



Prípad SD-IAP č. 855



Referuje: Katarína Kajová Machálek

Onkologický ústav sv. Alžbety s.r.o., Bratislava



Onkologický ústav
sv. Alžbety

XXX. Martinský bioptický seminár SD-IAP



Základné údaje

01/2020

- 63-ročný muž
- CT a MR nálezom tumorózneho ložiska v oblasti duodena a hlavy pankreasu, v.s. Vaterovej ampuly
- stenóza suprapapilárnej časti choledochu a sekundárna dilatácia extrahepatálnych žľčových ciest
- klinicky ikterus
- nádor naliehal na vena cava inferior a aortu, bez presvedčivých známkov infiltrácie ciev
- bez LAP
- realizované ERCP vyšetrenie, kde bol zavedený metalický samorozťažný duodeno-biliárny stent

02/2020

- **parciálna resekcia pankreasu s čiastočnou resekciou žalúdka** (*cefalická duodeno-pankreatoektómia sec. Whipple*)



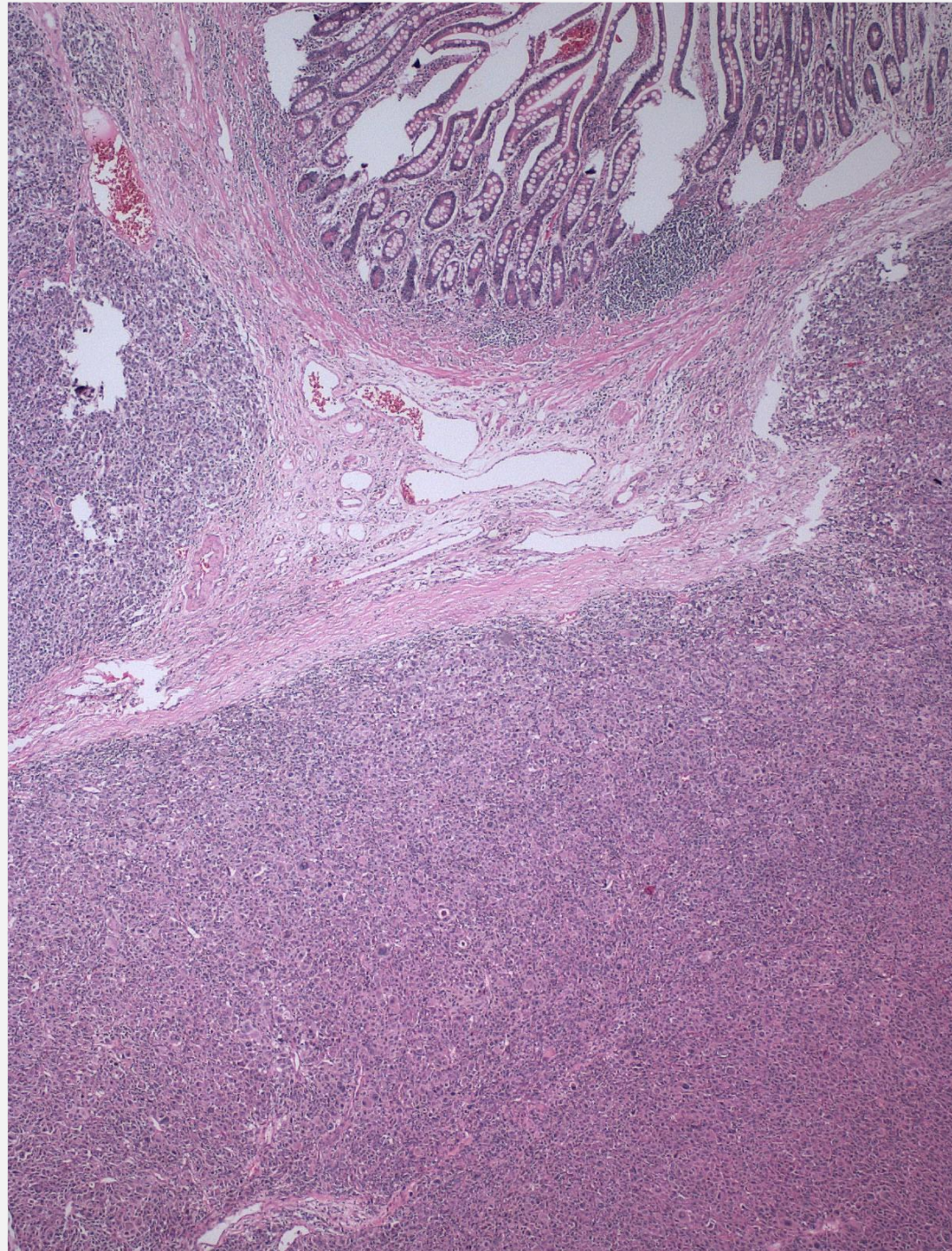
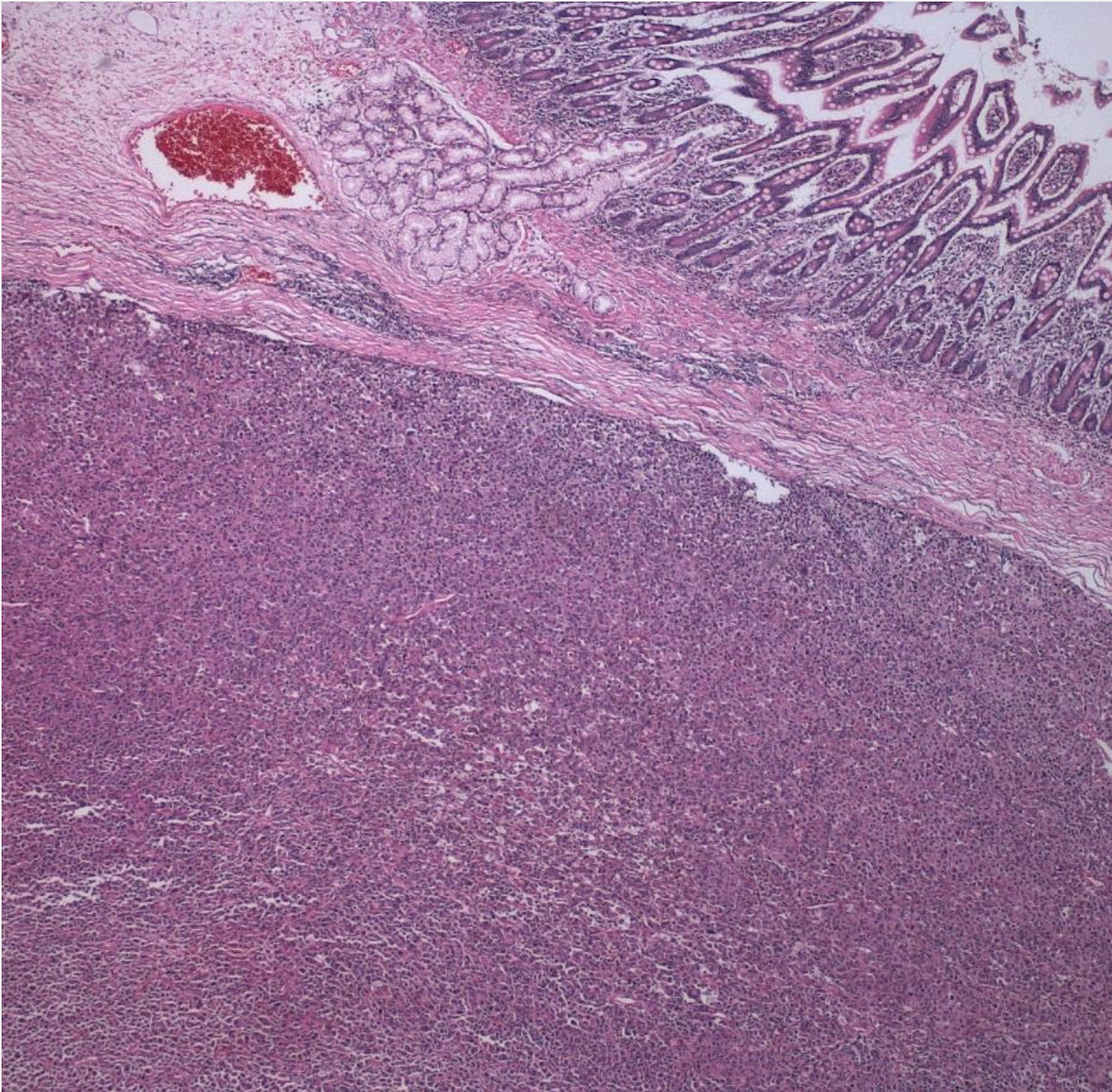
Makroskopický nález

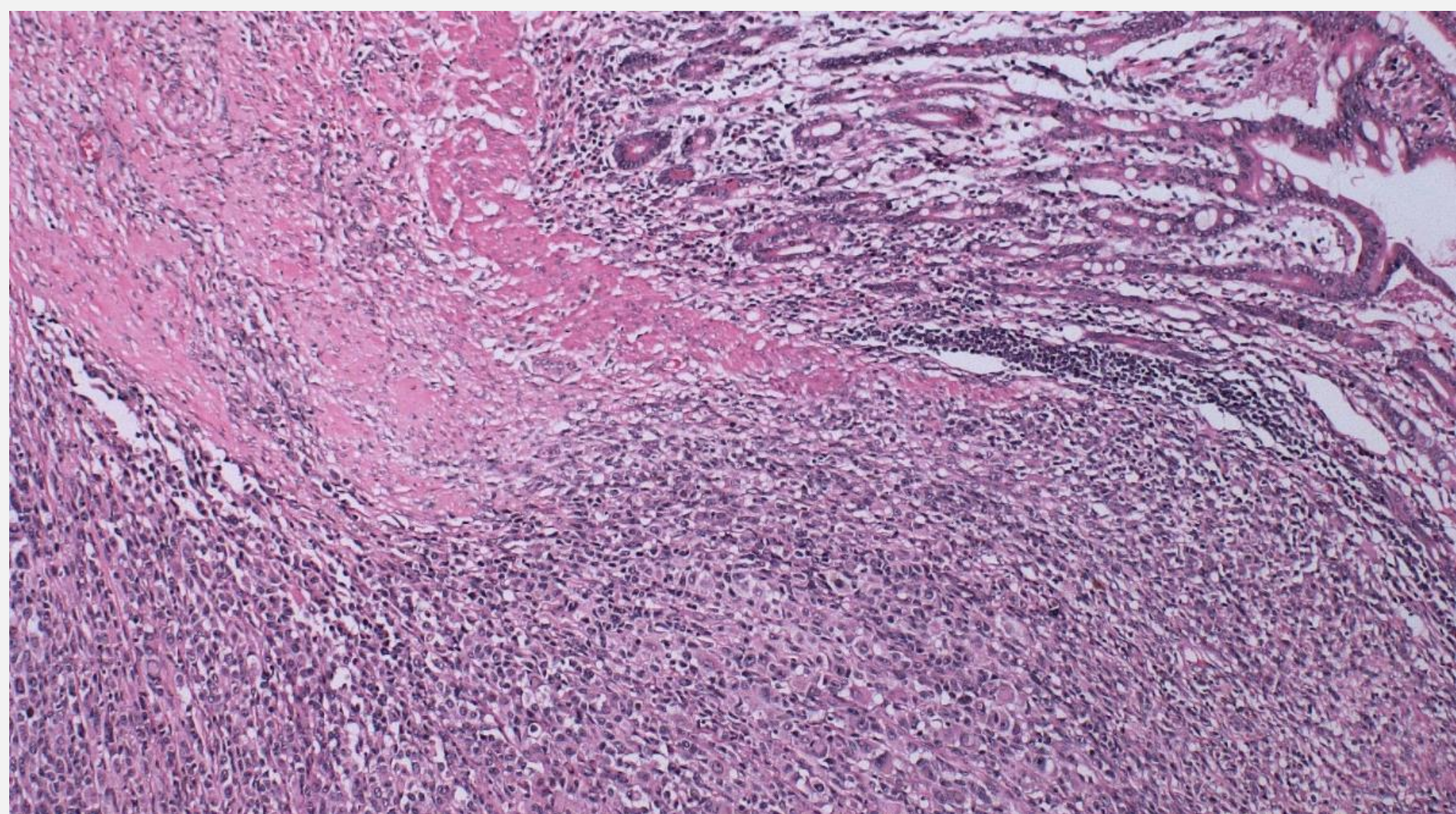
- zaslaný bol resekát po proximálnej duodenopankreatektómii s nálezom **nádorového ložiska v oblasti Vaterovej ampuly**
- nejasne ohraničený **multinodulárne rastúci nádor** zasahujúci makroskopicky do sliznice duodena, ktorá bola nad nádorom elevovaná a ulcerovaná
- nádor postihoval aj stenu choledochu a okolité mäkké tkanivo hlavy pankreasu
- veľkosť tumoru bola **45 x 50 x 40 mm**
- na reze bol tumor heterogénnej štruktúry, lobulizovaný, žltkastej farby a solídneho charakteru

