

Metastáza ako prvá manifestácia nádorového ochorenia

J.Šufliarsky

Národný onkologický ústav

2011

Nádory z neznámeho primárneho ložiska

- 2% všetkých nádorov (SEER register)
- heterogénna skupina – štúdie ťažko realizovateľné
- najdôležitejšie je identifikovať liečiteľnú podskupinu (IHC a klinické syndrómy, predikujúce odpoveď na liečbu)

Nádory z neznámeho primárneho ložiska

1. Adenokarcinóm – 70%
2. Nediferencovaný karcinóm – 15-20%
(+ 10% nediferencovaný adenoCa)
3. Nediferencovaný nádor – 5%
4. Squamocelulárny karcinóm – zriedkavý bez primárneho ložiska okrem krčnej masy
5. Neuroendokrinný karcinóm – zriedkavý
Neuroendokrinný tumor identifikovaný histologicky (karcinoid, malobunkový neuroendokrinný nádor)
Nediferencovaný karcinóm s neuroendokrinnými črtami podľa IHC

Adenokarcinóm

- Klinická symptomatológia daná postihnutým orgánom – pľúca, pečeň, LU, kosti
- Primárne ložisko sa podarí identifikovať iba u 15-20% pacientov antemortem
- V sekčnom materiáli najčastejšie - pankreas, hepatobiliárny strom a pľúca (40-50% prípadov)
- Ostatné časti GITu zriedkavejšie
- adenoCa prsníka a prostaty ako e loco ignoto zriedkavé
- CT odhalí asi 20-30% primárnych tumorov, PET asi 20-30%
- PSA, IHC ER a PR
- Ak pozitivita na OK – vyšetrenie GITu (endoskopia u asymptomatických pacientov len zriedkavo odhalí okultný tumor)
- CEA, CA-19-9, CA 15-3, CA-125 skôr na dynamiku pri liečbe

Nediferencovaný karcinóm z neznámeho primárneho ložiska

- Vysoká frekvencia mediastinálneho a retroperitoneálneho postihnutia
- Zvýšené hodnoty AFP a HCG – extragonadálny germinatívny tumor
- Liečiteľný nádor sa dá identifikovať asi v 10-20% prípadov

Nediferencované nádory z neznámeho primárneho ložiska - diagnóza

- anamnéza a fyzikálne vyšetrenie (gynekologické, vyšetrenie prostaty a rekta)
- KO, biochémia, moč, CT hrudníka, brucha a panvy
- IHC, EM (lymfóm od karcinómu, nediferencovaný sarkóm, melanóm, neuroendokrinný tumor)
- Genetická analýza – NHL, sarkómy, testikulárny nádor a extragonadálne germinatívne nádory

NHL – 35-65% nediferencovaných nádorov z neznámeho primárneho ložiska

Squamocelulárny karcinóm

- IHC a EM – malý význam
- Diagnostika sa odvíja od lokalizácie metastáz
 - ingvinálne LU – genitálne a anorektálne primárna lokalizácia
 - horné a stredné krčné LU – H&N – CT, priama laryngoskopia, nasofaryngoskopia – PET
 - dolné krčné a supraklavikulárne , alebo iné lokality
 - najčastejšie Ca pľúc – CT hrudníka a bronchoskopia

Neuroendokrinné tumory

1. Low grade neuroendokrinný karcinóm – metastatický karcinoid, alebo tumor pankreatických ostrovčekov – mts do pečene (primárny v pankrease, čreve)
2. Malobunkový karcinóm – SCLC , ale aj slinné žľazy, ezofágus, močový mechúr, ovárium, prostata a cervix
3. Nediferencovaný – high grade agresívna malignita s viacerými metastatickými miestami s častým postihnutím retroperitoneálnych a mediastinálnych LU. Primárne ložisko sa zriedkavo identifikuje.

Princípy liečby

- Podľa detegovaného primárneho ložiska – identifikovať NHL, HL, germinatívny tumor, Ca štítnej žľazy
- Odpovede aj u tumorov prsníka, ovária, prostaty
- Kurabilné nádory e loco ignoto:
 - Nediferencovaný Ca s klinickými znakmi extragonadálneho tumoru
 - Squamocelulárny Ca s mts do krčných LU - H&N
 - AdenoCa v LU axily u ženy – ako štádium II Ca prsníka
 - Peritonálna karcinomatóza u ženy – liečená ako Ca ovária
 - Nediferencovaný neuroendokrinný tumor , ktorý je liečený ako SCLC
 - Osteoblastické metastázy u muža s vysokou hladinou PSA, alebo nádor, ktorý je IHC PSA+
- Ostatné – empirické liečebné režimy:
 - Medián prežívania – 10-12 mesiacov
 - 2-ročné prežívanie – 20-25% pacientov

Vybrané klinické případy v materiáli NOÚ

Prehodnotená histológia

Pôvodná histológia	Prehodnotená histológia
nediferencovaný Ca v iliakálnej LU	metastáza malígneho gastrinómu
metastáza tubulopapilárneho Ca vo väzive a kosti	metastáza Ca prostaty
metastáza adenoCa v LU	LCAL Ki-1 pozit
málo diferencovaný Ca	LCAL Ki-1 pozit
metastáza Ca vs. Ormondova choroba	B-NHL
osteogénny sarkóm aj myxofibrosarkóm	myelóm
dediferencovaný liposarkóm alebo schwanóm-dediferencovaný lipoSa	GIST

GIST

J.Šufliarsky, L.Plank, D.Pindák,
M.Vranovská

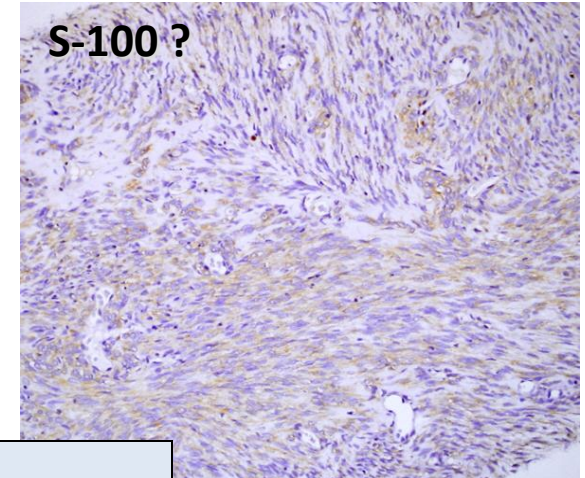
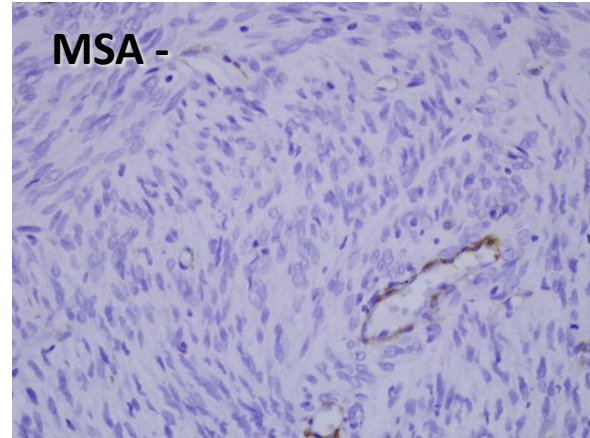
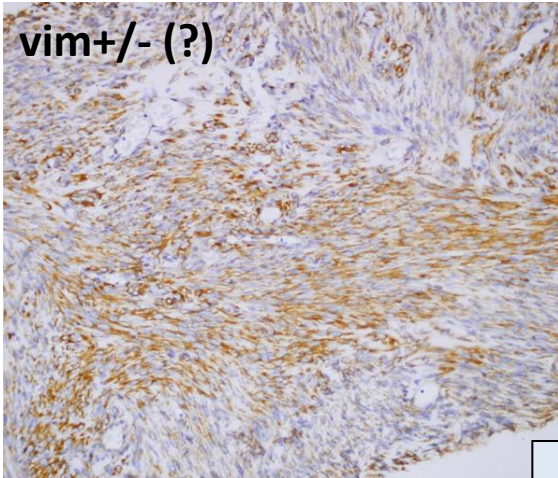
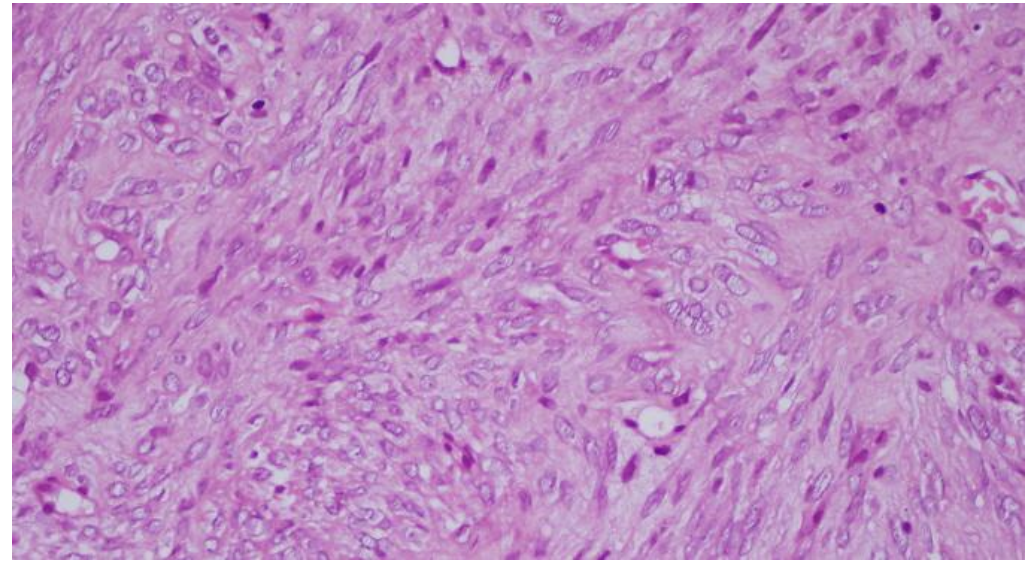
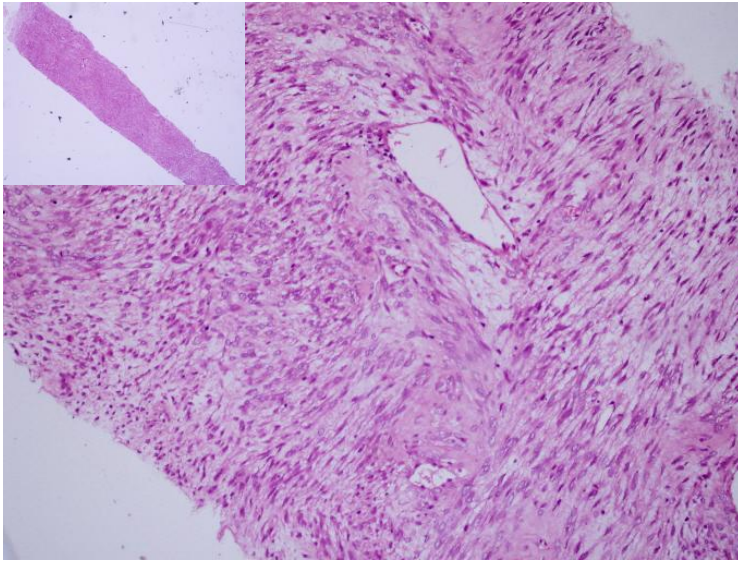
National Cancer Institute
Slovakia

