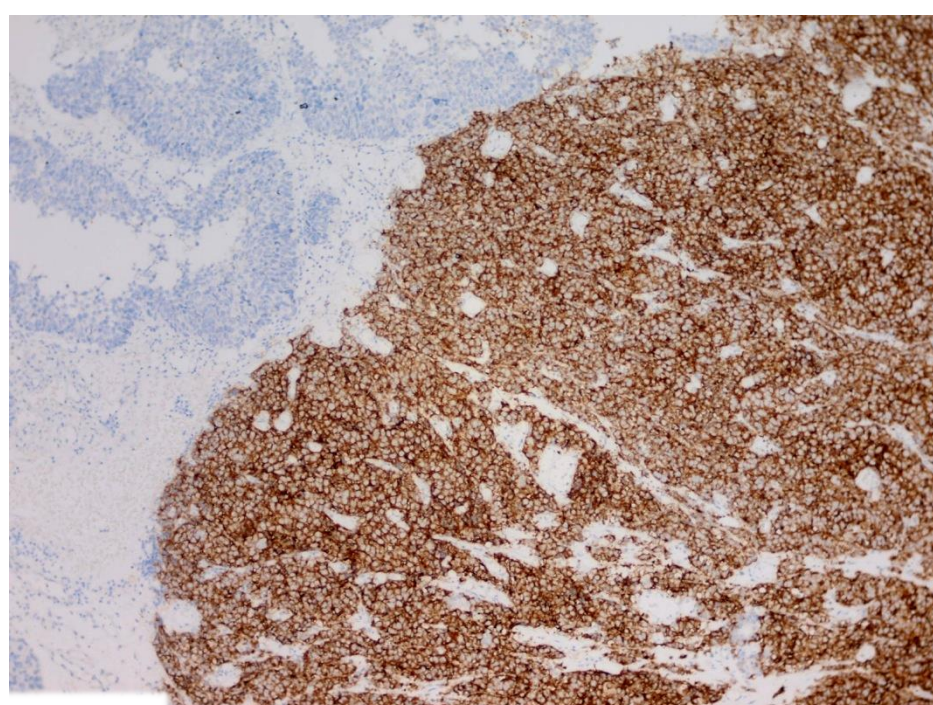
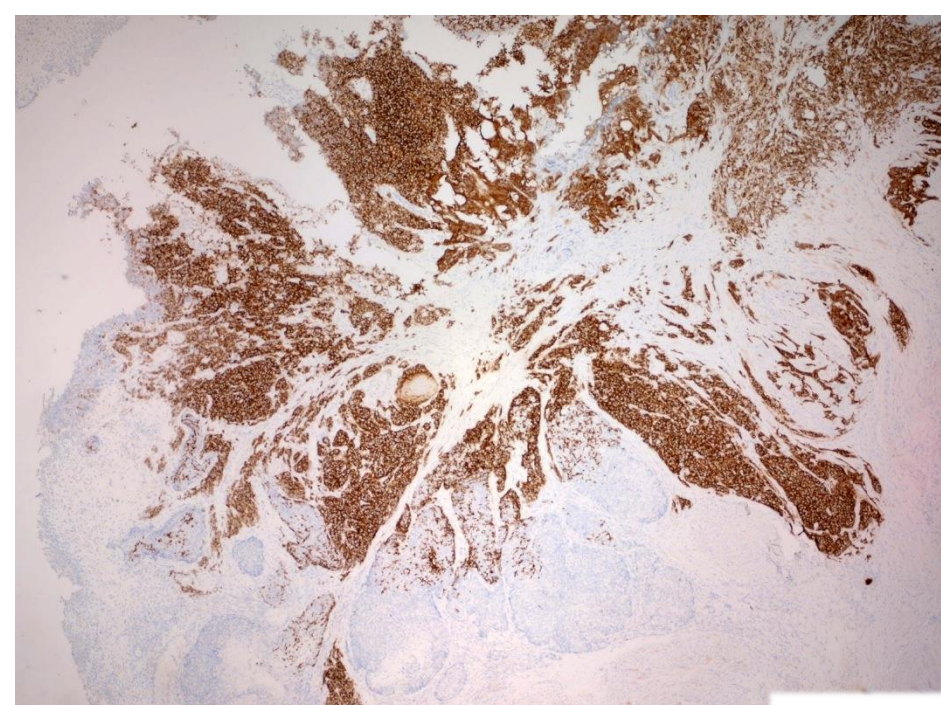
GATA 3