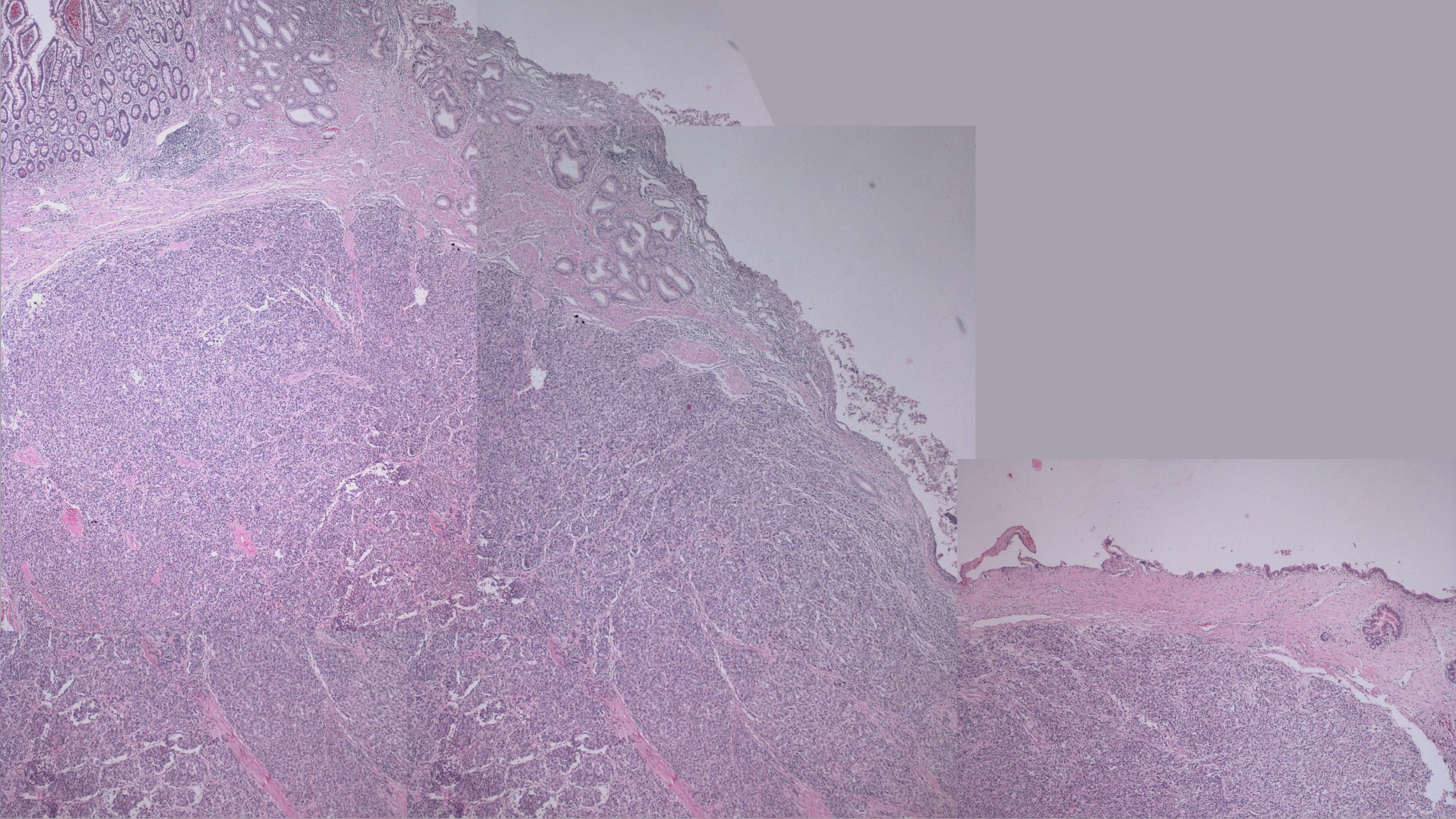
ZÁVER:

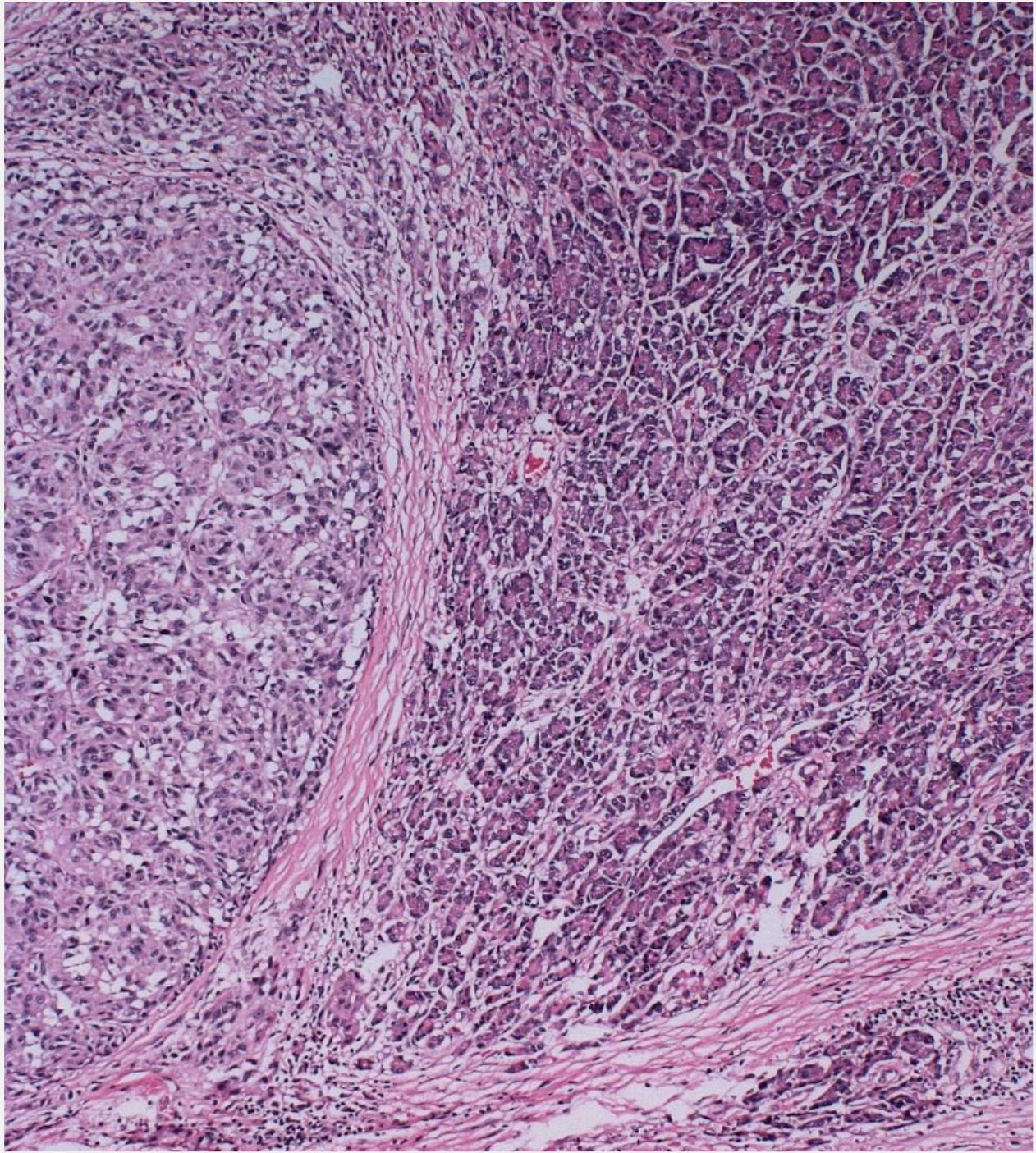
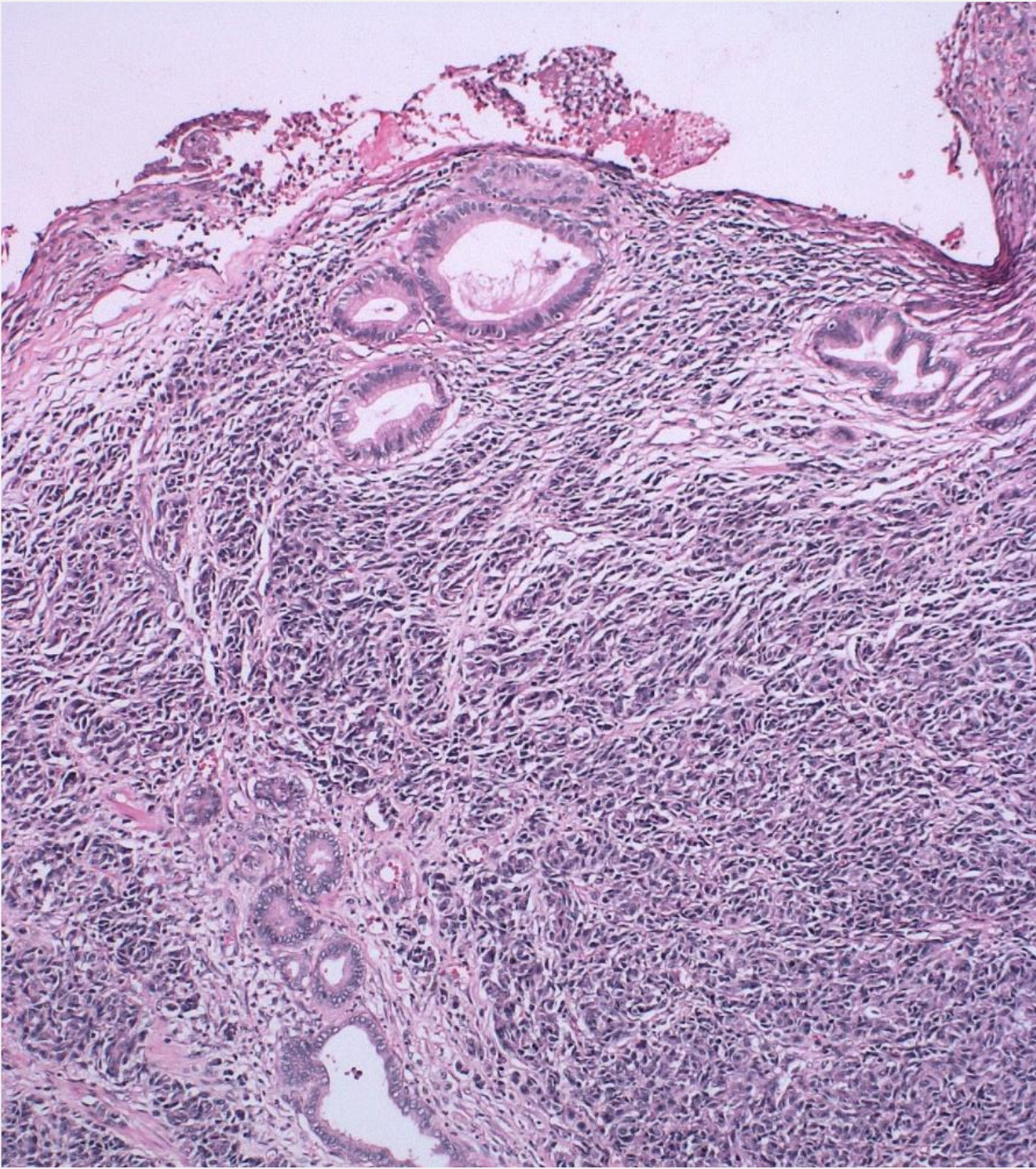
Solídne tumorózne ložisko v oblasti Vaterovej ampuly.

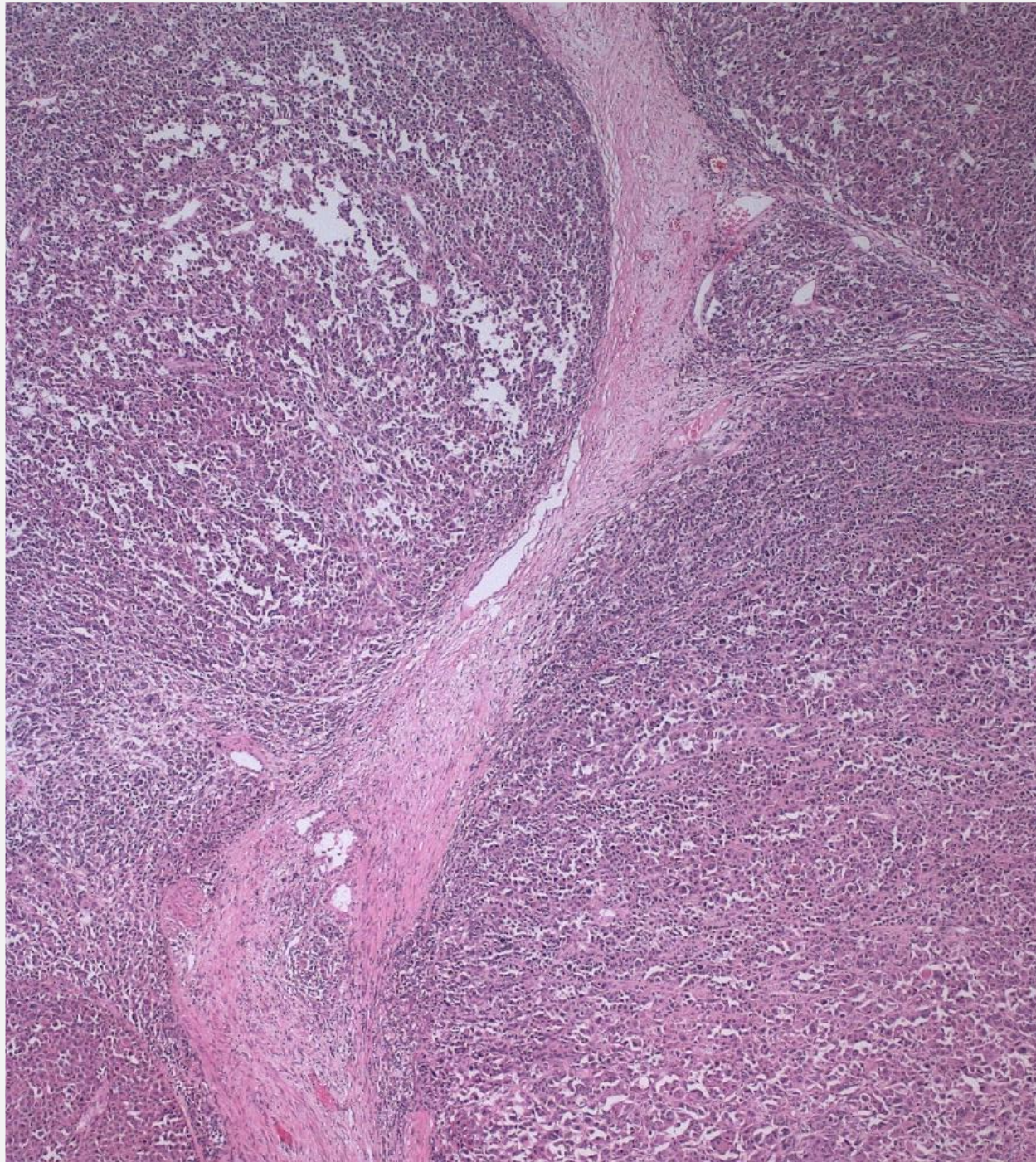
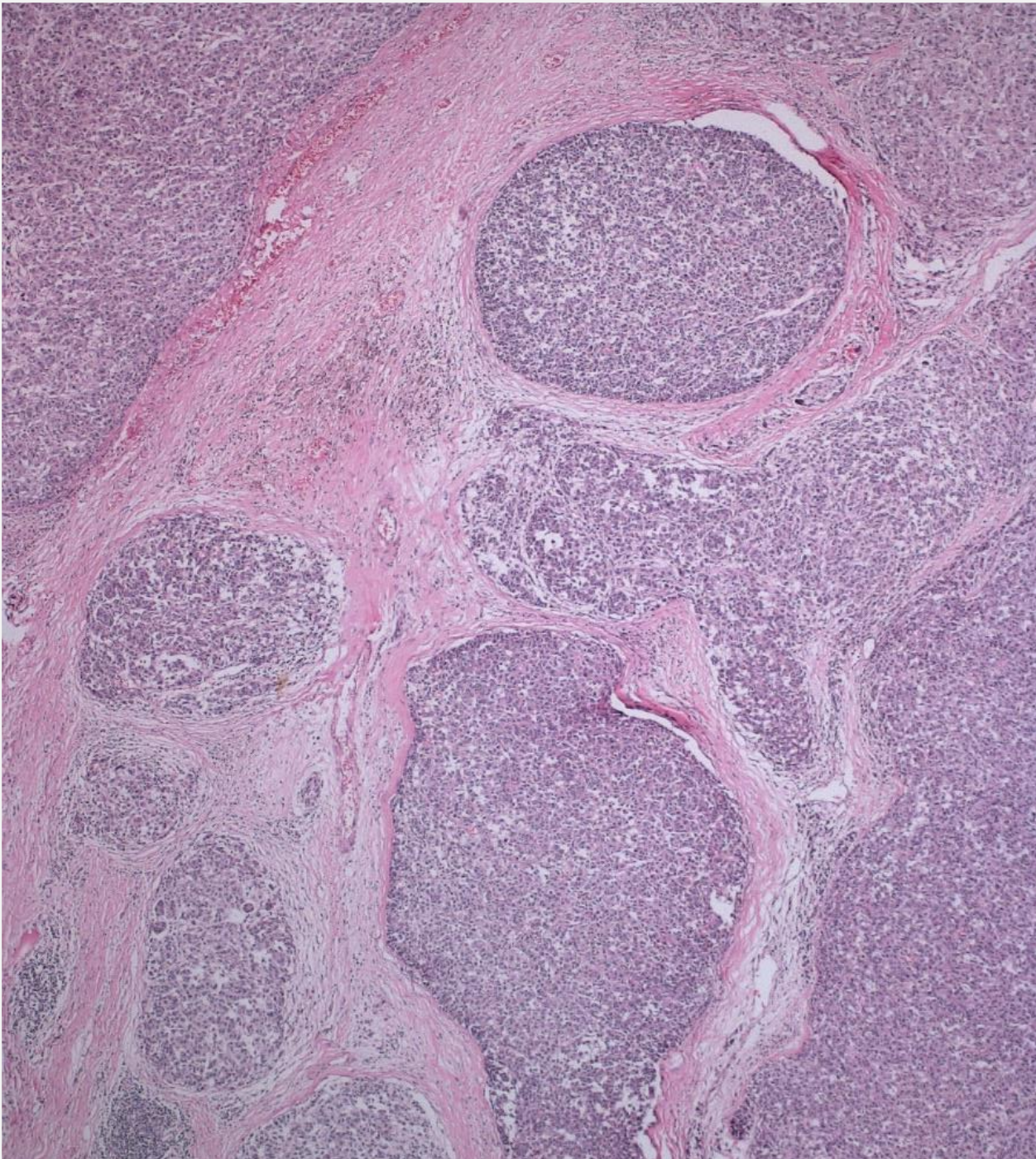