Priebeh ochorenia I

- 60 ročná žena s tumorom abdomenu 20x 9,5 cm iníciaľne diagnostikovaná v inej nemocnici (biopsia pod usg) - MPNST v 10/08
- 2 cykly IFO 10 g/m²
- SD (podľa RECIST 2000)

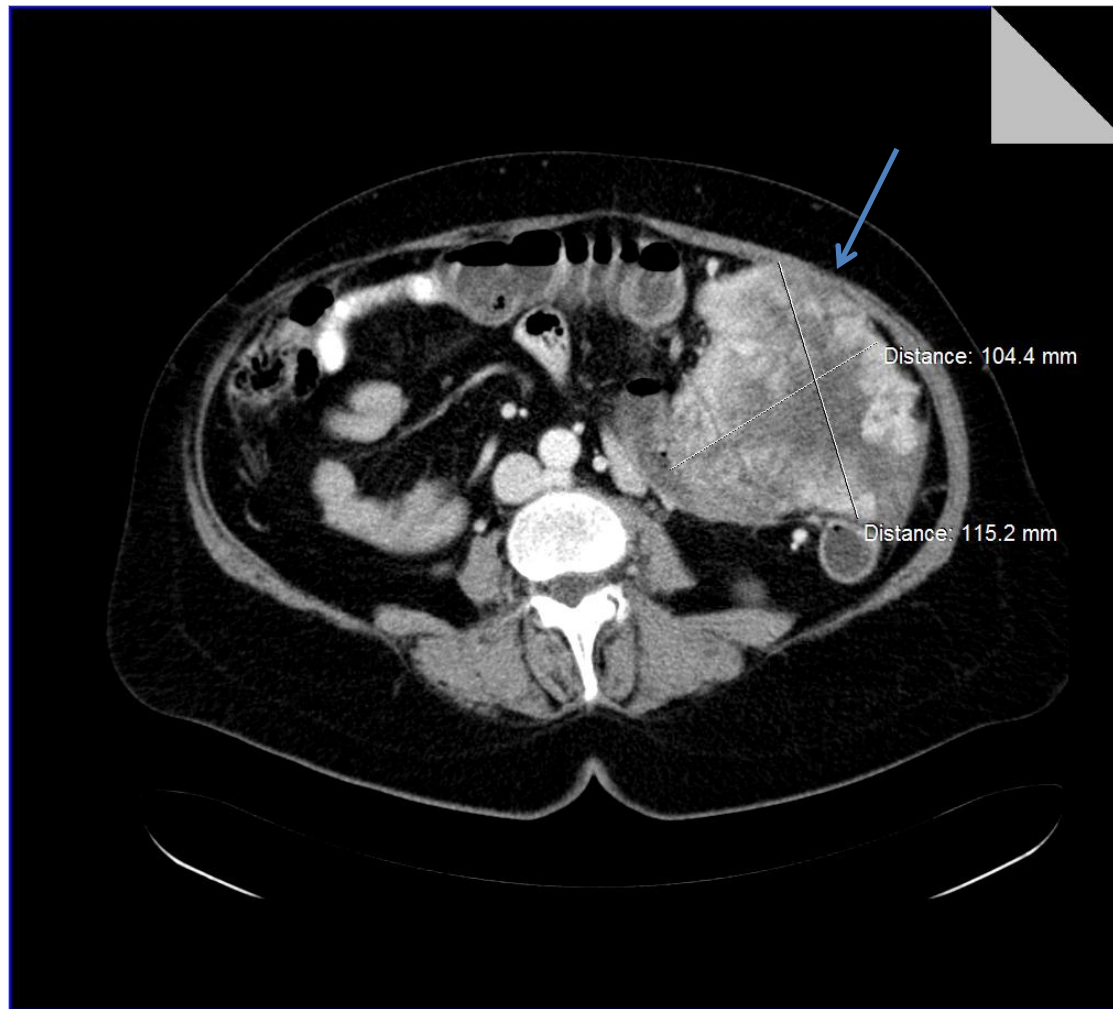
Histopathology I.

(original slides, biopsy done at local Dept. Pathol., primary dx MPNST)



CD34 and CD117 n.d.