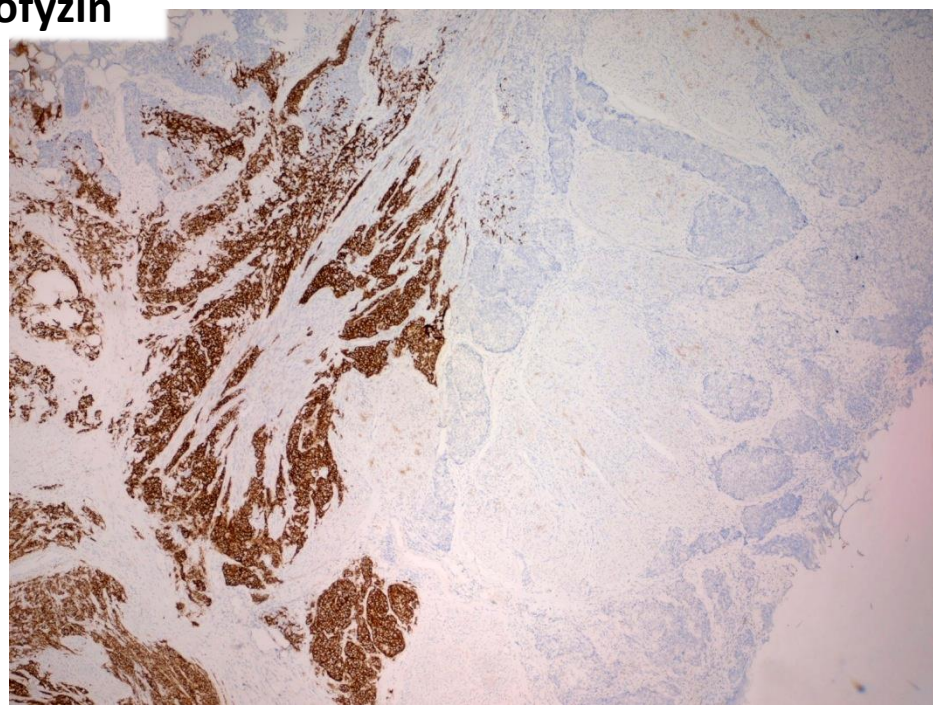
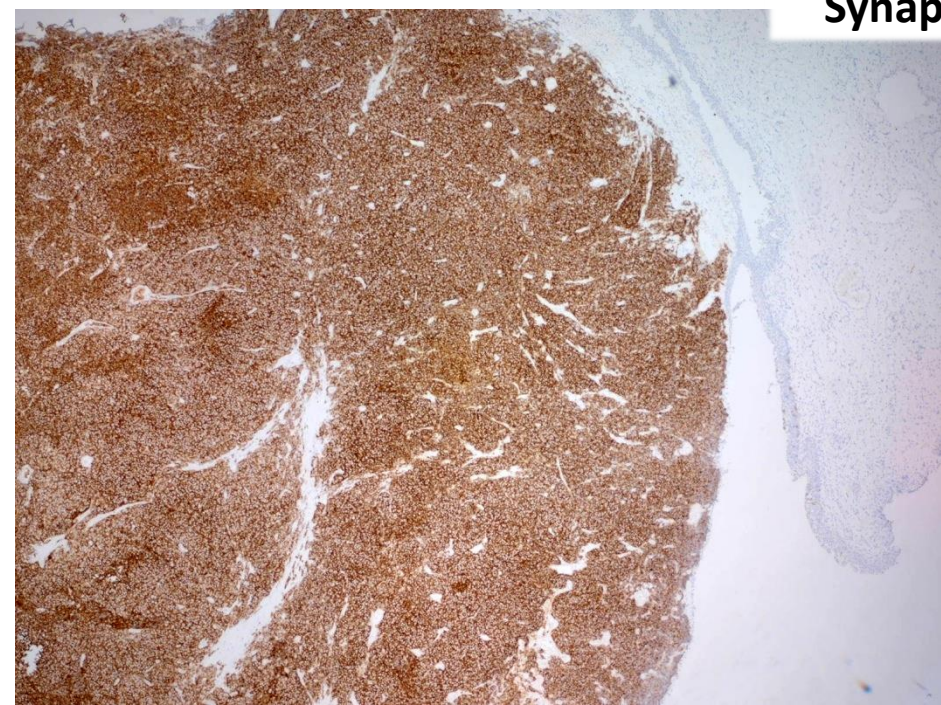