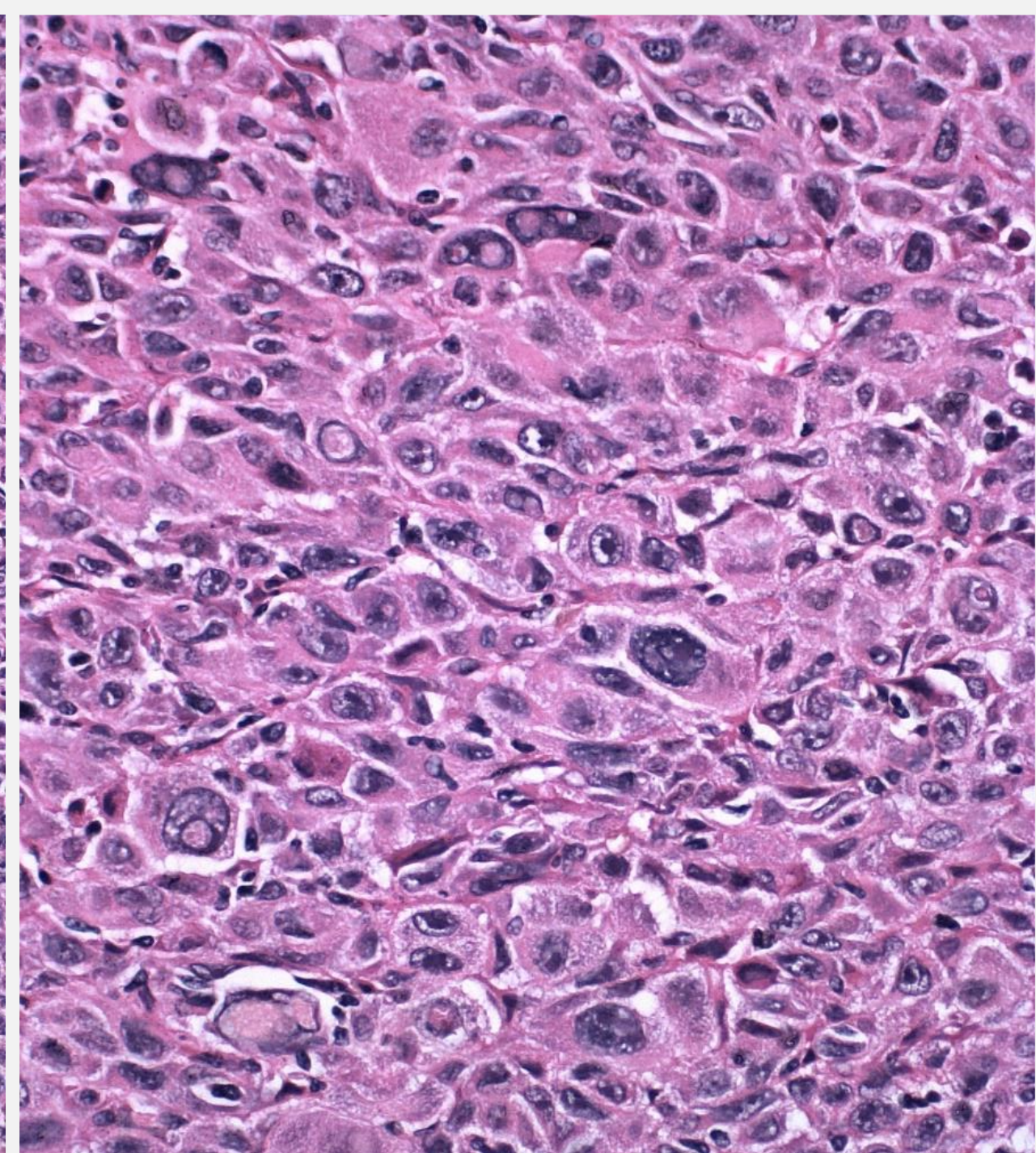
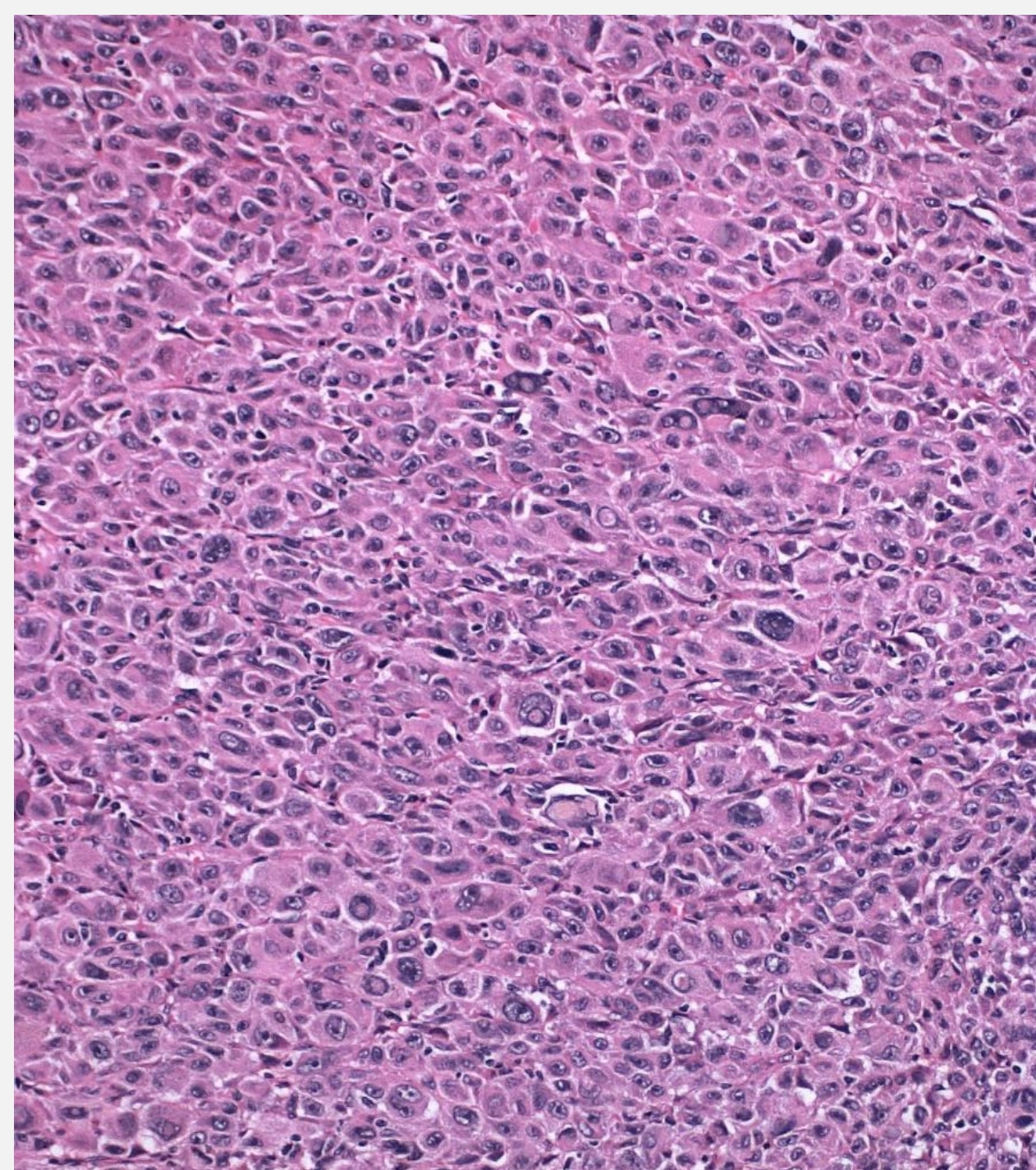