CT – November 2008

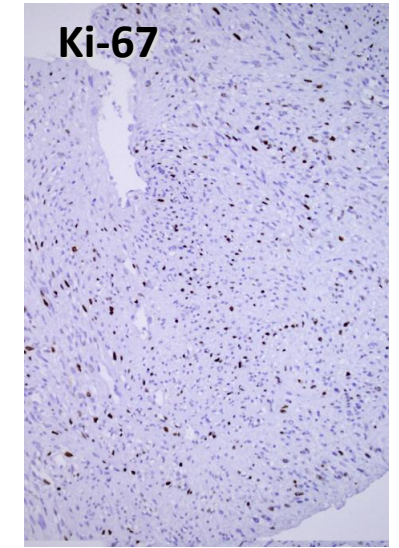
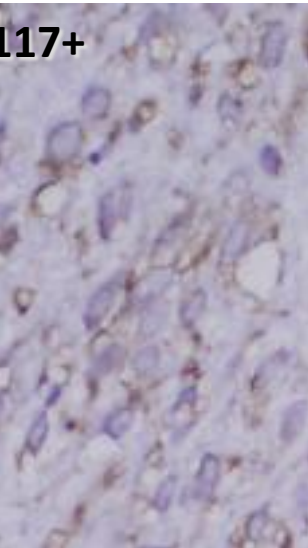
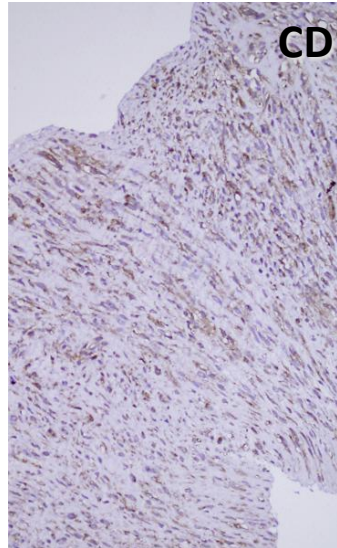
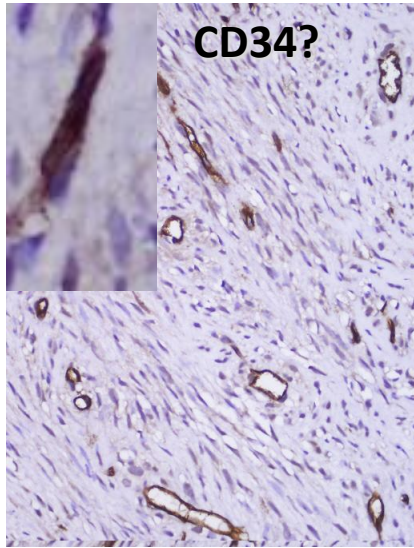
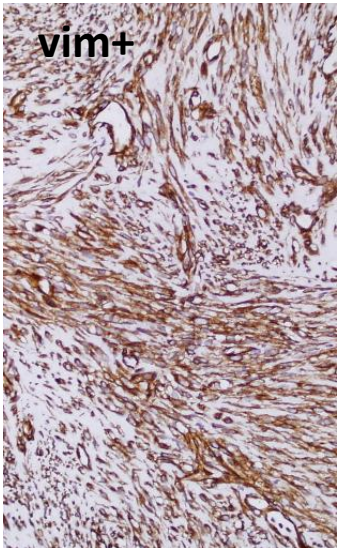
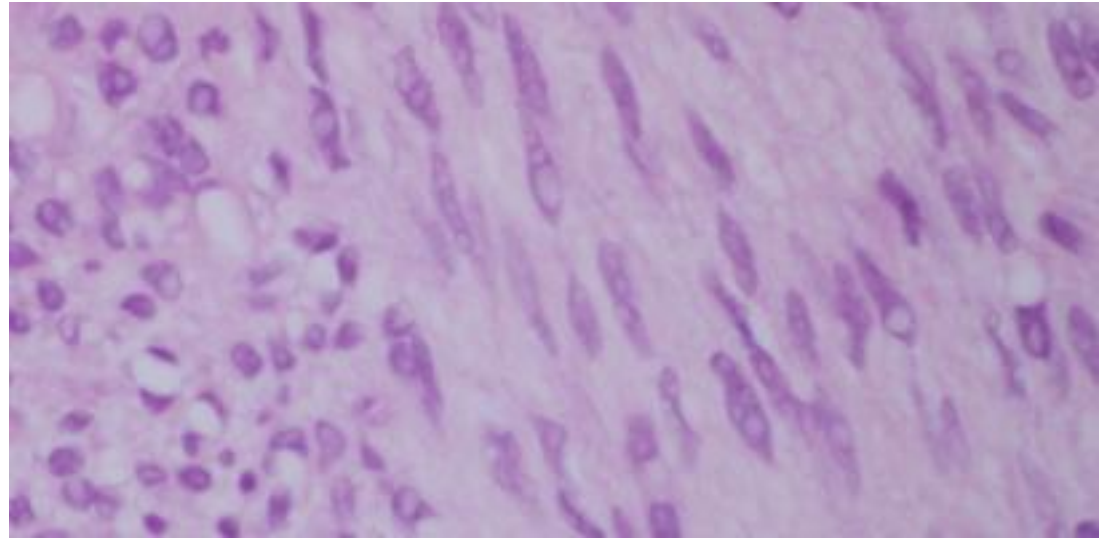
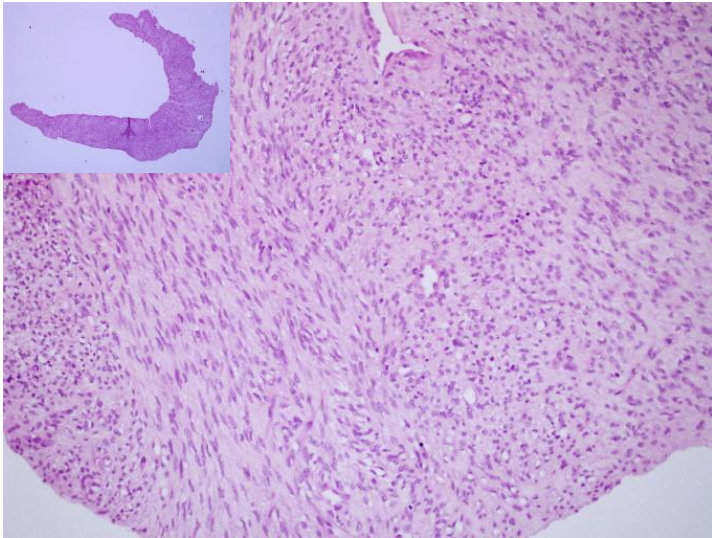


Priebeh ochorenia II

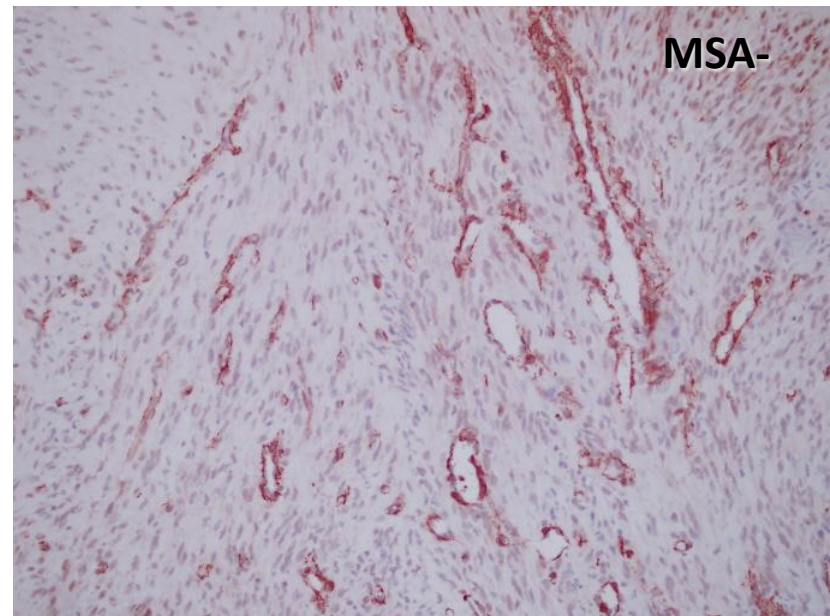
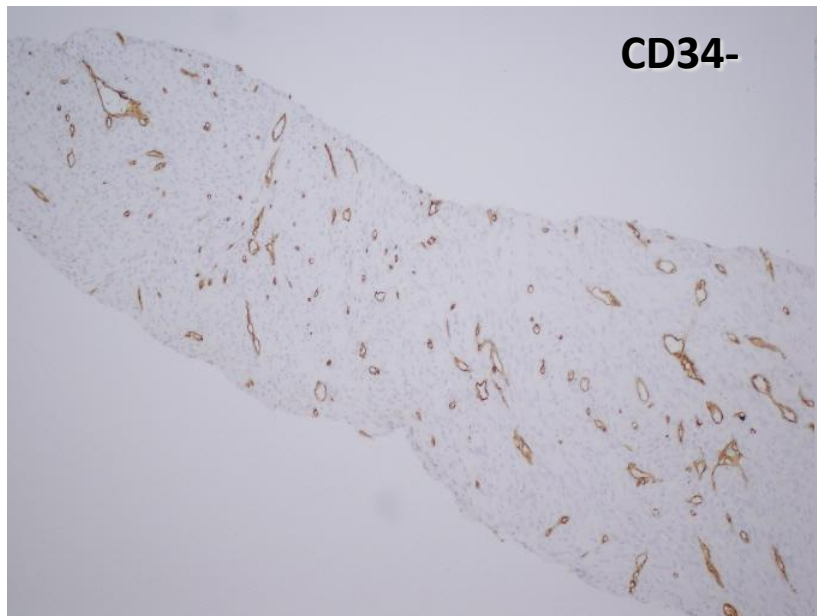
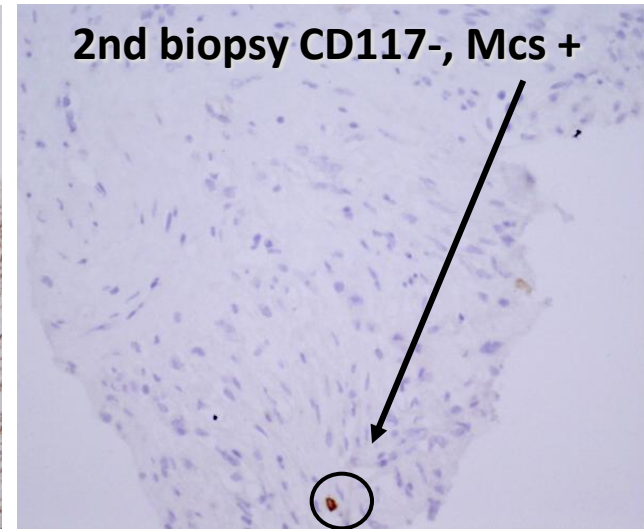
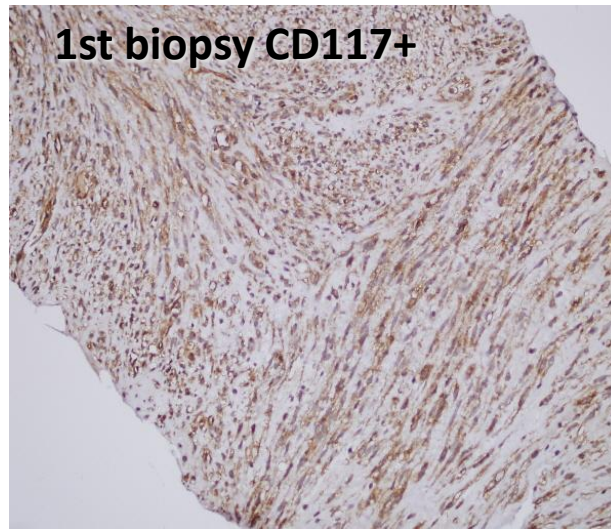
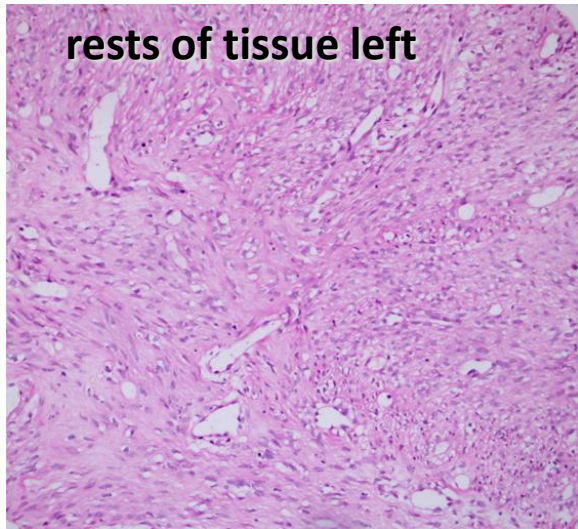
- REBIOPSIA v 12/08– low grade fibrosarkóm (materiál nebol dostatočne reprezentatívny)
- 2 cykly doxorubicín sólo 75 mg/m² – 12/08-01/09 - SD RECIST 2000 (zväčšenie z 11 x 10,5 x 19 cm na 14,5 x 11 x 19 cm)
- HISTOPATOLOGICKÁ KONZULTÁCIA oboch biopsií – GIST?