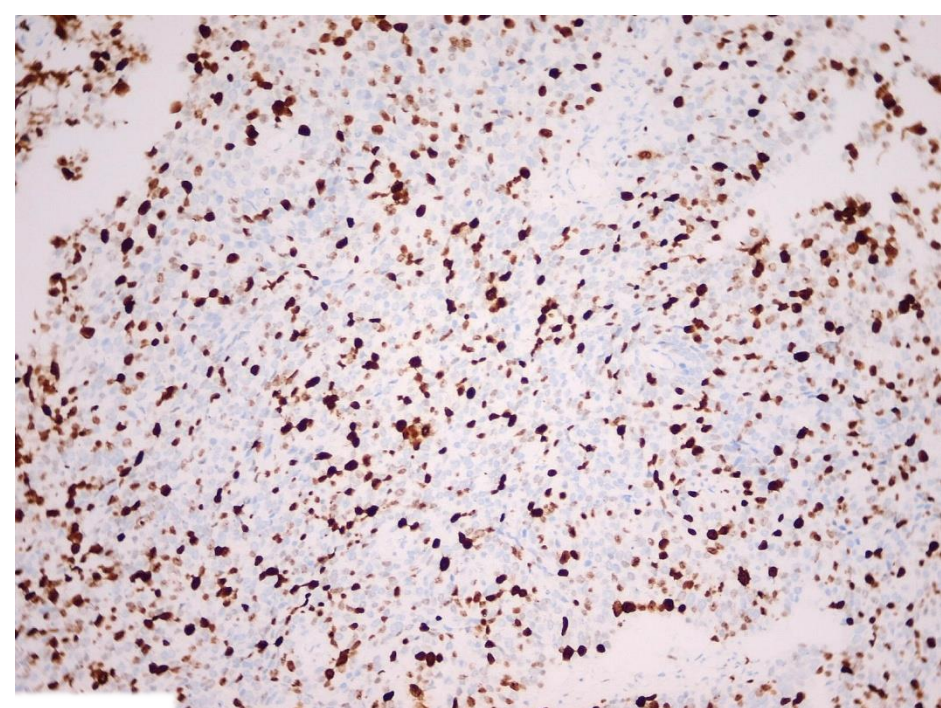
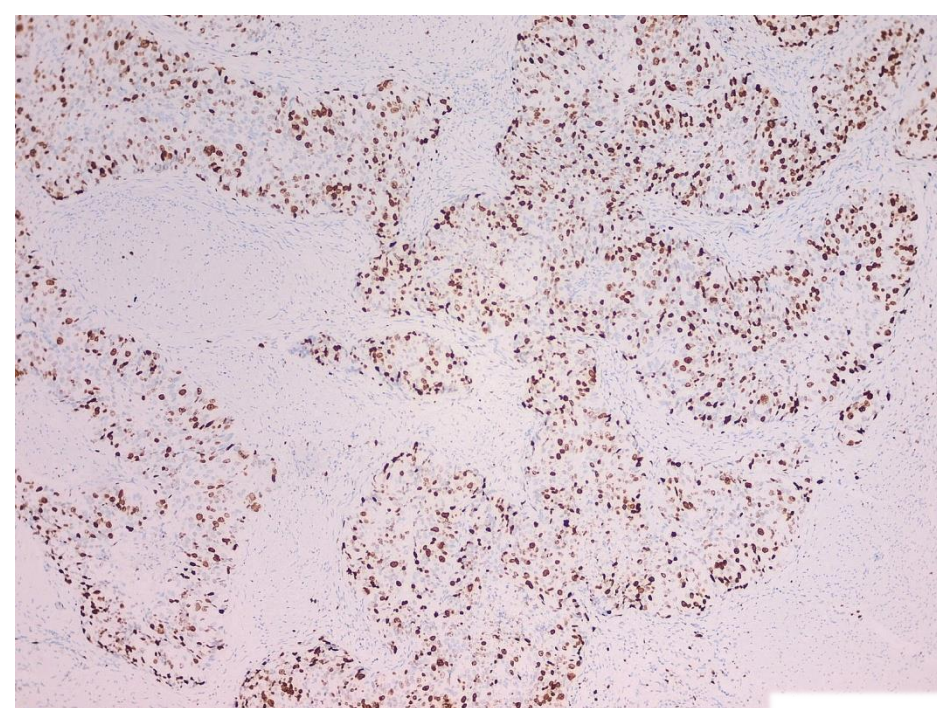
Chromogranín A