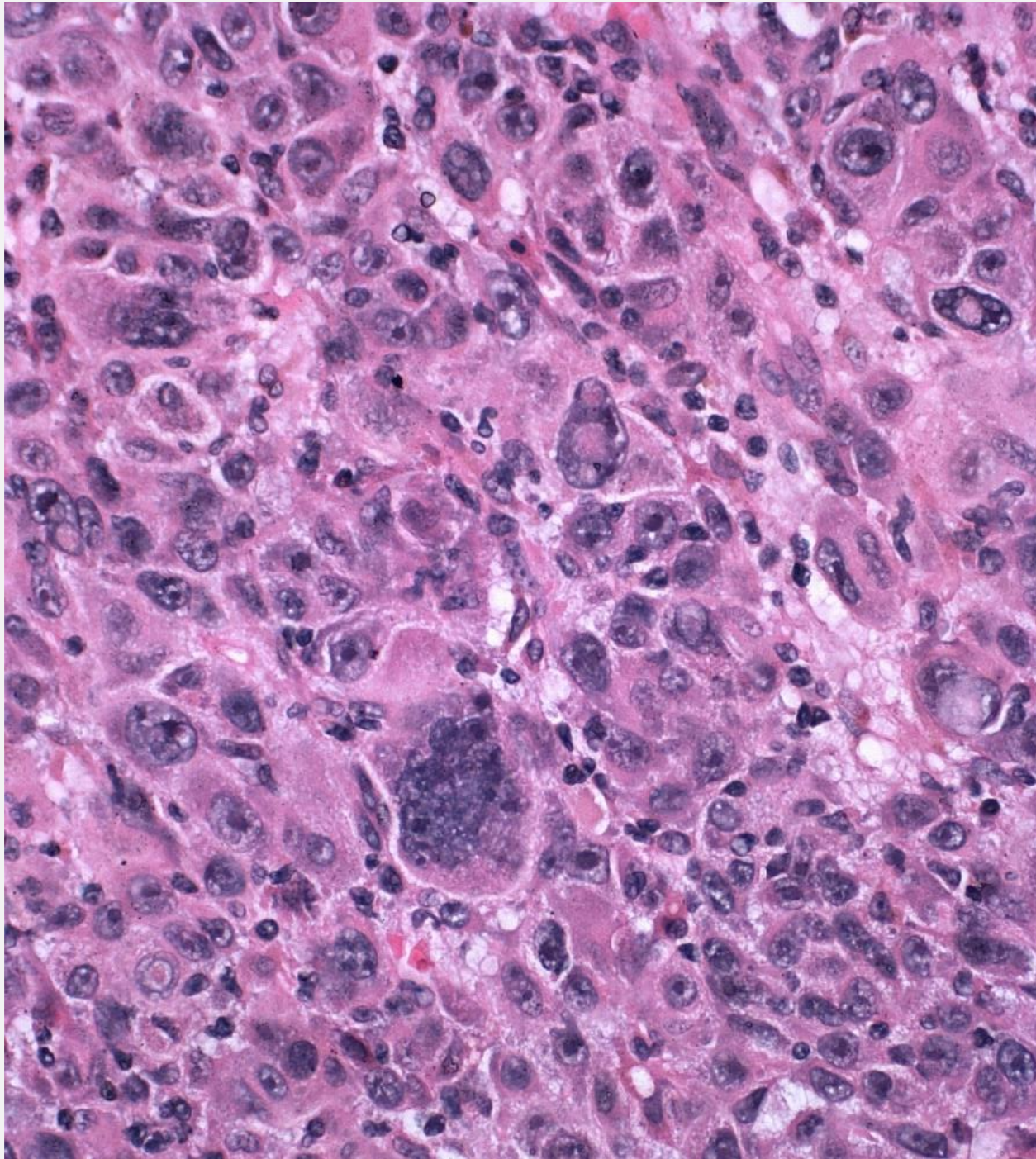
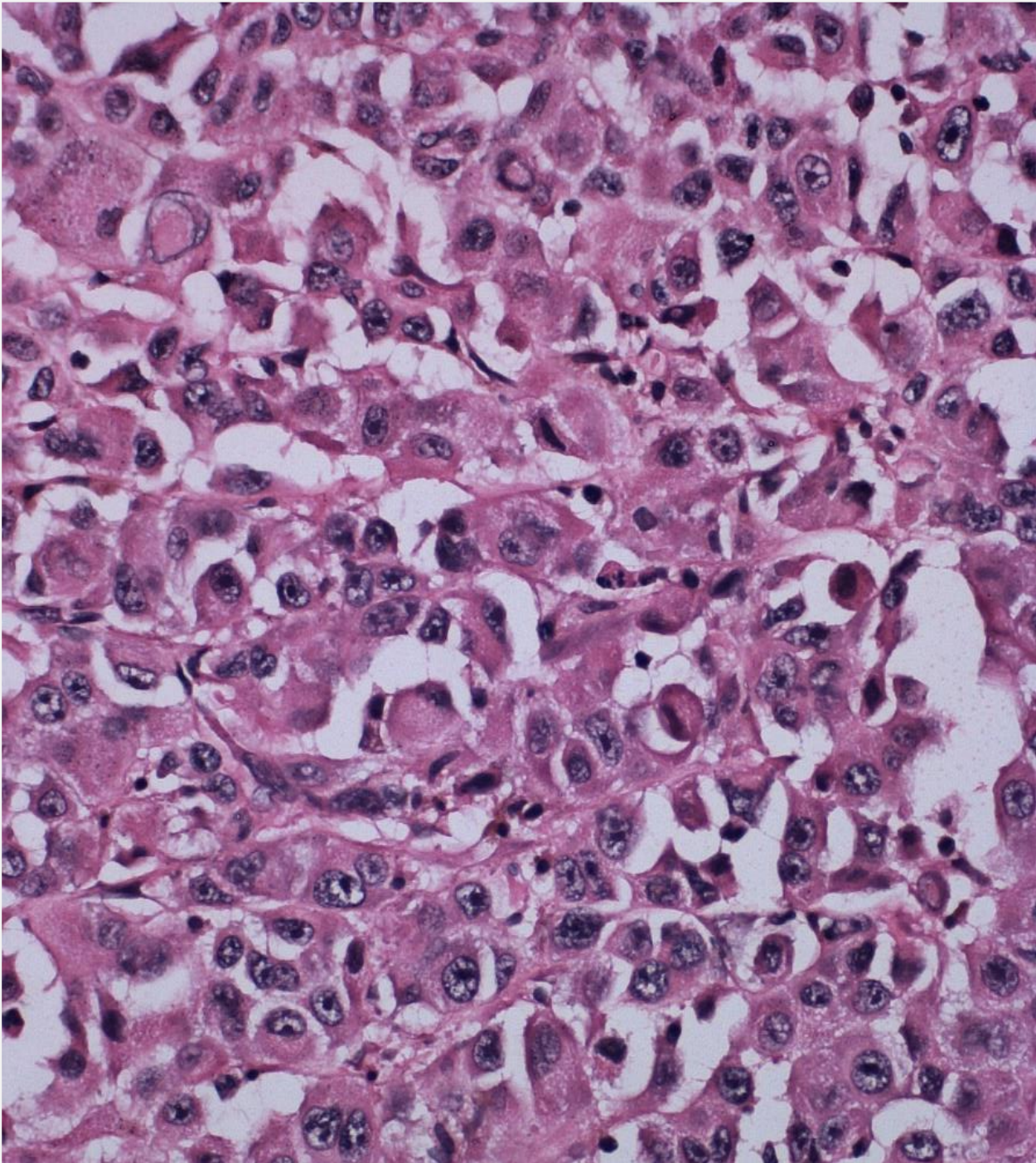


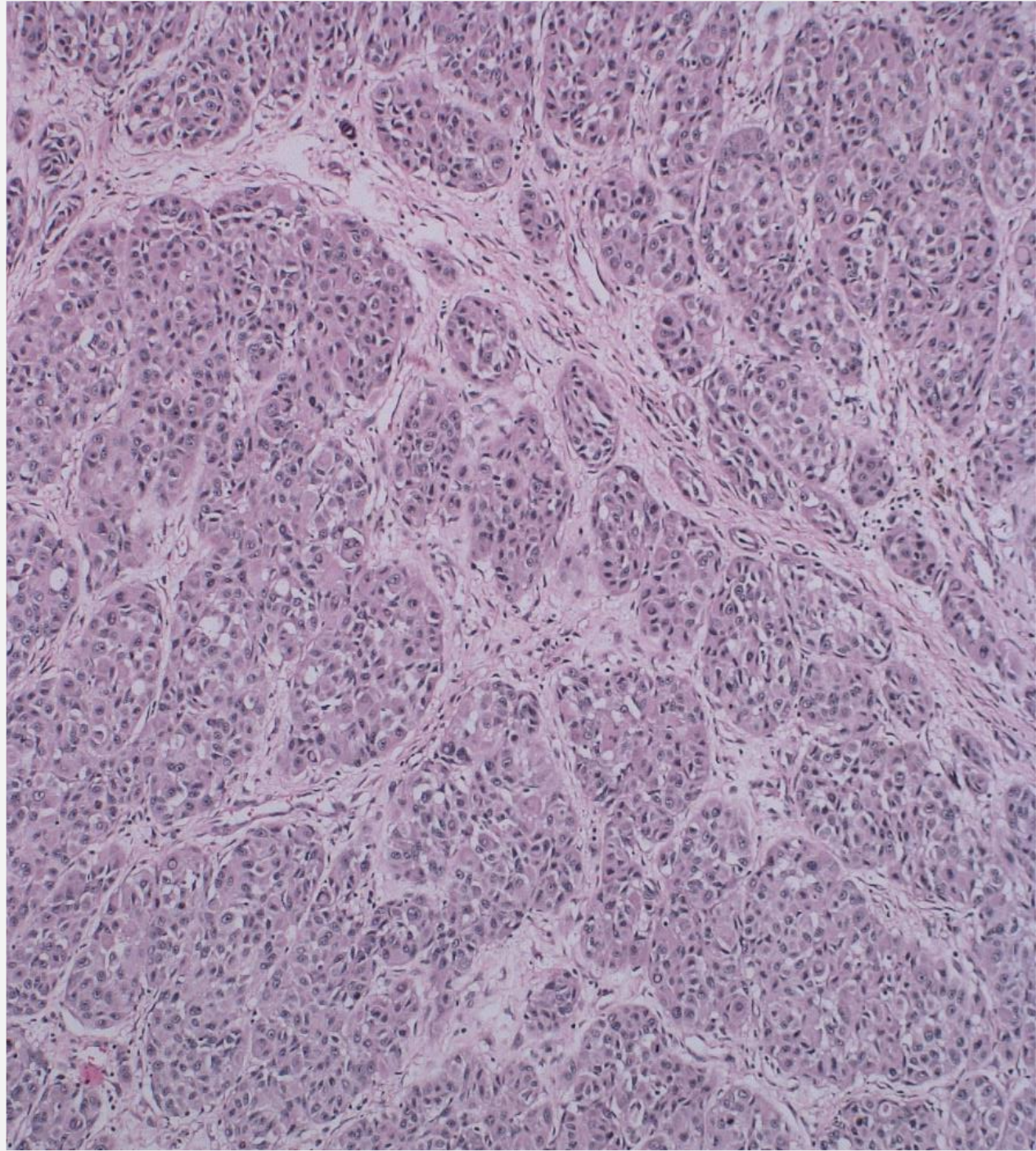
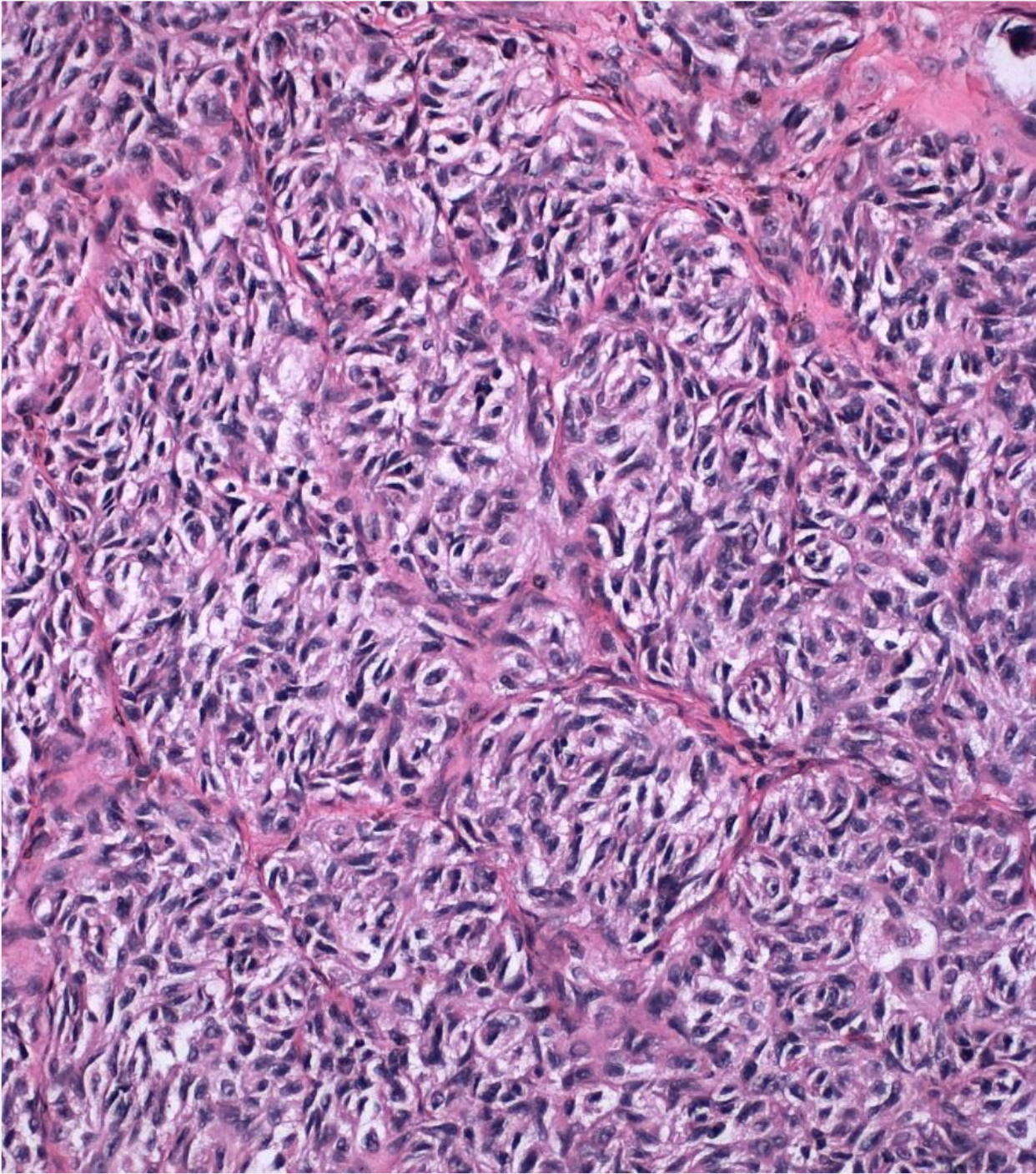