Histopathology II.

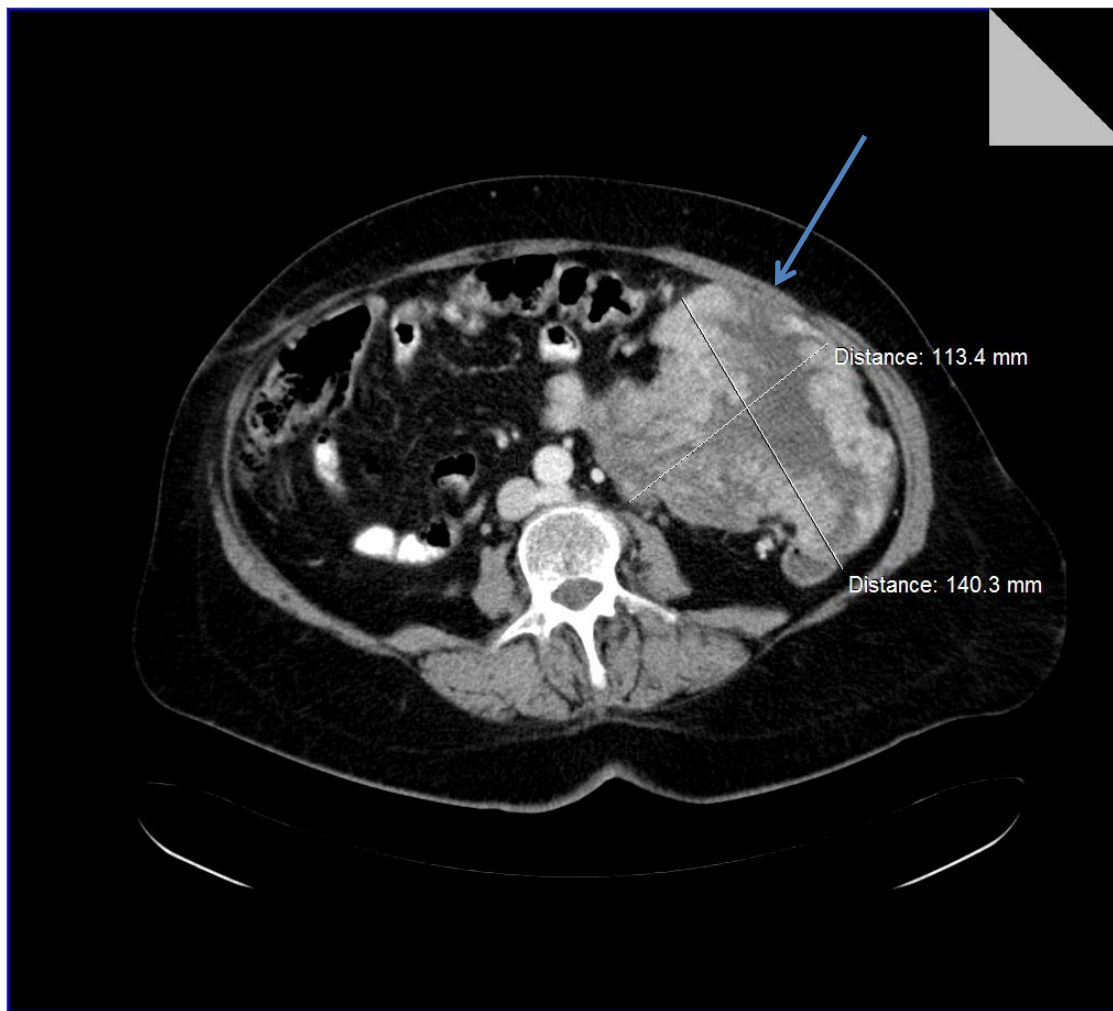
(original slides, biopsy done at local Dept. Pathol., primary dx fibroSa)



Histopathology III. – central review



CT Január 2009



Molekulová analýza

- WT/WT v PDGFR- α exónoch 12, 14, 18,
- WT/WT v C-KIT exónoch 9, 11, 13, v exóne 17 WT/2394 C-T: silent mutation/polymorphism, nenachádza sa v liste známych GISTových mutácií
- I keď:

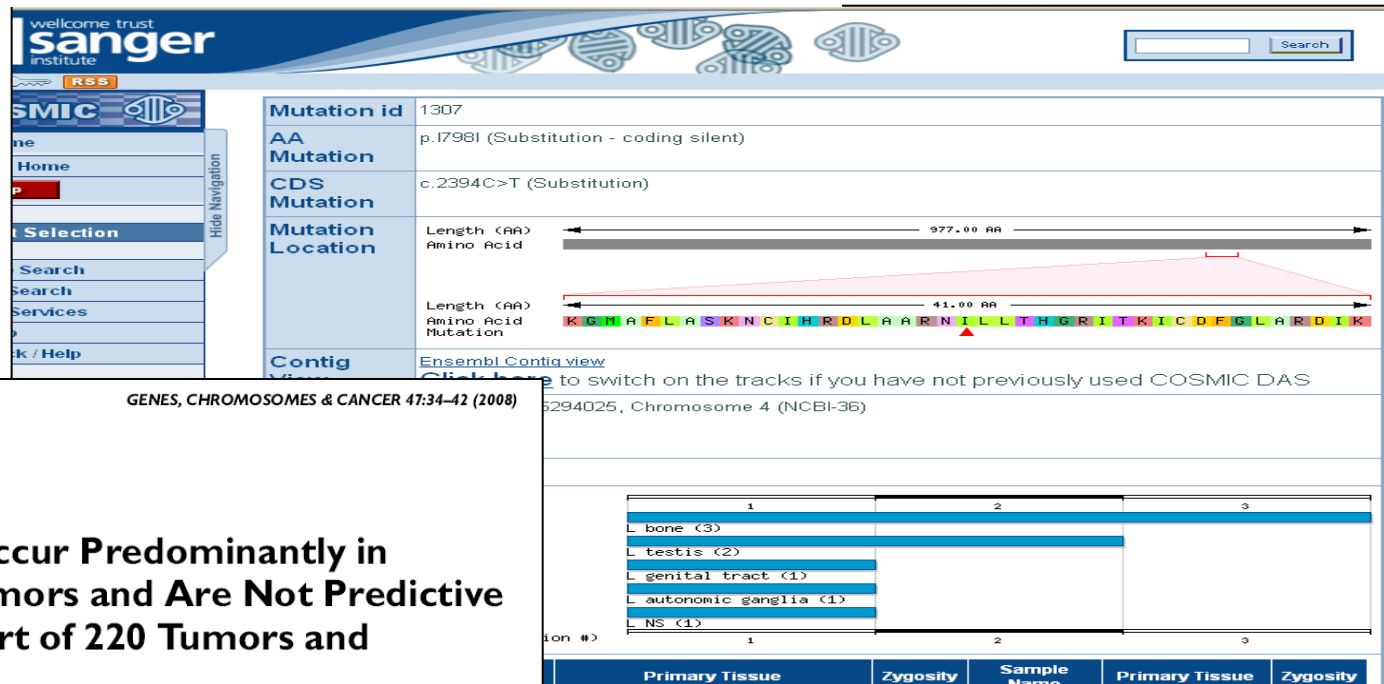
The screenshot shows the COSMIC database entry for mutation ID 1307. The header includes the Wellcome Trust Sanger Institute logo and a search bar. The left sidebar contains navigation links: Home, Selection, Search, Search, Services, and Link/Help. The main content area displays the following information:

- Mutation id:** 1307
- AA Mutation:** p.I798I (Substitution - coding silent)
- CDS Mutation:** c.2394C>T (Substitution)
- Mutation Location:** A diagram showing the mutation location on the KIT protein. The top bar represents the full protein length of 977.00 AA. The bottom bar shows a zoomed-in view of the mutation site, with a red triangle indicating the C to T substitution at position 41.00 AA. The amino acid sequence shown is K I G T A F L A S K N C I H R D L A A R N I L L L T H G R I T K I C D F G L A R D I K.
- Contig View:** [Ensembl Contig view](#) and [Click here](#) to switch on the tracks if you have not previously used COSMIC DAS.
- Genomic Co-ordinates:** 55294025 - 55294025, Chromosome 4 (NCBI-36)
- Gene:** KIT
- Tissue Distribution (Top 5):** A table showing the distribution of the mutation across various tissues. The top 5 tissues are: L bone (3), L testis (2), L genital tract (1), L autonomic ganglia (1), and NS (1).
- Associated Samples:** A table with columns for Sample Name, Primary Tissue, Zygosity, Sample Name, Primary Tissue, and Zygosity.