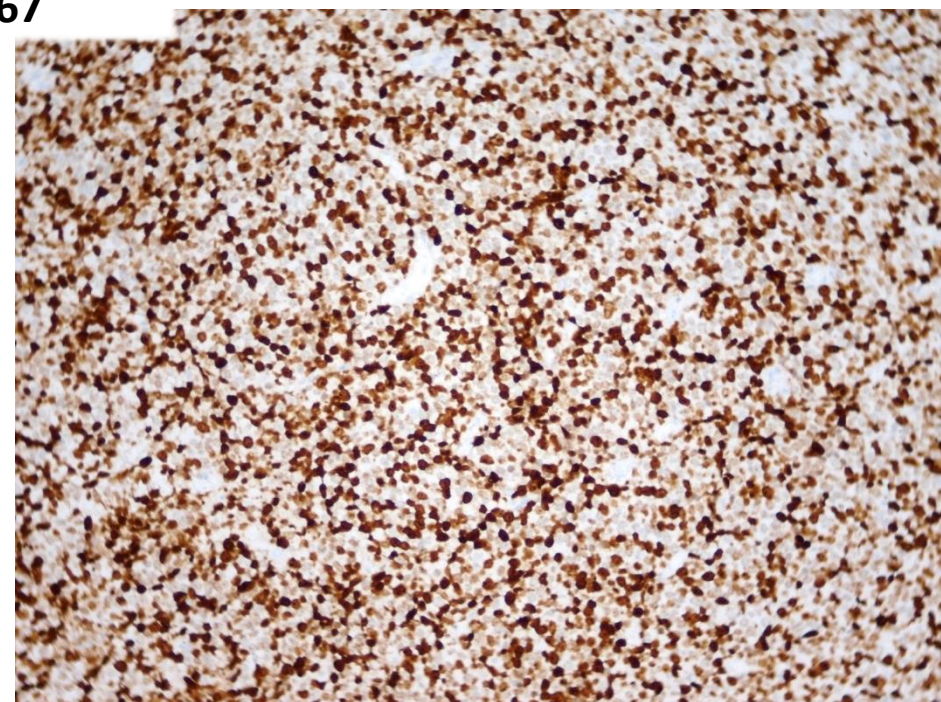
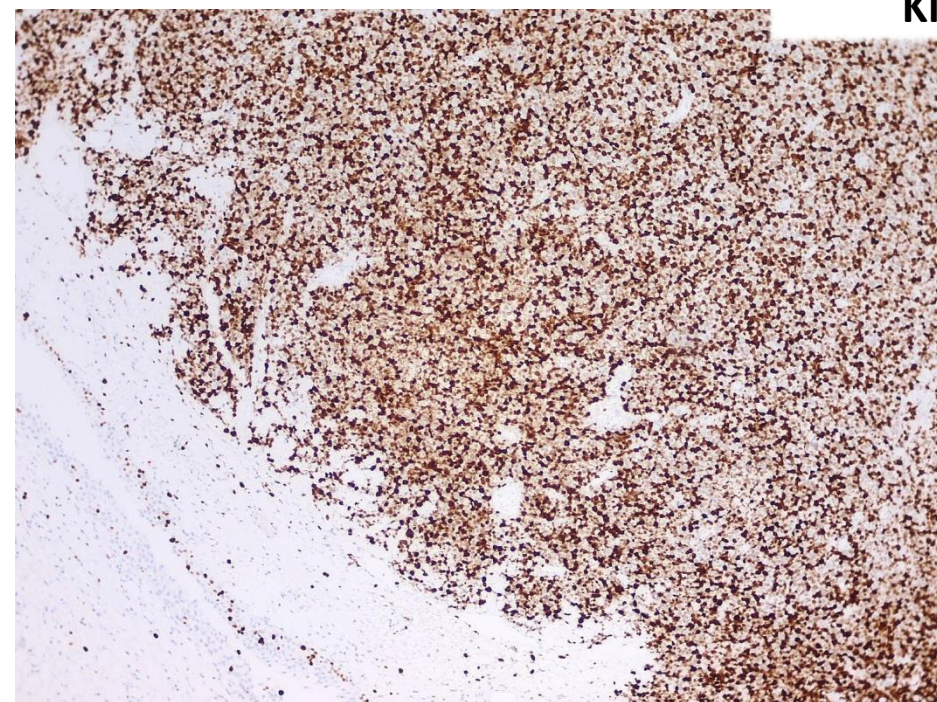