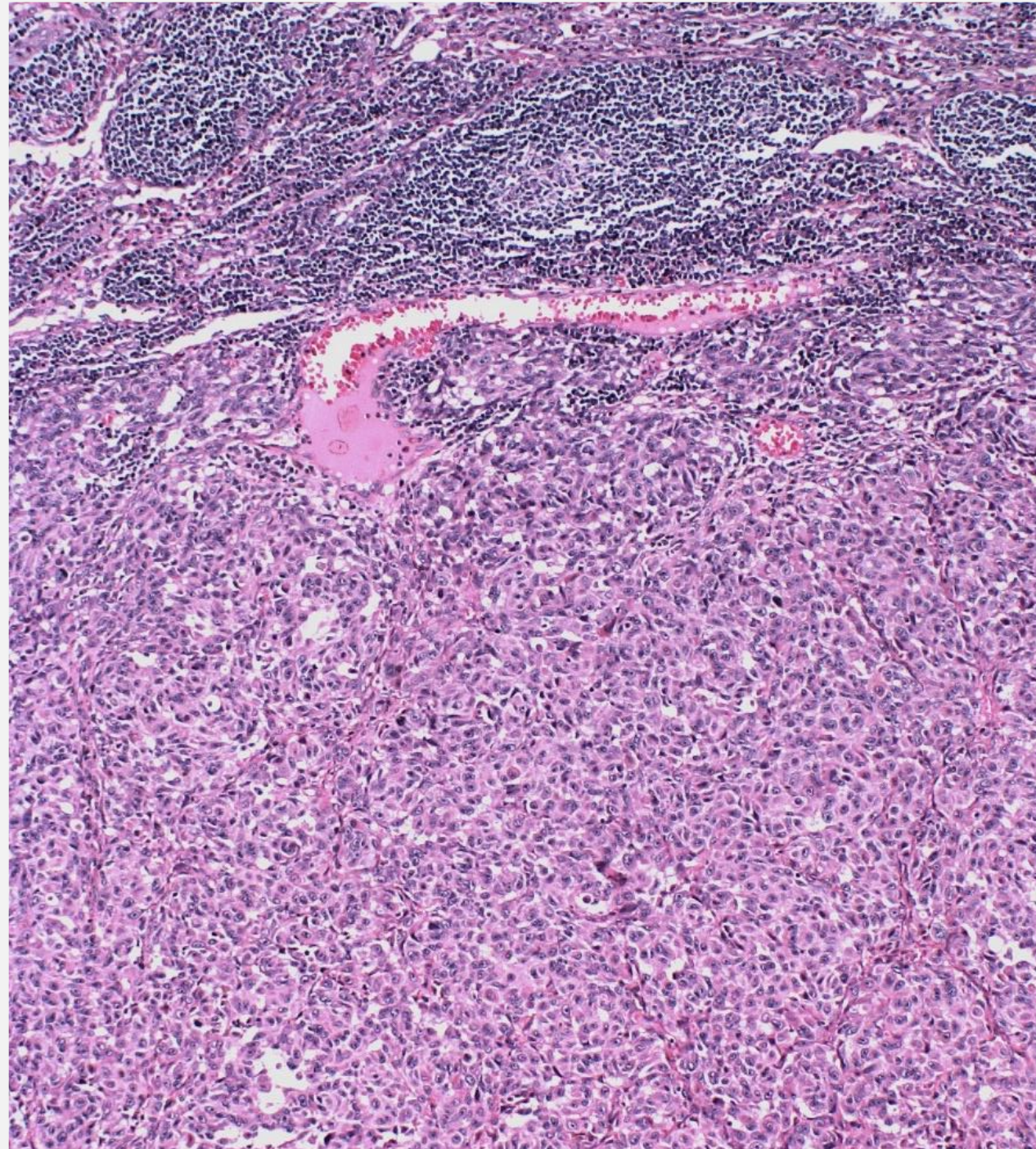
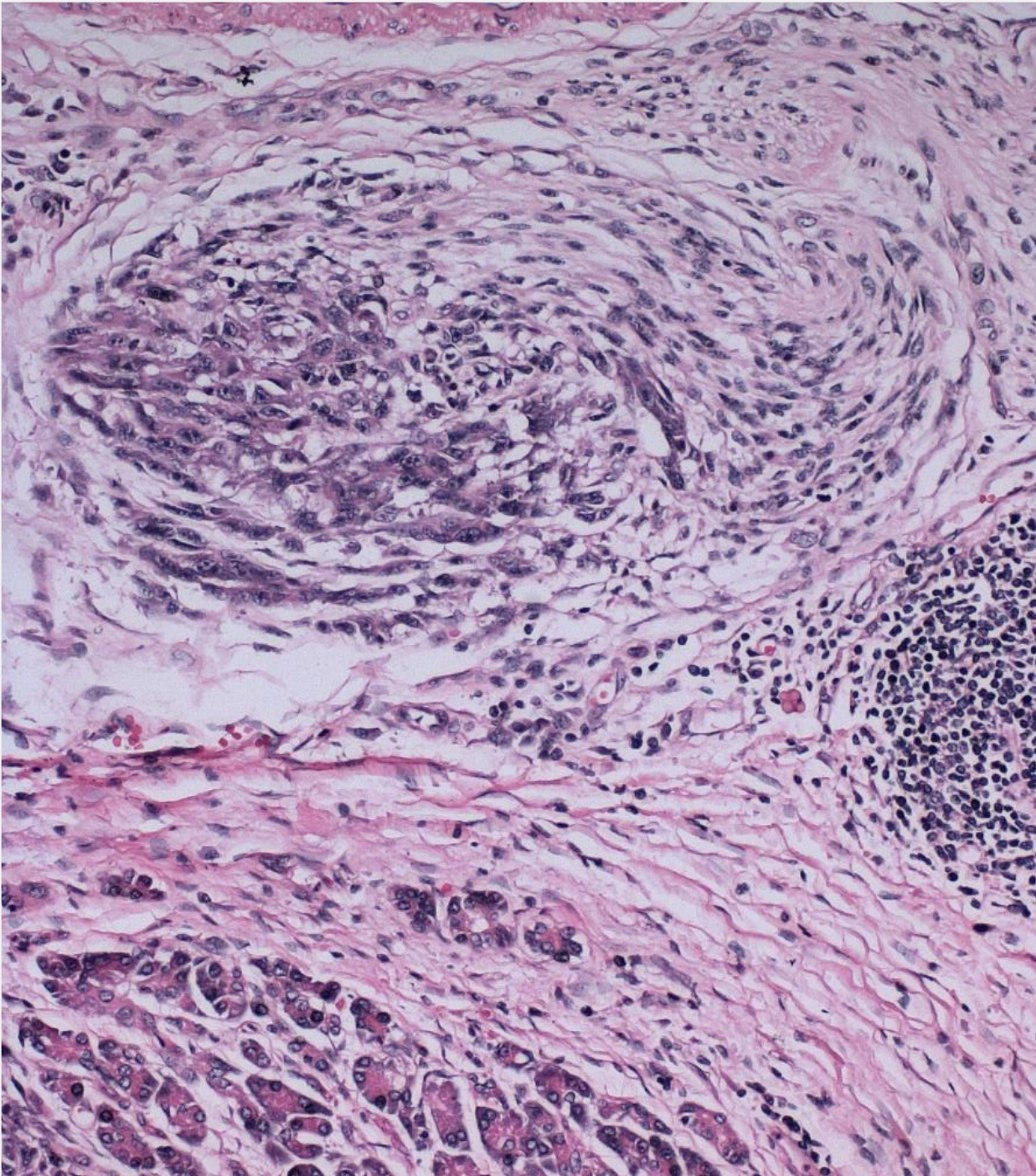




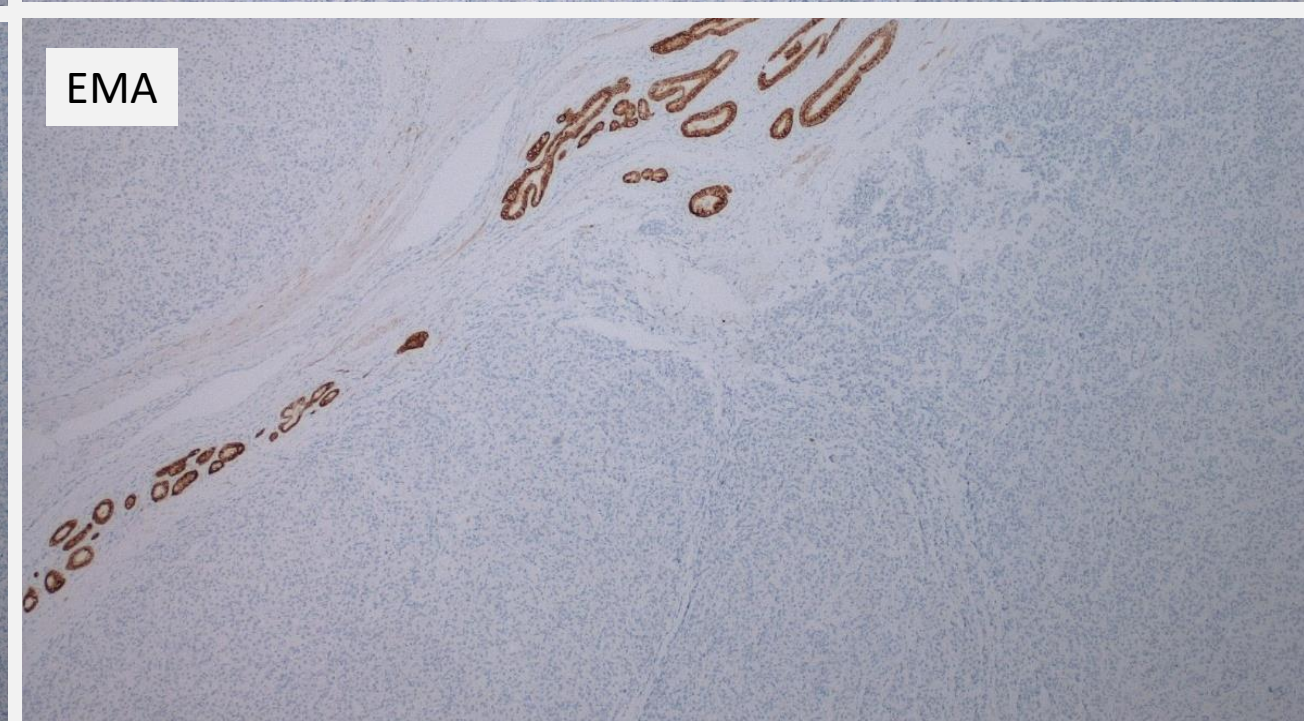
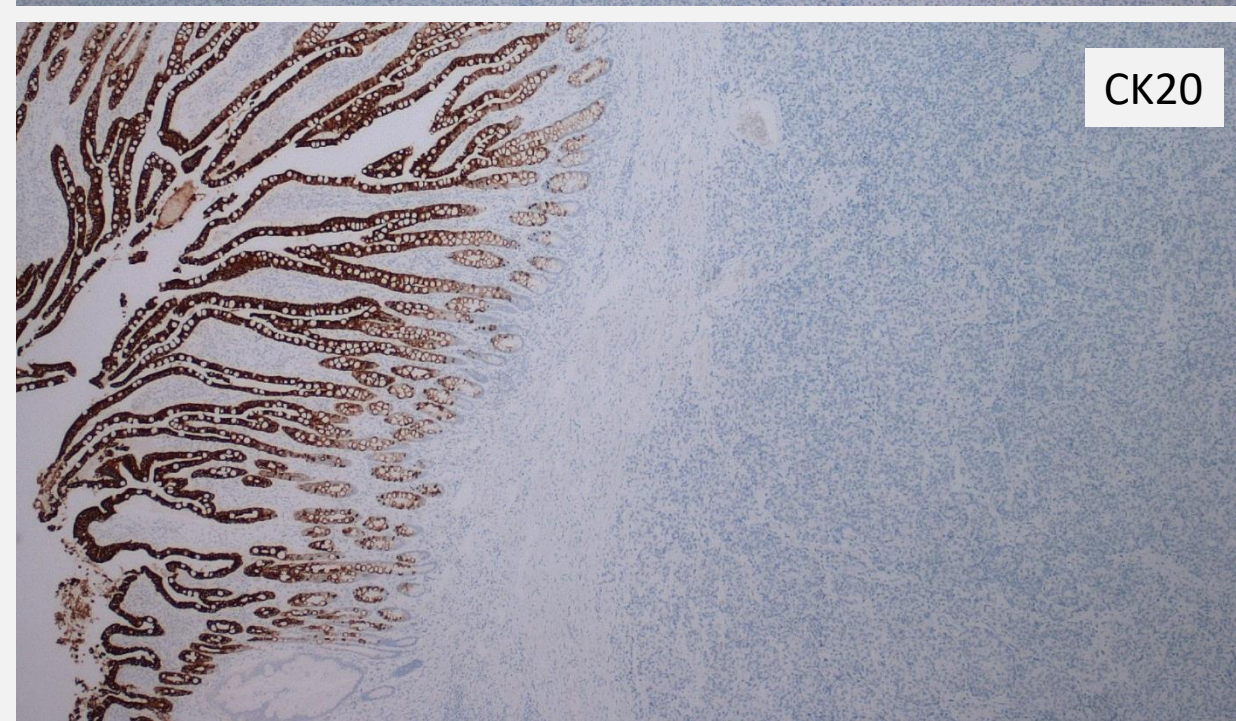
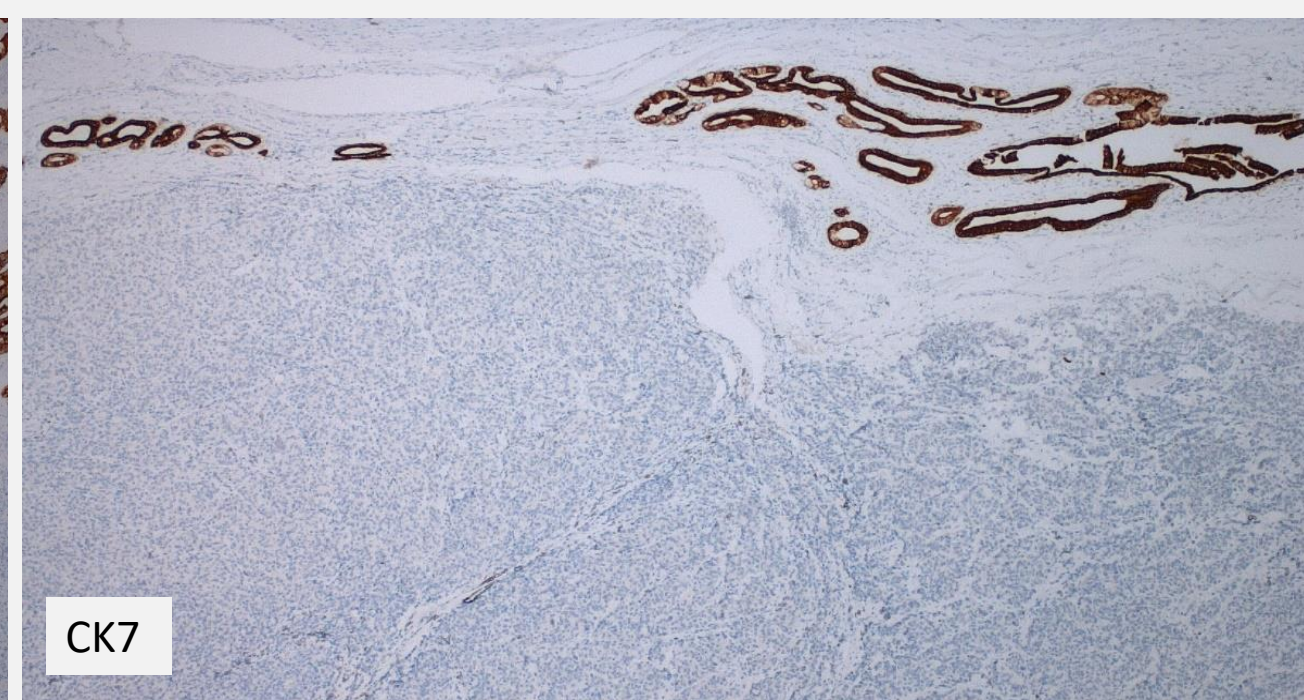
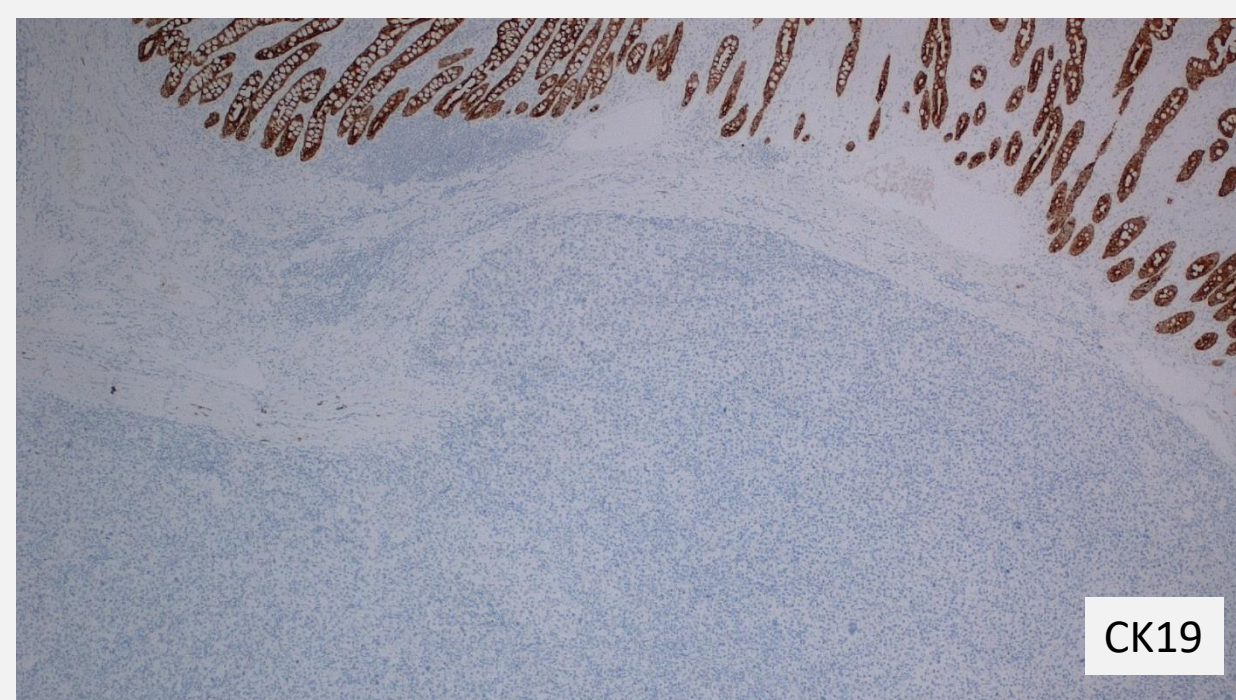