Molekulová analýza

- I keď :C-KIT exón 17 WT/2394 C-T
- Akceptovaná ako somatická KIT mutácia u iných solídnych nádorov:

http://www.sanger.ac.uk/perl/genetics/CGP/cosmic?action=mut_summary&id=1307



t.j..:

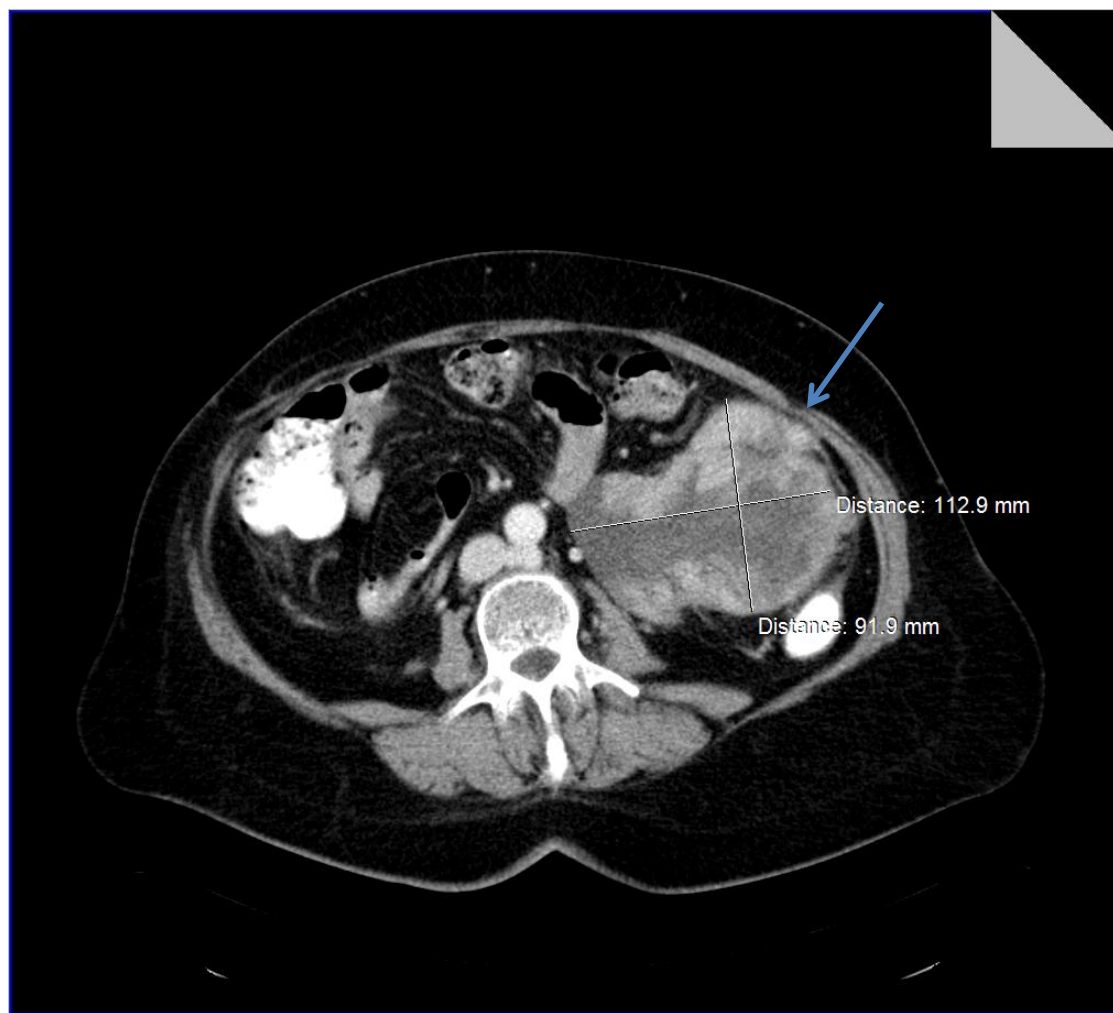
Somatic *KIT* Mutations Occur Predominantly in Seminoma Germ Cell Tumors and Are Not Predictive of Bilateral Disease: Report of 220 Tumors and Review of Literature

Jerome Coffey,¹ Rachel Linger,¹ Julia Pugh,¹ Darshna Dudakia,¹ Michael Sokal,² Douglas F. Easton,³ D. Timothy Bishop,⁴ Michael Stratton,¹ Robert Huddart,⁵ and Elizabeth A. Rapley^{1*}

Liečba

- Január 2009 – Imatinib 400 mg/d
- Október 2009 – kuratívna resekcia
- Imatinib následne
- September 2010 – relaps – kuratívna resekcia
- Pokračuje v imatinibe

CT Marec 2009



Nediferencovaný nádor (pac. M.M. 43 ročný)

Histológia pri prijatí	metastáza adenoCa v LU
Klinický obraz	ARI na podklade obštrukcie ureterov –kreat:900, urea:40, pyonefros, trombóza v.iliaca, anasarka, generalizovaný mal.proces - LU, pľúca, koža
Diagnóza	LCAL Ki-1 pozit.
Terapia	VACOP-B + IAVP-16
Trvanie remisie	18+ rokov

Nediferencovaný nádor (pac.J.Zs. – 55 ročná)

Histológia pri prijatí	Ormondova choroba? mts gyn. nádoru alebo M.Grawitz ?
Klinický obraz	20 cm tumor v retroperitoneu, paraparéza DK
Diagnóza	malígny B-NHL
Terapia	MACOP-B + IA-VP-I6 + RAT na retroperitoneum
Trvanie remisie	15+ rokov

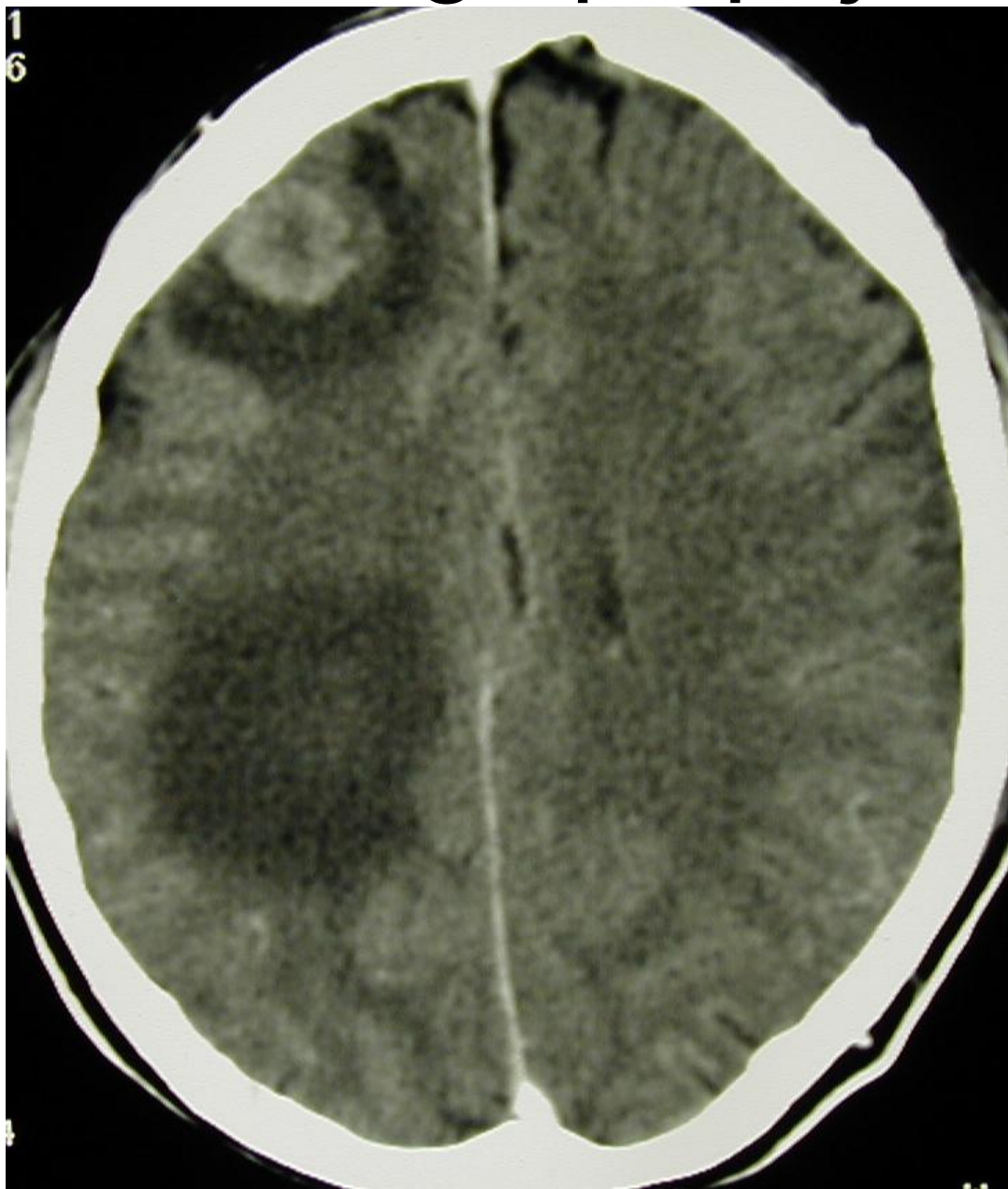
Nediferenovaný Ca (pac. D.S - 27 ročný)