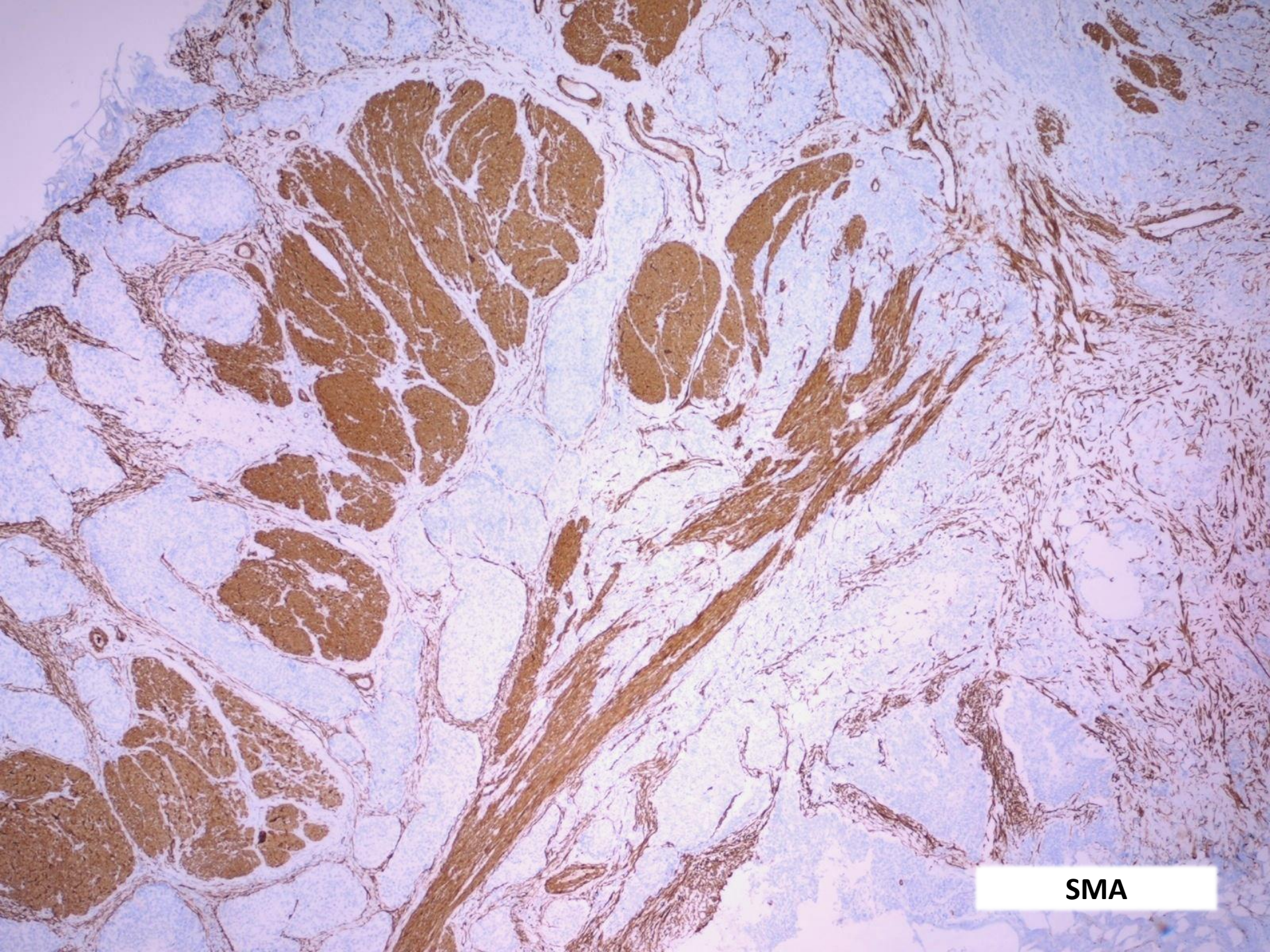
Synaptofyzín





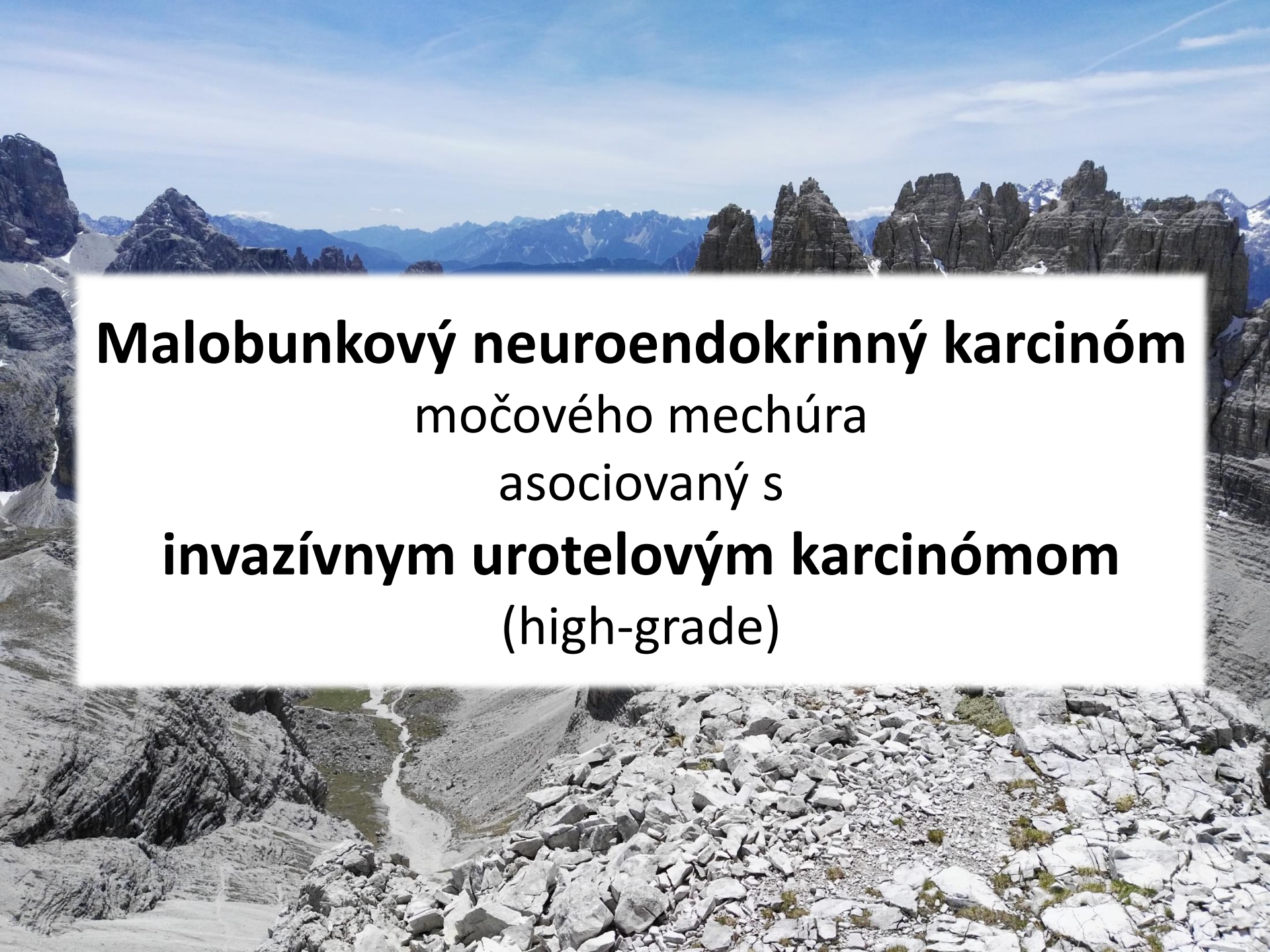
Ki-67





SMA



A scenic mountain landscape with jagged peaks and a rocky foreground. The sky is blue with light clouds. The foreground is a rocky, scree-covered slope. In the middle ground, there are several sharp, rocky peaks. In the background, more mountain ranges are visible under a clear blue sky.

Malobunkový neuroendokrinný karcinóm
močového mechúra
asociovaný s
invazívnym urotelovým karcinómom
(high-grade)

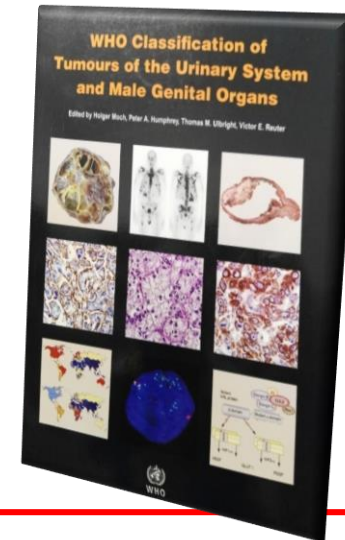
Imunohistochémiá - *sumarizácia*

	Malobunkový neuroendokrinný CA	Konvenčný urotelový CA
CK7	+/-	+++
CK20	-	+
GATA3	-	+++
p63	+/-	++
Chromogranín A	++	-
Synaptofyzín	+++	-
TTF-1	-	-
PSA	-	-
Ki-67	90%	40%