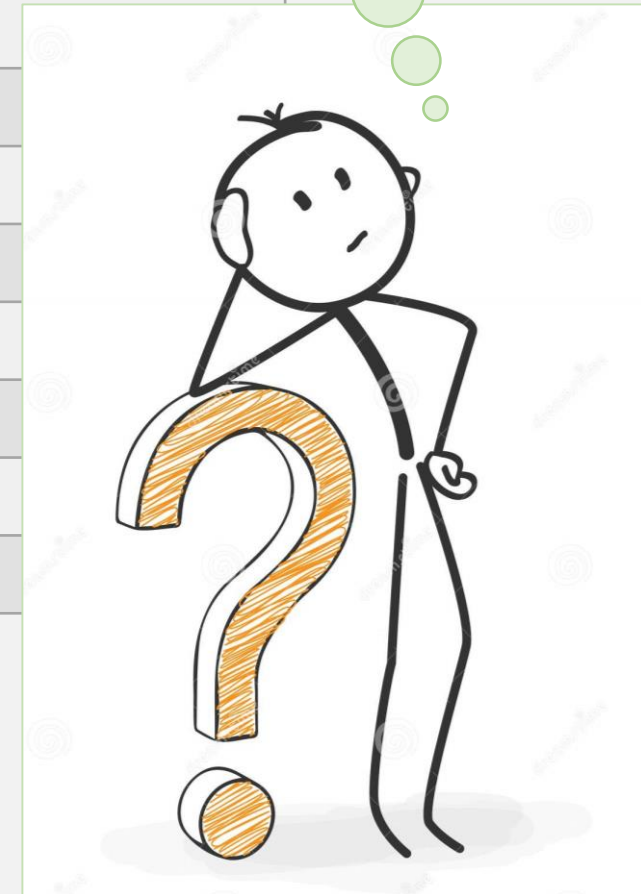


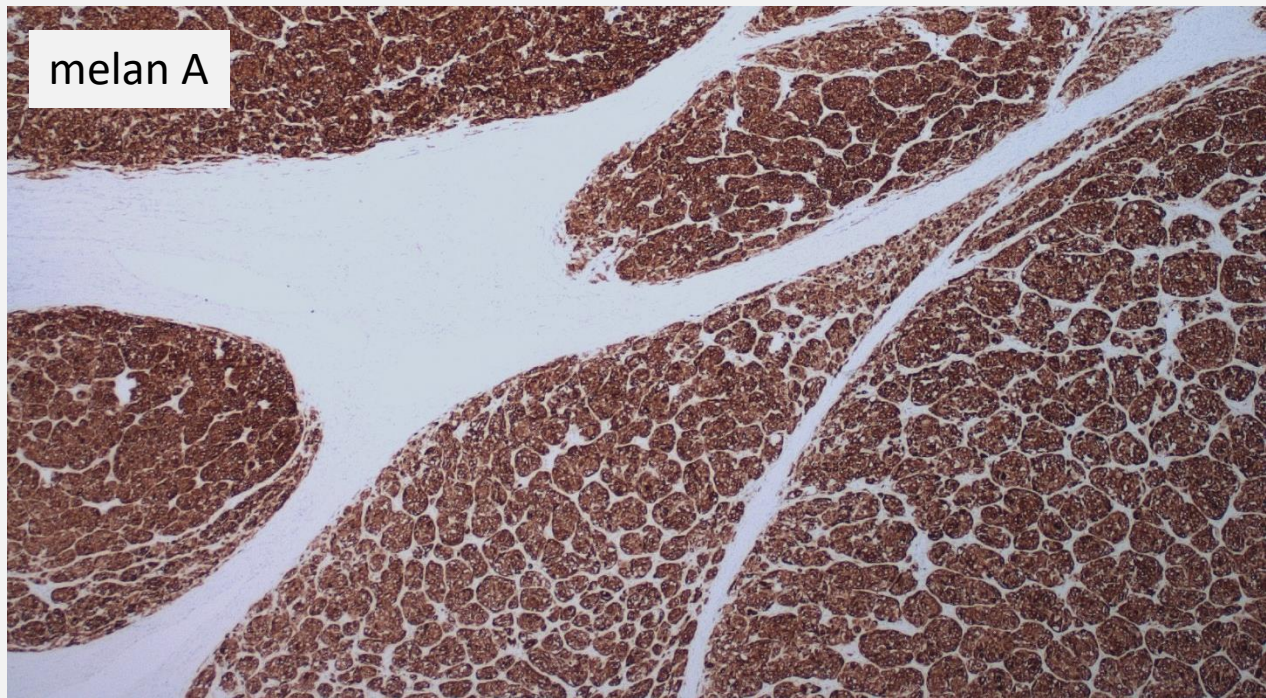
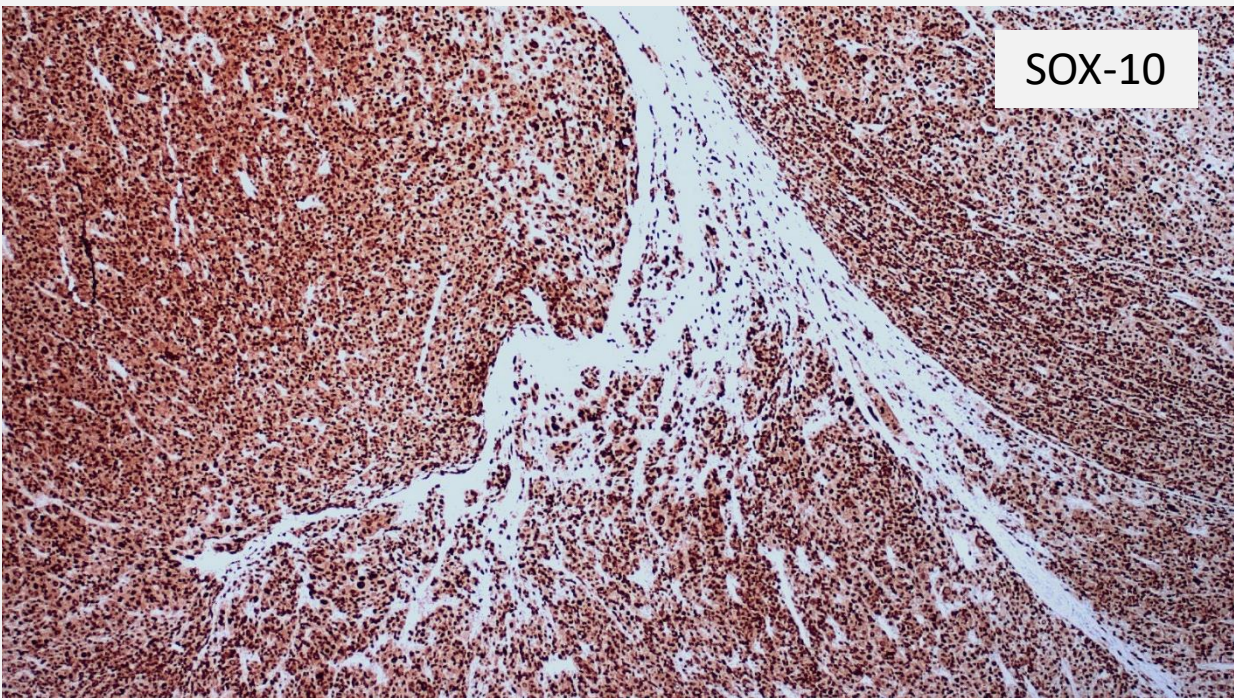
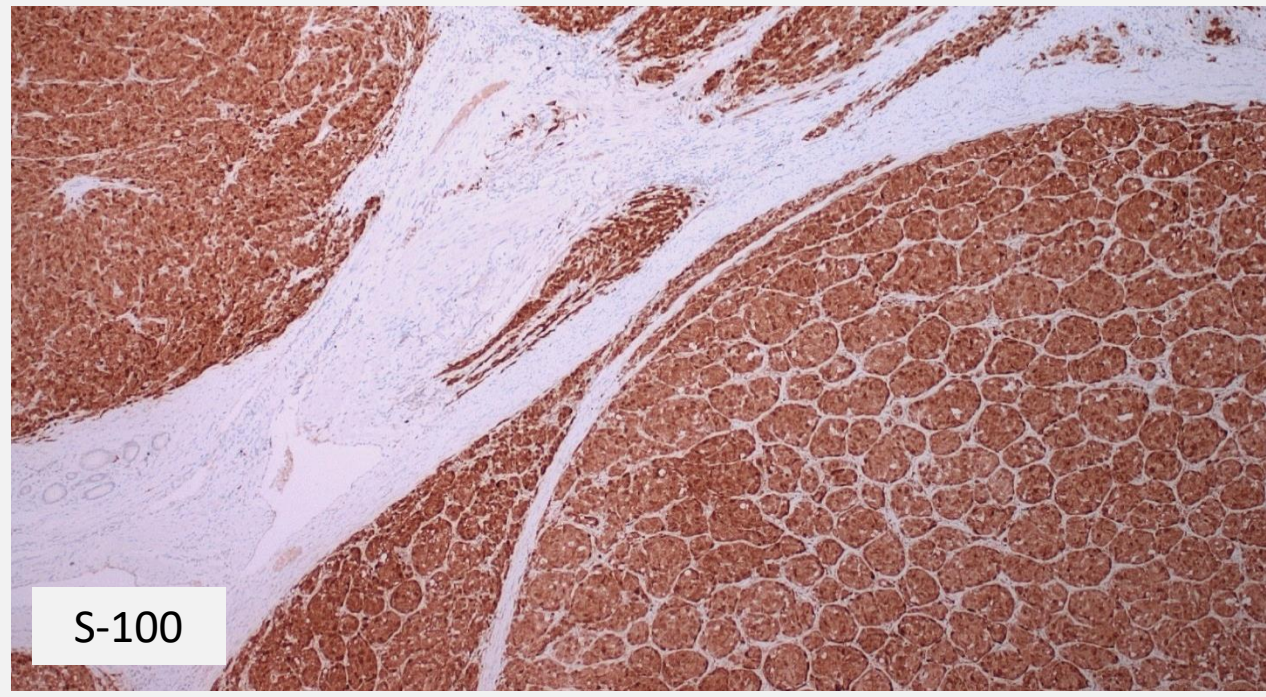
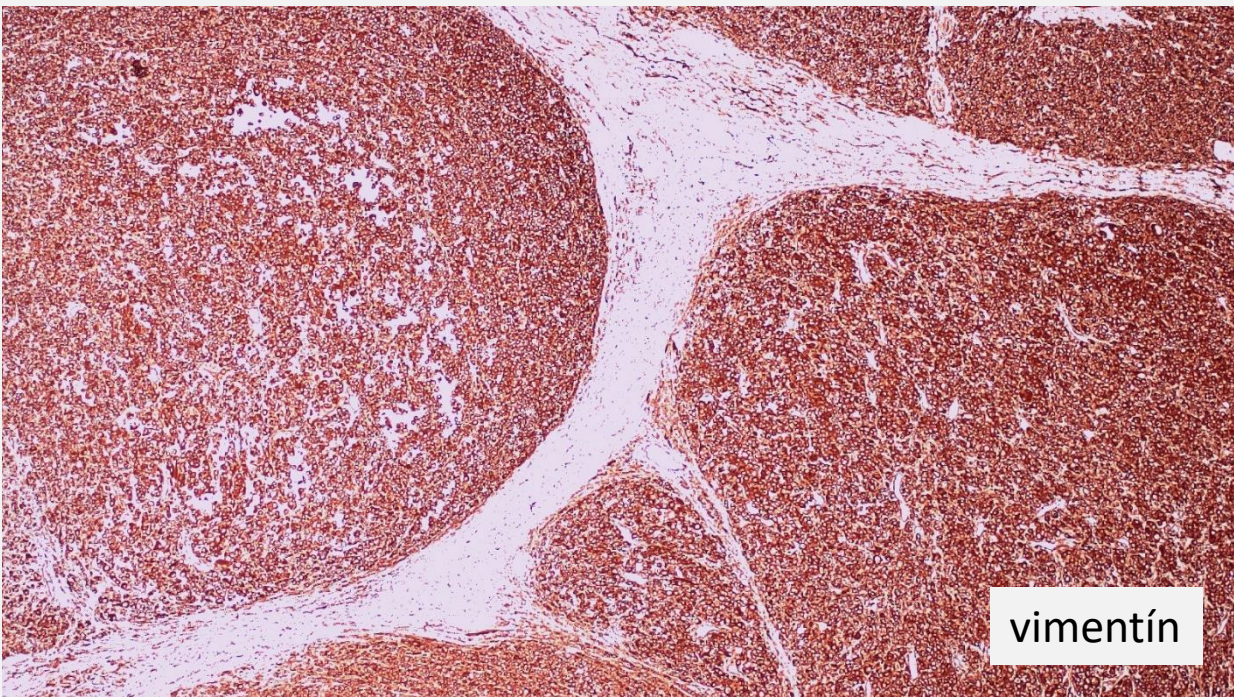