Histológia	hlienotvorný adenoCa v pľúcach (zo žlč.ciest?, pečene?, pankreasu?)
Klinický obraz	metastázy do pľúc, pečene (bilirubín 300, priamy 175, vysoké AST, ALT,LDH, ALP)
Diagnóza	potvrdená konziliárnym vyšetrením
Terapia	5-FU KIVI a po 14 dňoch vsuvky DDP (celkovo 10 cyklov)
Trvanie remisie	11+ rokov

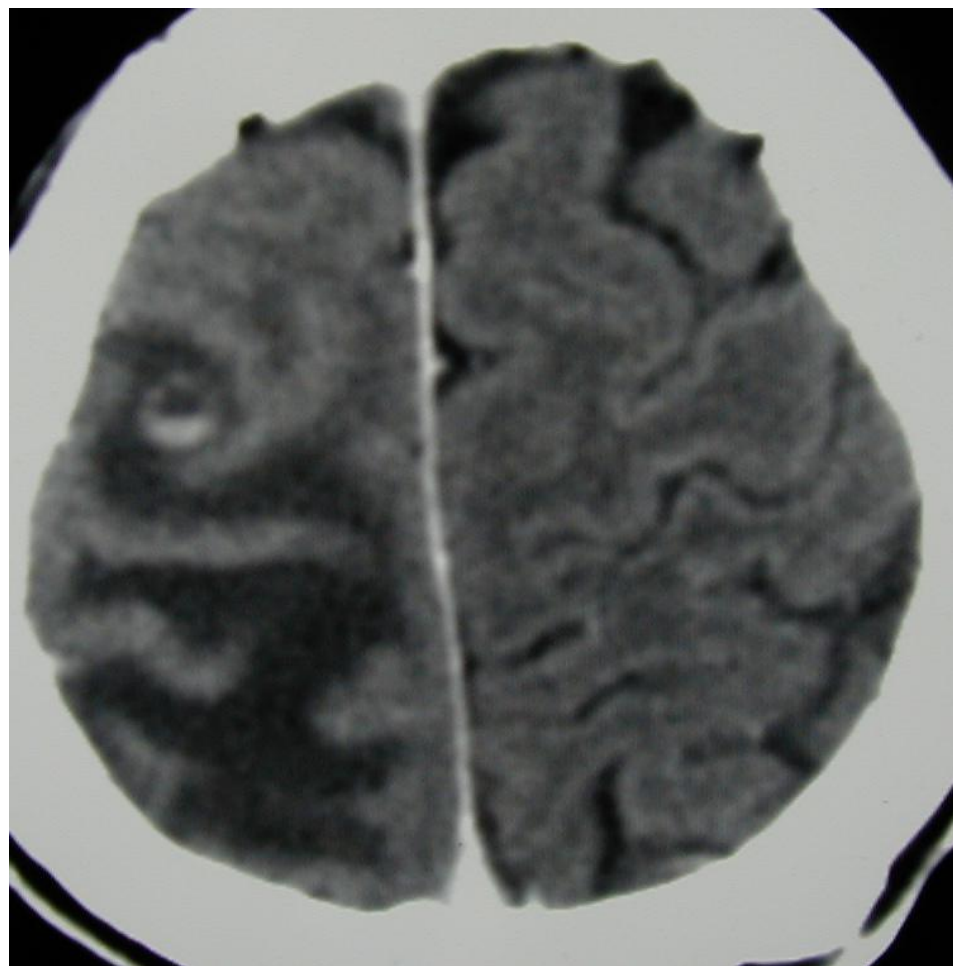
Hospitalizácia v rajóne

- Od zač. 06/01 senzorická agrafia, parestézie PHK, fyzikálne vyšetrenie negatívne
- 3 týždne hosp. v rajóne – FW, KO, biochémia, moč , RTG žalúdka, hrudníka, lebky (aj podľa Stenversa), C chrbtice, EEG, USG abdomenu, GFS, kolono, broncho, markery (CEA,NSE,Ca 19-9, B2M , PSA, CY- 21-1), očné a urologické a ORL vyš. – všetko negat
- CT – 3 ložiská v ľavej hemisfére (frontálne, temporálne, parietálne) mozgu