Neuroendokrinné tumory močového mechúra

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs

2016



- **Malobunkový neuroendokrinný karcinóm** 8041/3
- **Veľkobunkový neuroendokrinný karcinóm** 8013/3
- **Dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor** 8240/3
- **Paraganglióm** 8693/1

Malobunkový neuroendokrinný karcinóm

- malígny epitelový nádor močového mechúra s neuroendokrinnou diferenciáciou
- **veľmi zriedkavá neoplázia**, vyskytuje sa v menej ako **1% prípadov** malígnych nádorov mechúra (*Mayo Clinic (USA) spracovali za 28 rokov 8345 pacientov s nádormi močového mechúra, z toho malo iba 44 pacientov neuroendokrinný karcinóm - 0,53%*)
- častejšie sú postihnutí **muži (3:1)**
- vek pacientov v čase dg. je **60-70 rokov**
- **ide o agresívny, prognosticky veľmi nepriaznivý nádor** (*medián prežívania: 19,5 mesiaca; 2- a 5-r.prežívanie: 13,5% a 8%*)
- **klinické príznaky: makroskopická hematória**, dysúria, obštrukčné symptómy, strata hmotnosti, bolesti brucha, ureterálna obštrukcia, rekurujúce urinárne infekcie, zriedkavo paraneoplastické prejavy – všetko sú to iba nešpecifické príznaky – **diagnóza je možná iba na základe histologického vyšetrenia**
- v čase dg. sú **časté metastázy** do regionálnych LU, kostí, pečene a pľúc, menej do mozgu
- často býva **asociovaný s konvenčným urotelovým karcinómom** alebo iným typom primárnej malignity mechúra (cca 40-50% prípadov)

Malobunkový neuroendokrinný karcinóm

- bez špecifickej etiológie, možný **vplyv fajčenia**
- **predpokladaný histogenetický pôvod** malobunkového neuroendokrinného karcinómu mechúra je **urotelový (z urotelových kmeňových multipotentných buniek)**, čomu môže nasvedčovať aj relatívne častá asociácia s inou primárnou malignitou močového mechúra ako aj nedávno dokázané identické genomické alterácie s príľahlým karcinómom:
 - *konvenčný urotelový karcinóm- in situ alebo invazívny*
 - *skvamózny karcinóm*
 - *adenokarcinóm*
 - *sarkomatoidná diferenciácia*
- druhá teória vzniku predpokladá možnú malígnu transformáciu **pôvodných neuroendokrinných buniek sliznice mechúra**, ktoré sú anatomicky lokalizované v bazálnej vrstve urotelu (enterochromafinné bunky)

Neuroendocrine tumors in the urinary bladder: a literature review

Monika Ulamec¹, Božo Krušlin¹

Endocrine Oncology and Metabolism

Bladder neuroendocrine tumor	Intermixed with other bladder lesions	Reactive	Cystitis cystica or glandularis; Paneth cell metaplasia	
		Tumor	Inverted papilloma	Reported with carcinoid
			Urothelial carcinoma and its subtypes/ in situ urothelial carcinoma	Reported with carcinoid
			Bladder adenocarcinoma/ squamous ca.	Reported with SCNEC
	Sarcomatoid bladder carcinoma	Usually with SCNEC, but cases with LCNEC also reported		
	Pure NET	Carcinoid	≤ 15 cases described	
		SCNEC	≤ 200 cases described	
LCNEC		≤ 12 cases described		

NET- neuroendocrine tumor; SCNEC- small cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC- large cell neuroendocrine carcinoma

Malobunkový neuroendokrinný karcinóm

Makroskopicky:

- zvyčajne **veľké nádory** (cca 4-10 cm)
- **lokalizácia:** na laterálnej stene, vo funde mechúra, zriedkavejšie v oblasti trigona alebo v divertikle mechúra
- ide o **polypoidné alebo nodulárne nádory**
- časté povrchové **ulcerácie**
- **hlboká infiltrácia** do steny (svaloviny) mechúra v čase dg.
- **makroskopicky sa v podstate neodlišujú od pokročilého urotelového karcinómu**