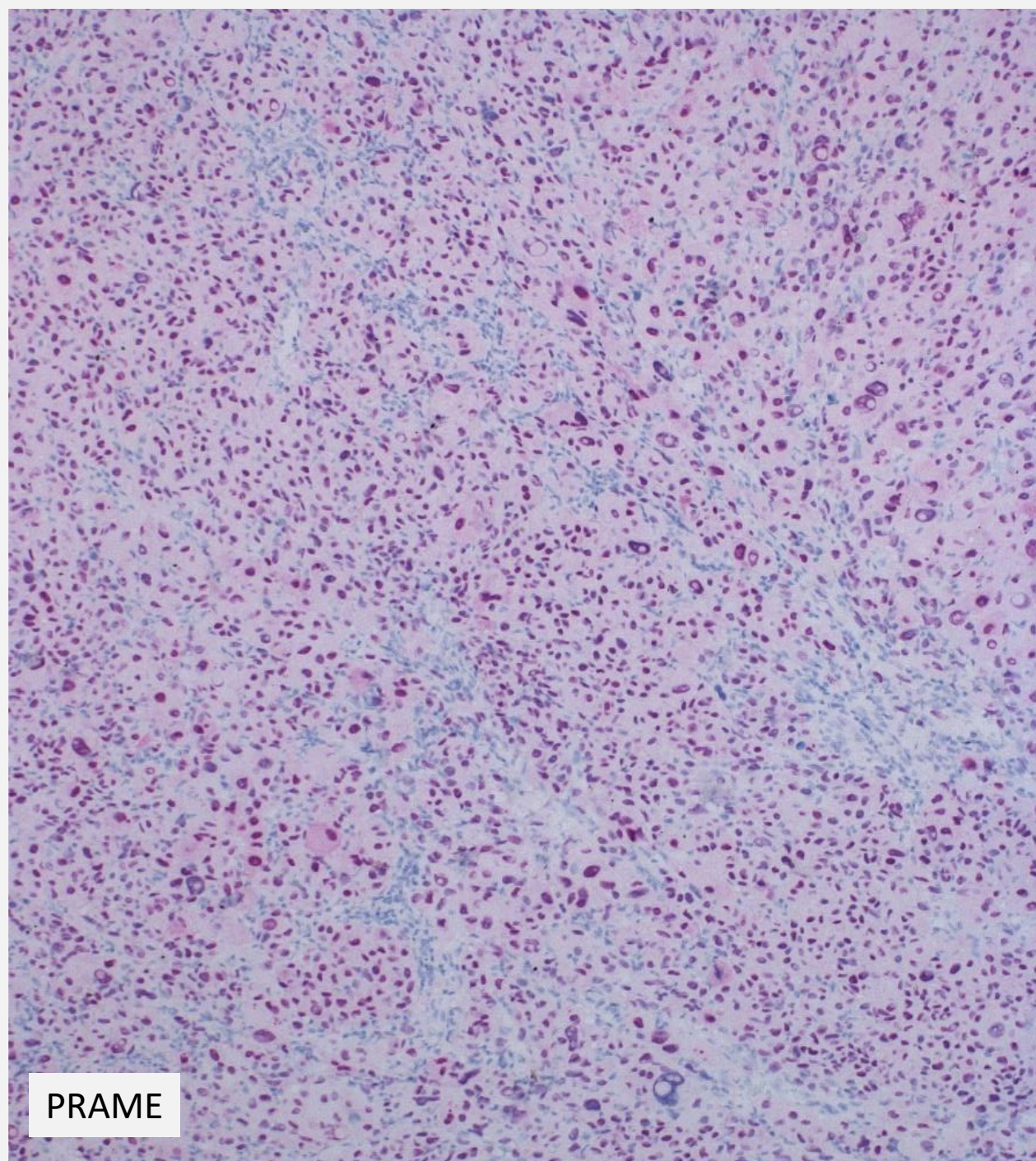
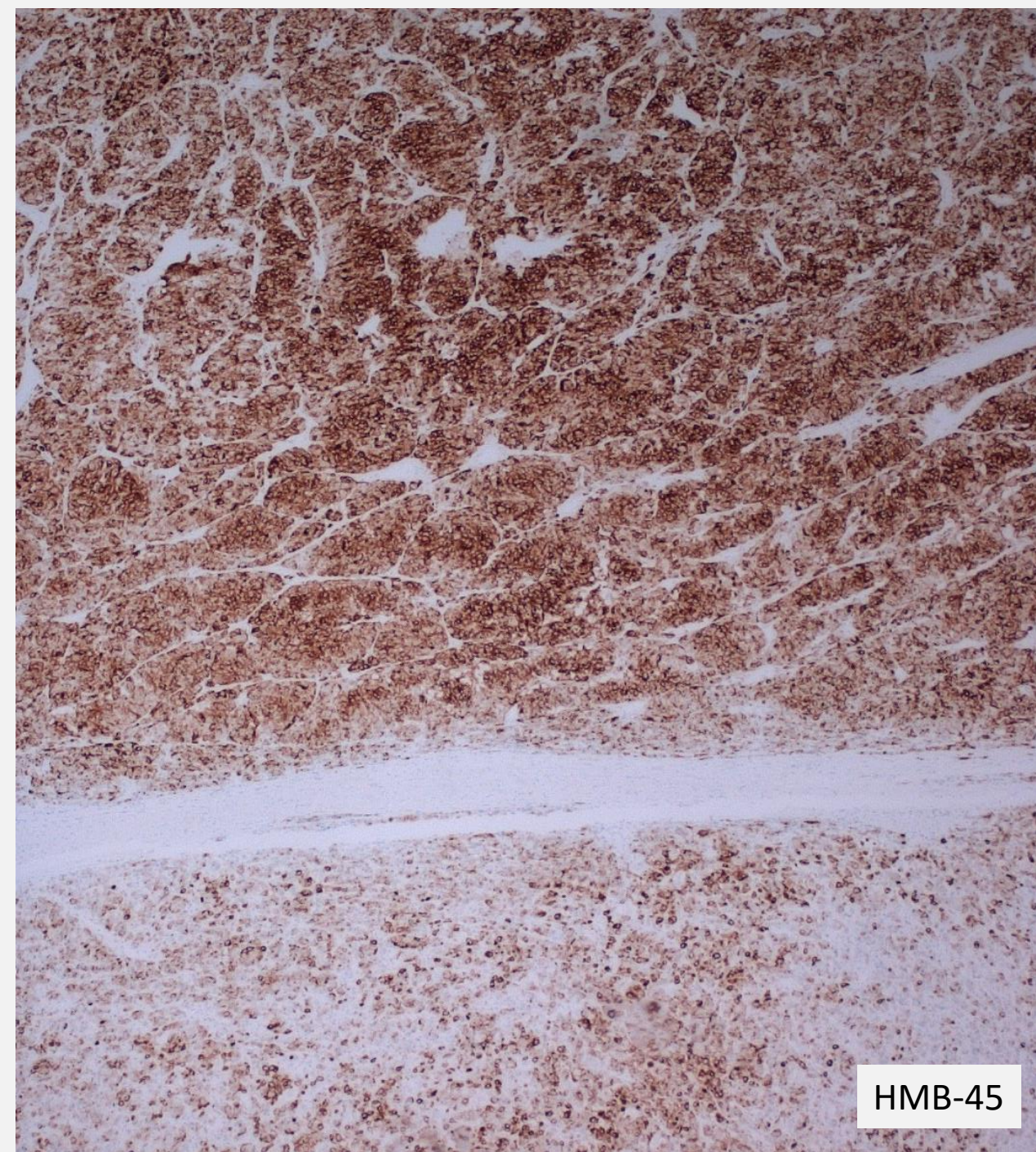


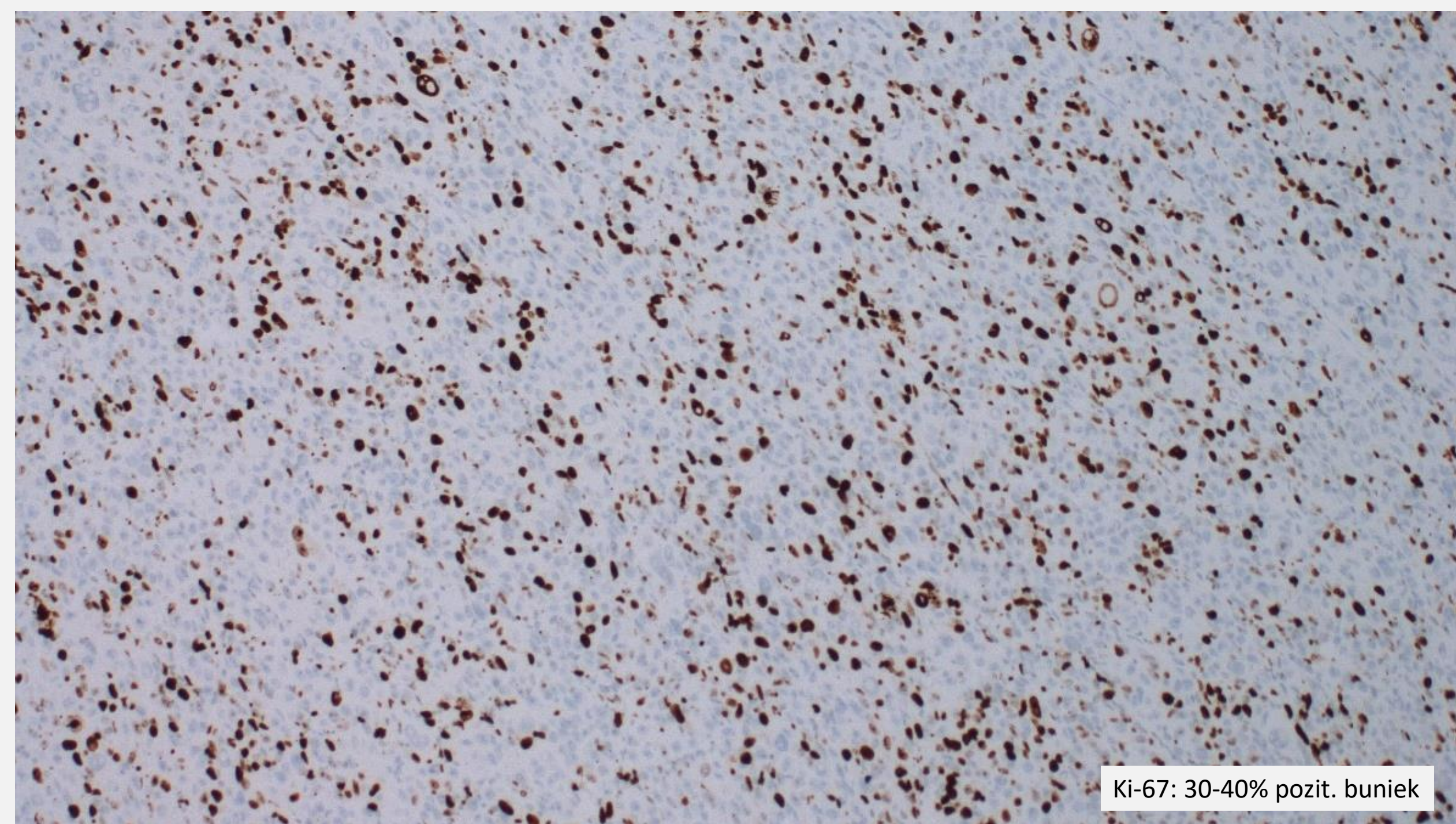
Chromogranín A	negatívne
Synaptofyzín	negatívne
CEA	negatívne
Alfa-fetoproteín	negatívne
LCA	negatívne
PDX-1	negatívne
CD34	negatívne
Dezmín	negatívne
Hladko-svalový aktín	negatívne
Neurón špecifická enoláza	negatívne
CD117	negatívne
CD56	fokálne slabo pozitívne

**Ktoré imuná by ste
ešte dali
dorobiť?**









Ki-67: 30-40% pozit. buniek



Chromogranín A	negatívne	
Synaptofyzín	negatívne	
CEA	negatívne	
Alfa-fetoproteín	negatívne	
LCA	negatívne	
PDX-1	negatívne	
CD34	negatívne	
Dezmín	negatívne	
Hladko-svalový aktín	negatívne	
Neurón špecifická enoláza	negatívne	
CD117	negatívne	
CD56	fokálne slabo pozitívne	
Vimentín	pozitívne	
Melan A	pozitívne	
HMB-45	pozitívne	
S-100 proteín	pozitívne	
SOX-10	pozitívne	
PRAME	pozitívne	

Genetická analýza:

- vyšetrený kodón 600 v exóne 15, génu BRAF
- v géne BRAF dokázaná prítomnosť somatickej mutácie V600E

ZÁVER:

- **BRAF status: MUTOVANÝ (PRÍTOMNÝ PATOGÉNNY VARIANT)**



A photograph of a person's hand, wearing a bright pink sleeve, reaching into a dense hydrangea bush. The hydrangeas have large, rounded leaves and clusters of small flowers in shades of green and pink. The background is dark and out of focus.