CT mozgu pri prijatí

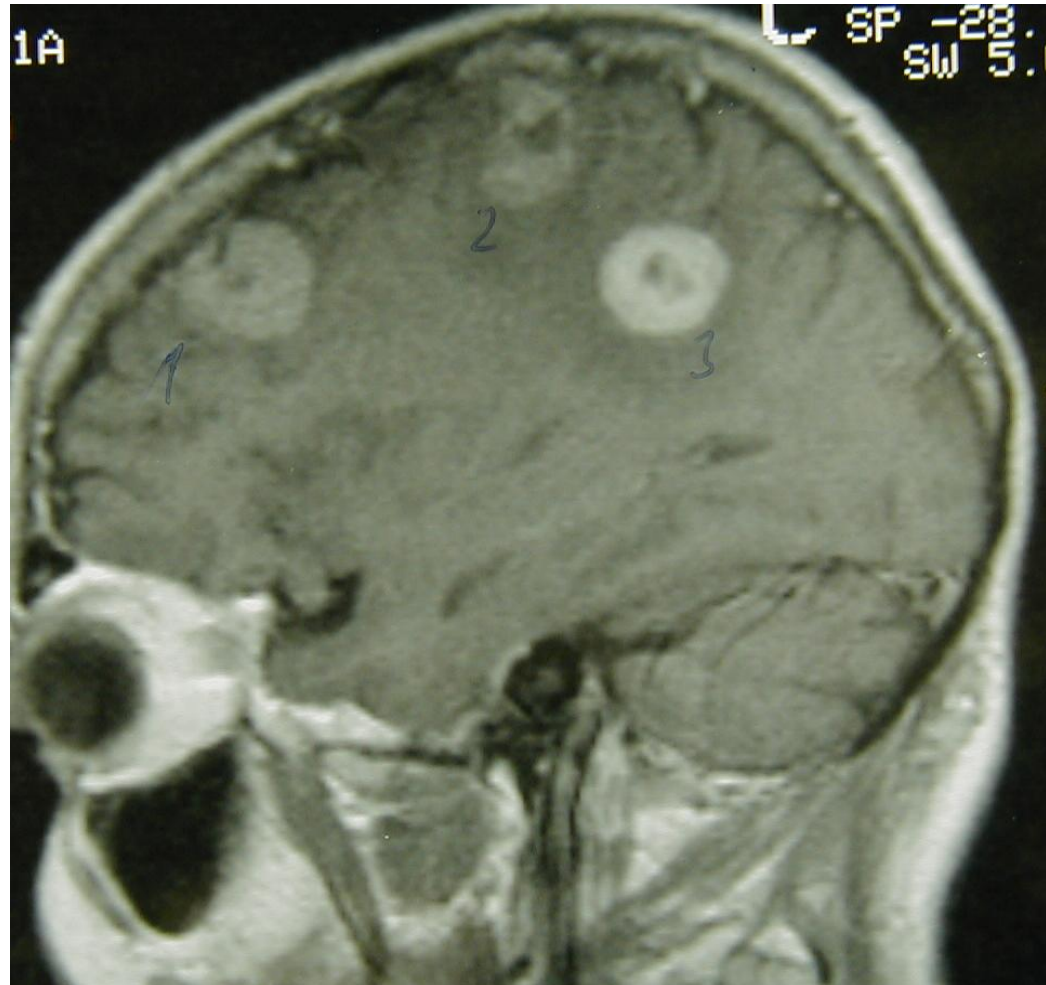


CT mozgu pri prijatí



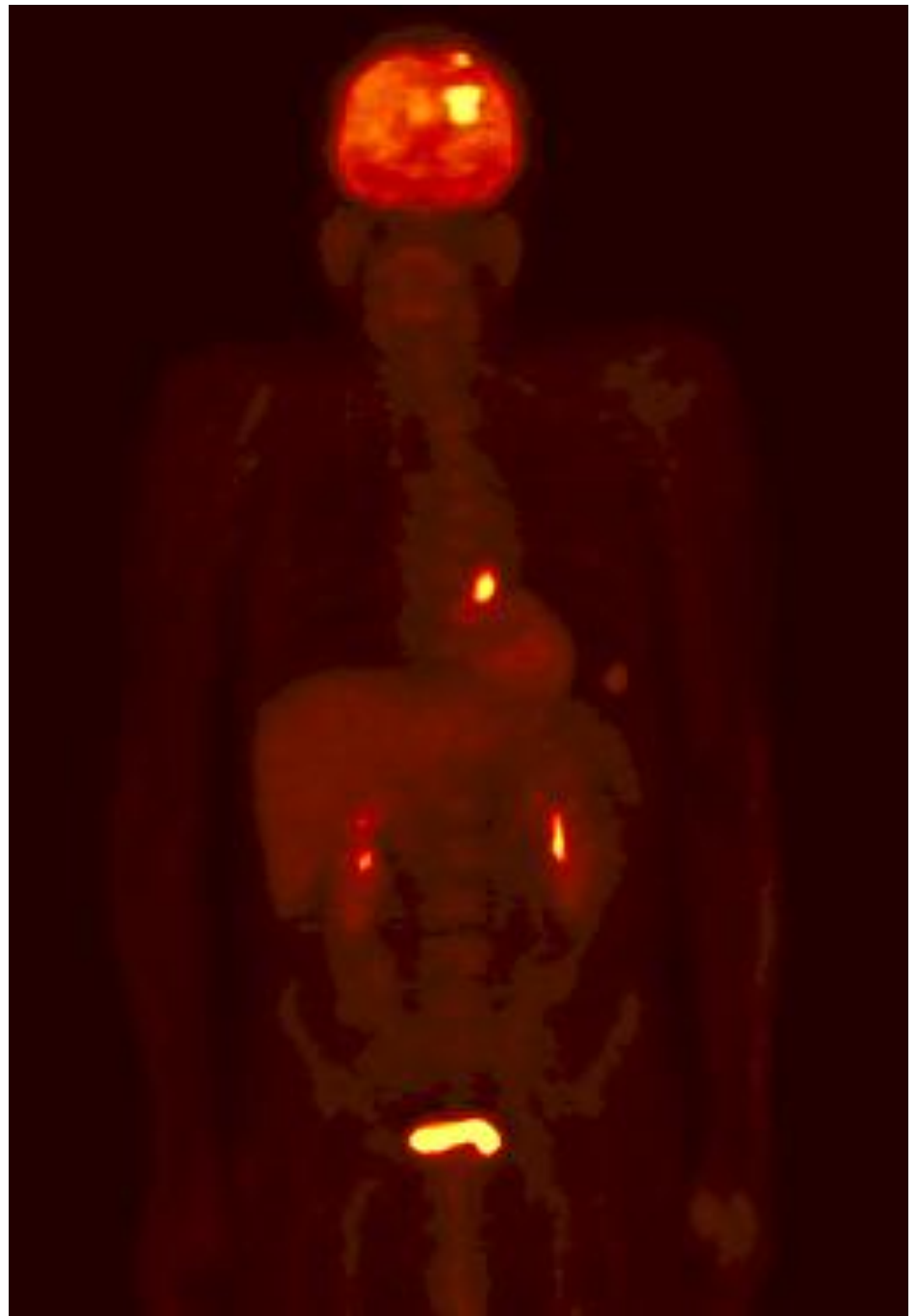
MRI

- 4 patologické ložiská supratentoriálne v ľavej mozgovej hemisfére
- vpravo supratentoriálne, infratentoriálne nález negatívny

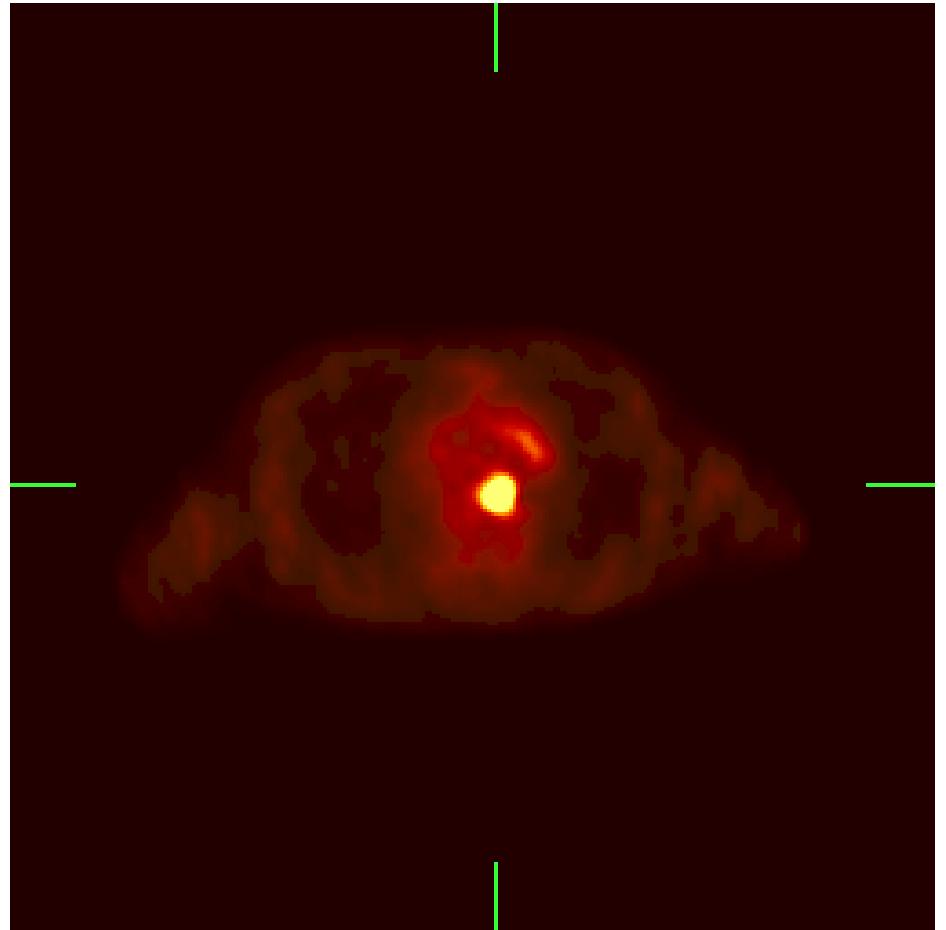
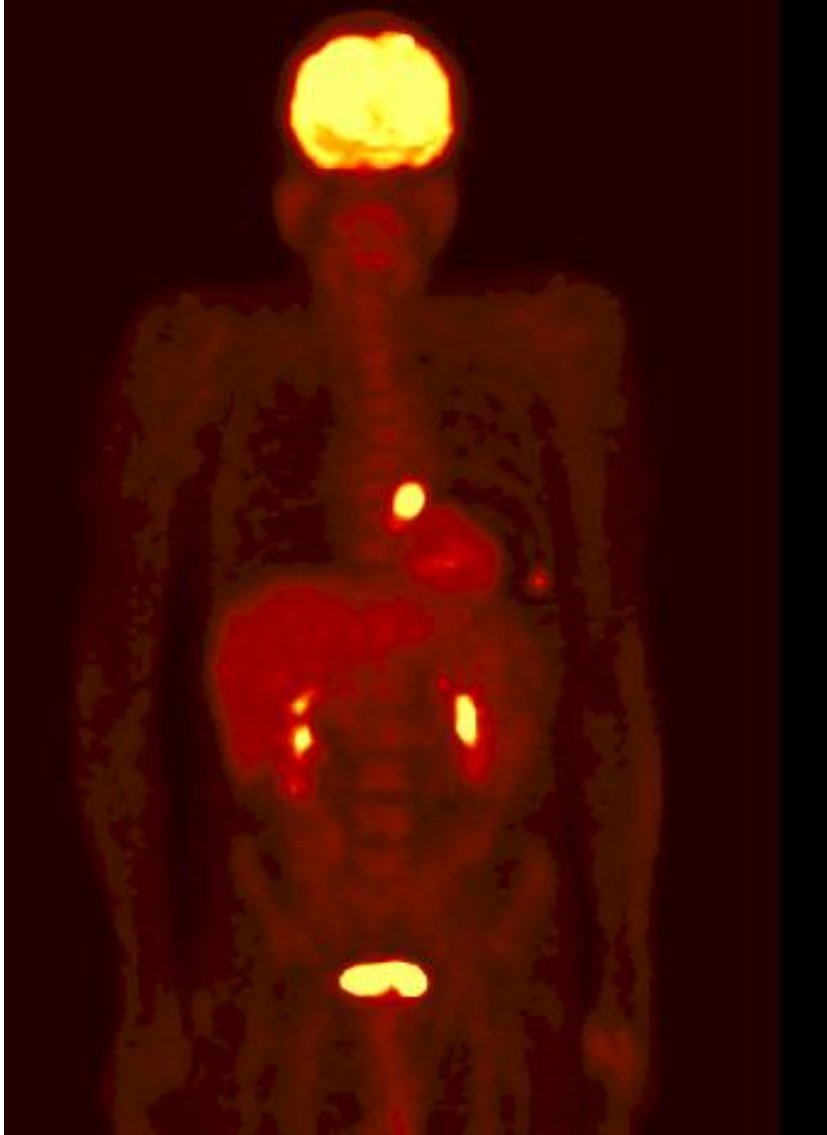