Histologický obraz:

- **hypercelulárna** solídna infiltrácia, pruhy a hniezda malých okrúhlych alebo oválnych atypických buniek, niekedy s náznakmi vretenovitého tvaru, s malým množstvom **bazofilnej cytoplazmy**, s minimom strómy
- hyperchromatické jadrá s obrazom „**salt-and-pepper**“, nenápadné jadierka
- **vysoký N/C pomer**
- početné **mitózy**
- časté koagulačné a geografické **nekrózy** a **apoptotické telieska**

Malobunkový neuroendokrinný karcinóm

Imunohistochemický profil:

- NE markery: chromogranín A, synaptofyzín, NSE, CD56
- CK8/18 a EMA pozitívne
- menej často CK7 (*cca 50% prípadov*)
- CK20 býva negatívne
- vysoké Ki-67 (*nad 50% pozit.buniek*)
- pozitivita p53 (*cca 50% prípadov*)
- pozitivita HER-2, c-kitu a EGFR (*cca 30% prípadov*)
- ***môže vykazovať expresiu TTF-1 v 40% prípadov - pozor!!!***

Diferenciálna diagnóza

- **infiltrujúci high-grade urotelový karcinóm** (*odlíšenie môže problematické pri malých biopsiách*)
- **prostatický neuroendokrinný karcinóm so šírením do mechúra**
- **metastázy neuroendokrinného karcinómu** (*najmä pľúca- pri čistých malobunkových karcinómoch mechúra -klinicko-patologická korelácia*)
- **malígny lymfóm**
- **alveolárny rhabdomyosarkóm**

Neuroendocrine tumors in the urinary bladder: a literature review

Monika Ulasov, Bobo Krullin¹

B	SCNEC	LYMPHOMA	SMALL CELL/UN-DIFFERENTIATED UC	ALVEOLAR RHABDOMYOSARCOMA	METASTATIC
MORPH.	-solid sheets of atypical cells, scant cytoplasm, high nuclear/ cytoplasmic ratio -"salt and pepper" chromatin -frequent mitoses -crush effect	- solid sheets of atypical lymphoid cells, may be scant cytoplasm -may have frequent mitoses	-solid sheets of atypical cells, scant cytoplasm, high nuclear/ cytoplasmic ratio -frequent mitoses	-solid sheets of atypical cells, cells with scant cytoplasm and hyperchromatic nuclei -high mitotic activity	-the same morphology as bladder primary SCNEC - Clinical data are helpful, if adjacent urothelial lesion-bladder primary
IMMUNO.	Syn -/+, chr-/+, CD56-/+, TTF-1 -/+, CK7 +/-, LCA-	Syn -, chr-, CD56-, TTF-1 -, CK7 -, LCA+	Syn -, chr-, CD56-, TTF-1 -, CK7+, CK20+/-, LCA-	Syn -, chr-, CD56-, TTF-1 -, CK7-, LCA-, desmin+, SMA+	Syn -/+, chr-/+, CD56-/+, TTF-1 -/+, CK7 +/-, LCA-

Záver

- **malobunkový neuroendokrinný karcinóm močového mechúra** je veľmi zriedkavý a agresívny nádor so zlou prognózou a vysokou mortalitou
- **často býva asociovaný s inou primárnou malignitou močového mechúra**, ktorá v problematických prípadoch (*TTF-1+*) pomôže určiť primárny charakter malobunkového karcinómu v mechúre – nutné pátrať po „druhej“ komponente v nádore
- keďže ide o prognosticky nepriaznivý typ nádoru, je potrebné ho v histologickom vyšetrení rozpoznať a tak pacient môže absolvovať „agresívnejší“ typ multimodálnej terapie (*chirurgia, chemoterapia, rádioterapia*)

Zoznam literatúry

- Ulamec, M., Krušlin, B. **Neuroendocrine tumors in the urinary bladder: a literature review.** Endocrine Oncology and Metabolism, 2016
- Ghervan, L., Zaharie, A., Bogdan, E., et al. **Small-cell carcinoma of the urinary bladder: where do we stand?** Clujul Medical, 2017
- Bertaccini, A., Marchiori, D., Cricca, A., et al. **Neuroendocrine Carcinoma of the Urinary Bladder: Case Report and Review of the Literature.** Anticancer Research, 2008
- Moch, H., Humphrey, P.A., et al. **WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs,** 2016



Ďakujem za pozornosť