Malígny melanóm Vaterovej ampuly (primárny?, sekundárny?)

**- potrebné vylúčiť možnosť metastatického
postihnutia pri inom primárnom origu**

Hortenzia metlinatá
Hydrangea panniculata Phantom





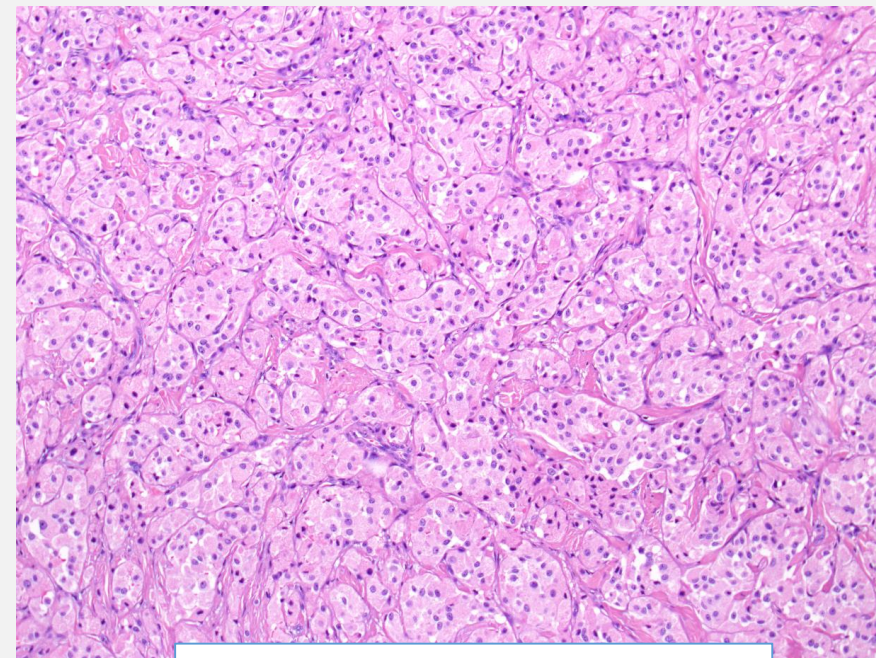
Diferenciálna diagnóza

- akýkoľvek iný solídne rastúci **high-grade nádor epiteloidného vzhľadu** v oblasti GIT-u
 - high-grade karcinóm
 - malígny lymfóm
 - high-grade sarkóm
 - **gastrointestinálny clear cell sarkóm / malígny gastrointestinálny neuroektodermálny tumor** (*S100 + / SOX10 +/ CD56+/ synaptofyzín +; ostatné melanocytárne markery sú negatívne: HMB45, melan-A, PRAME*)
 - **neuroendokrinný tumor**
-
- **vylúčiť sekundárny melanóm**
 - primárny melanóm GIT-u sa najčastejšie vyskytuje v anorektálnej oblasti a orofaryngu, minoritne aj ezofágus, žalúdok a tenké črevo
 - metastatický melanóm je najčastejšie v oblasti tenkého čreva a žalúdka - dôsledok vysokého prekrvenia orgánov

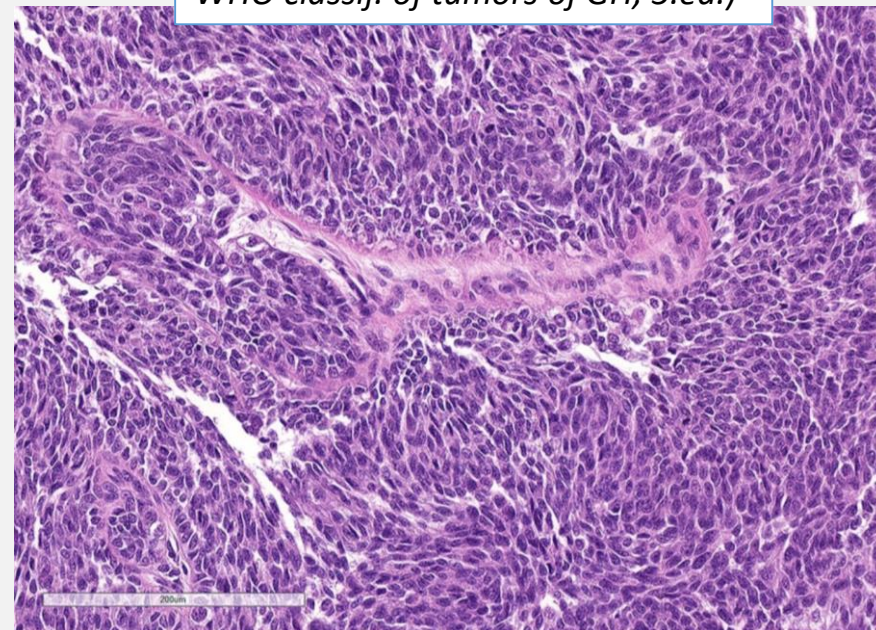
Gastrointestinálny clear cell sarkóm - CCS

Malígny gastrointestinálny neuroektodermálny tumor - GNET

- sarkóm GIT-u s neuroektodermálnou diferenciáciou a typickou fúznou translokáciou génu *EWSR1* (zvyčajne *EWSR1-ATF1* alebo *EWSR1-CREB1*)
- pacienti s GNET sú mladší s mediánom 33 rokov, pacienti s CCS majú vyšší medián okolo 57 rokov a častejšie sú postihnutí muži
- najčastejšie tenké črevo, menej často aj žalúdok
- **morfologicky** ide o okrúhlobunkové nádory s pomerne uniformnými nádorovými bunkami v nodulárnom alebo pseudopapilárnom usporiadaní, menej často sú vretenobunkové
- nádorové bunky majú veľké okrúhle jadrá s nenápadným jadierkom, cytoplazma je svetlá eozinofilná
- **imunohistochemicky** - typická pozitivita S100 a SOX10; ostatné melanocyárne markery sú negatívne
- prítomná je expresia CD56 a synaptofyzínu, pri negativite chromogranínu A, CD117, DOG1, CD34, dezminu, SMA a cytokeratínov
- nie je zatiaľ jasné, či ide o dva konce spektra CCS a GNET s rôznym stupňom diferenciácie, alebo o dva separátne nádory (*CCS aj s expresiou melanu A, HMB-45 a GNET bez tejto expresie*)



WHO classif. of tumors of GIT, 5.ed.)





Primárne melanómy GIT-u

- extrémne zriedkavé (sporadické kazuistiky) - tvoria cca 1-3% malígnych nádorov GIT-u
- výskyt – orofarynx a nazofarynx (35%), análny kanál (31%), rektum (22%), ezofágus (6%), žalúdok (3%), tenké črevo (2%) a hrubé črevo (1%); *Dimopoulou et al., 2022; Serrao et al., 2022*
- absolútna väčšina sú metastatické nádory
- **diagnóza primárneho melanómu GIT-u** je obtiažna - potrebná multiodborová spolupráca – kombinácia klinického vyšetrenia, endoskopie, zobrazovacích vyšetrení
- dva súbory kritérií na potvrdenie dg. primárneho mukozálneho melanómu GIT-u (*sec. Sachs et al.*)

Blecker et al.:

- anamnéza bez malígneho melanómu a/ alebo atypickej melanocytárnej lézie kože
- absencia extra-gastrointestinálneho postihnutia orgánov
- prítomnosť intramukozálnych melanocytárnych zmien v okolitej sliznici

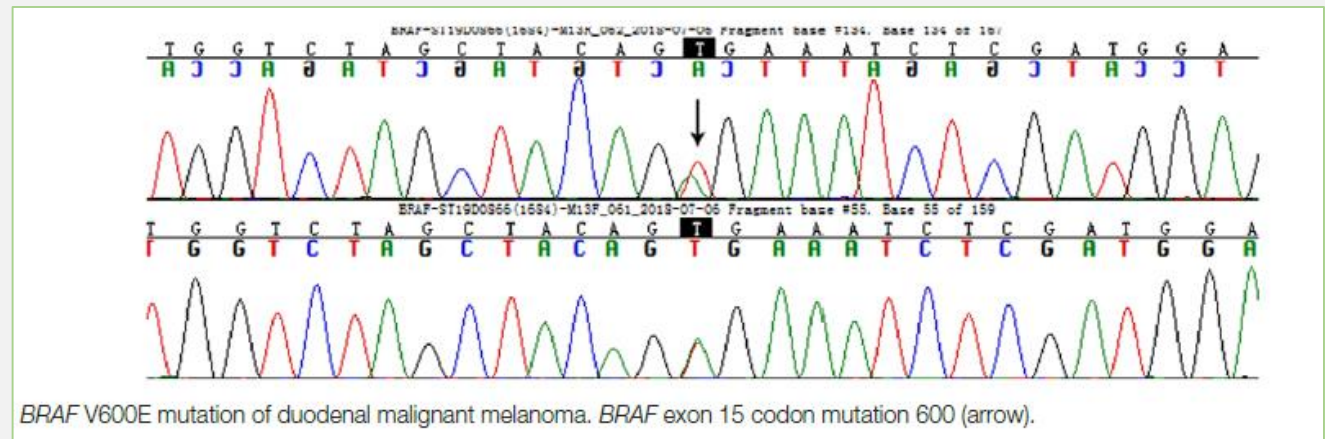
Sachs et al.:

- biopticky potvrdený malígny melanóm GIT-u ako jediná „single“ lézia
- absencia extra-gastrointestinálneho postihnutia orgánov
- DFS („disease-free survival“) minimálne 12 mesiacov po iniciálnej diagnóze

Primárne melanómy GIT-u

Genetické pozadie – u mukozálnych melanómov je iné ako pri kutánných:

- bez vzťahu k UV žiareniu
- vykazujú nízku hladinu mutačnej nálože
- sú charakterizované početnými chromozomálnymi štrukturálnymi a numerickými alteráciami, ako aj amplifikáciami génov
- **najčastejšie somatické mutácie** - *KIT*, *SF3B1*, *ATRX*, *TP53*, *ARID2*, *SETD2*, and *BRAF*
- ***BRAF* mutácie** sú prítomné v 10% prípadov mukozálnych melanómov (*kutánne melanómy vykazujú 35-40% mutácií BRAF*)





Primárne melanómy GIT-u

- **etiopatogenéza** primárnych gastrointestinálnych malígnych melanómov je diskutabilná
- viacero teórií, no skutočná podstata ostáva otázna a kontroverzná

1. melanocyty sa normálne v slizniciach čriev nevyskytujú - atypický sporadický výskyt melanocytárnych buniek v slizniciach GIT-u a lymfatických uzlín je možný, aj s event. vývojom do malígneho melanómu
2. výskyt melanoblastov je v slizniciach čriev normálny – prekursor malígneho melanómu
3. vznik zo schwanniánskych buniek patriacich do autonómneho nervového systému čreva
4. vznik z melanoblastických buniek neurálnej lišty, ktoré sa dostali do sliznice GIT-u v procese embryogenézy (*cestou umblikálno-mezenterického kanála*) a diferencovali sa do buniek s možnosťou vychytávania amínových prekursorov a schopnosťou dekarboxylácie (*APUD teória*) – tieto bunky majú potenciálnu schopnosť transformácie do neoplastických buniek neuroendokrinných tumorov a malígneho melanómu
5. podľa iných prác primárne melanómy tenkého a hrubého čreva neexistujú a reprezentujú metastázy neznámeho alebo kompletne zregredovaného kutánneho melanómu



Primárne melanómy GIT-u

- morfologicky identické ako melanómy v iných lokalitách
- noduly veľkých pleomorfných buniek prevažne epiteloidného menej vretenovitého typu, s variabilnou pigmentáciou (*v 50% ide o amelanotické melanómy*)
- jadrá buniek sú vezikulárne s prominentnými jadierkami
- typický IHC profil melanómu
- mukozálne melanómy by mali mať vyšetrené **BRAF a c-KIT mutácie** (*pre terapeutické účely*)

Prognóza slizničných melanómov:

- horšia ako pri kutánných melanómoch (*5-ročné prežívanie < 10-15% pacientov*)
- oneskorená detekcia
- väčšie rozmery
- ťažšie kompletne chirurgické odstránenie lézie
- horšia účinnosť rádio- a chemoterapie – kuratívna chirurgická resekcia je zlatým štandardom



Doriešenie nášho pacienta – follow-up až doteraz – pacient stále žije

02/2020

- onko-dermatologické vyšetrenie
- na tele junkčné névy, menej aj intradermálne névy, hemangiómy; klinicky i dermatoskopicky všetky vyšetrené útvary bez atypií
- excidovaný jeden útvar – biopsia - dysplastický névus reg. abdominis

03/2020

- stagingové PET/CT pred imunoterapiou – bez jednoznačných hypermetabolických lézií charakteru diseminácie ochorenia
- imunoterapia – Braftovi/Mektovi (04/2020 – 04/2021)

04/2022

- PET/CT s nálezom suspektných mts ložísk v pľúcach – **po dvoch rokoch od iniciálnej diagnózy mts**
- liečba anti-PD-L1 - nivolumab (Opdivo) doteraz

Doriešenie nášho pacienta – follow-up až doteraz

09/2024

- de novo nízko viabilný infiltrát v pľúcach vpravo
- v CT vpravo ešte dva nové ďalšie drobné infiltráty - v dif.dg. zápalová etiológia eventuálne sa jedná o duplicitný TU / MTS (t.č. skôr menej pravdepodobné) - nutné korelovať s klinikou a laboratórnymi nálezmi, prísne sledovať, zvážiť event. bronchoskopiu
- inak bez patologicky zvýšenej akumulácie 18FDG charakteru viabilnej lokorecidívy ev. diseminácie malígneho melanómu

Sachs et al.:

- biopticky potvrdený malígny melanóm GIT-u ako jediná „single“ lézia v čase diagnózy
- absencia extra-gastrointestinálneho postihnutia orgánov
- DFS („disease-free survival“) minimálne 12 mesiacov po iniciálnej diagnóze



Môže sa jednať o primárny malígny melanóm Vaterovej ampuly!



Ďakujem za pozornosť