PET

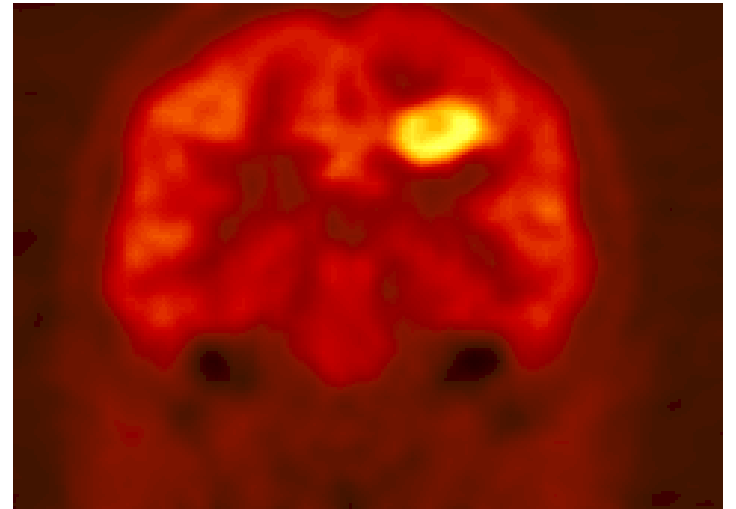
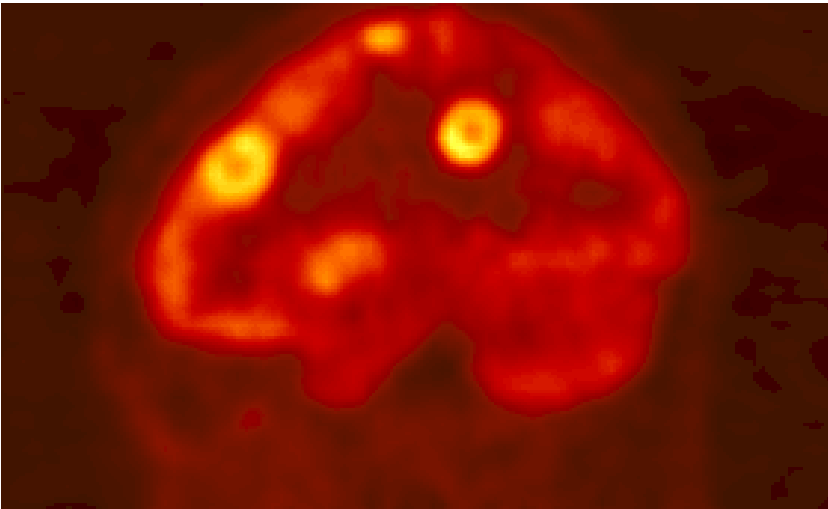
- 3 viabilné mozgové metastázy, metastáza asi v 7.rebre vľavo
- primárne ložisko v oblasti mediastína dorzálne nad srdcom mediálnejšie (asi aj s LU)- Ca pľúc?, Ca ezofagu?, lymfóm?



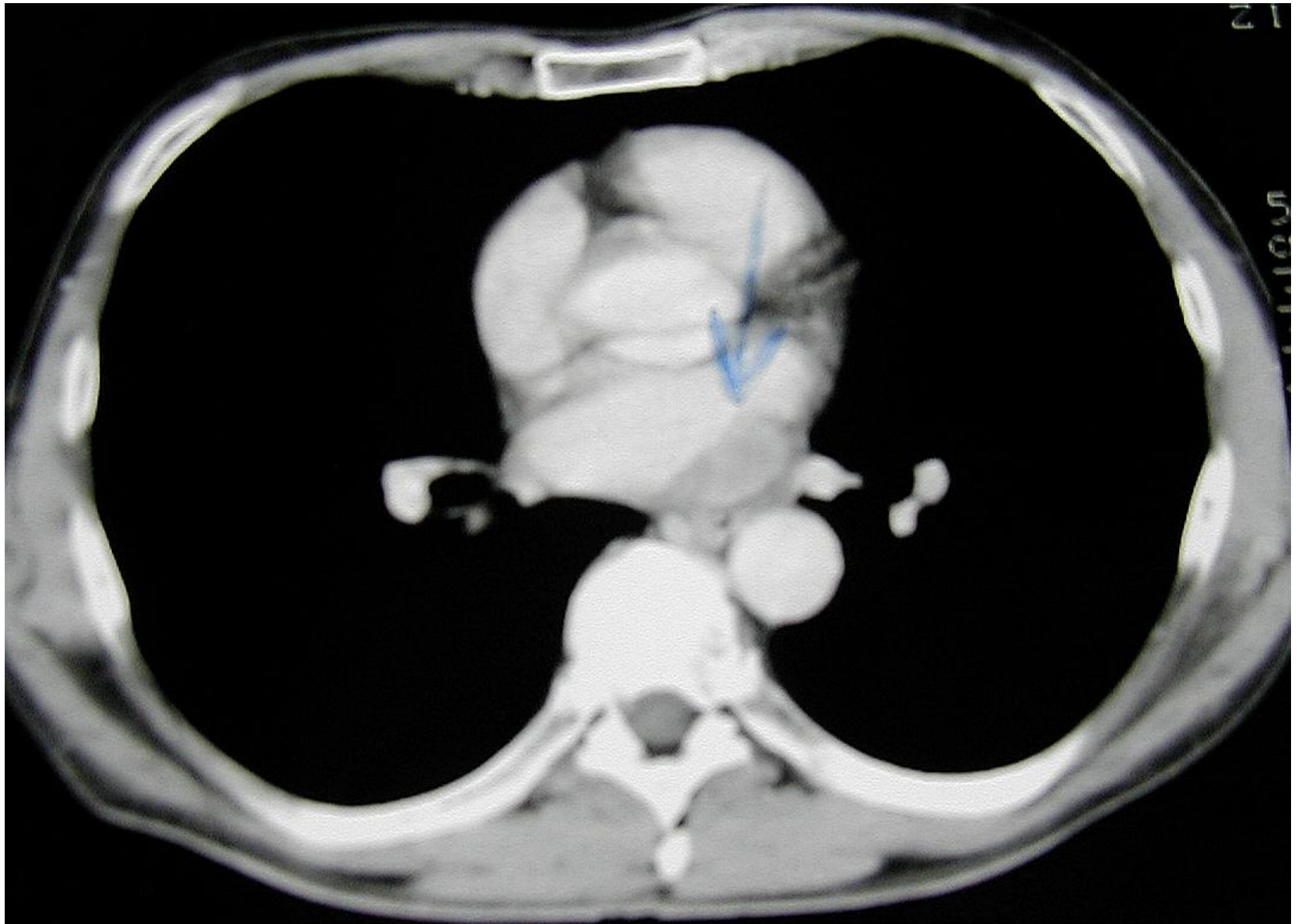
PET



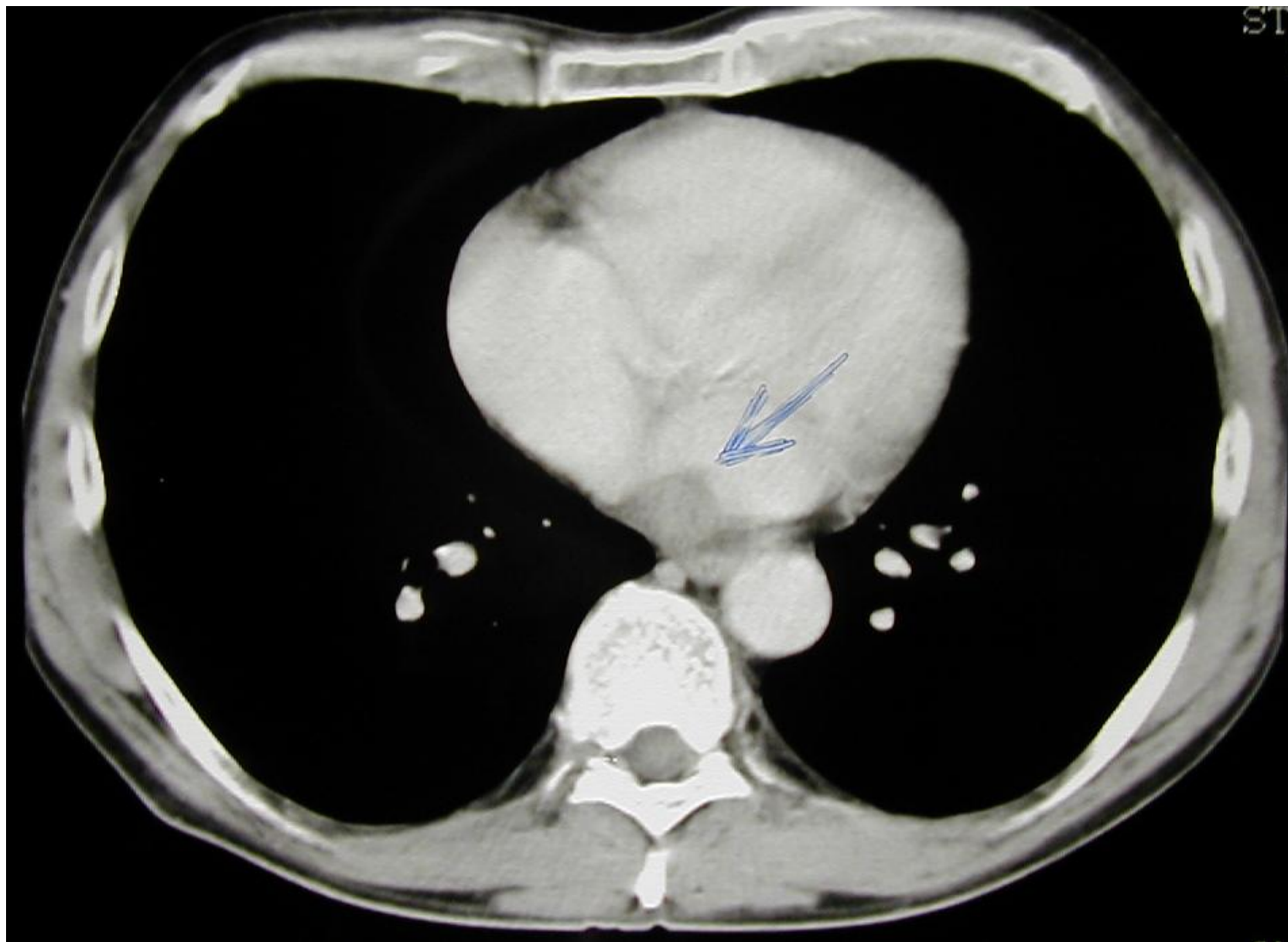
PET



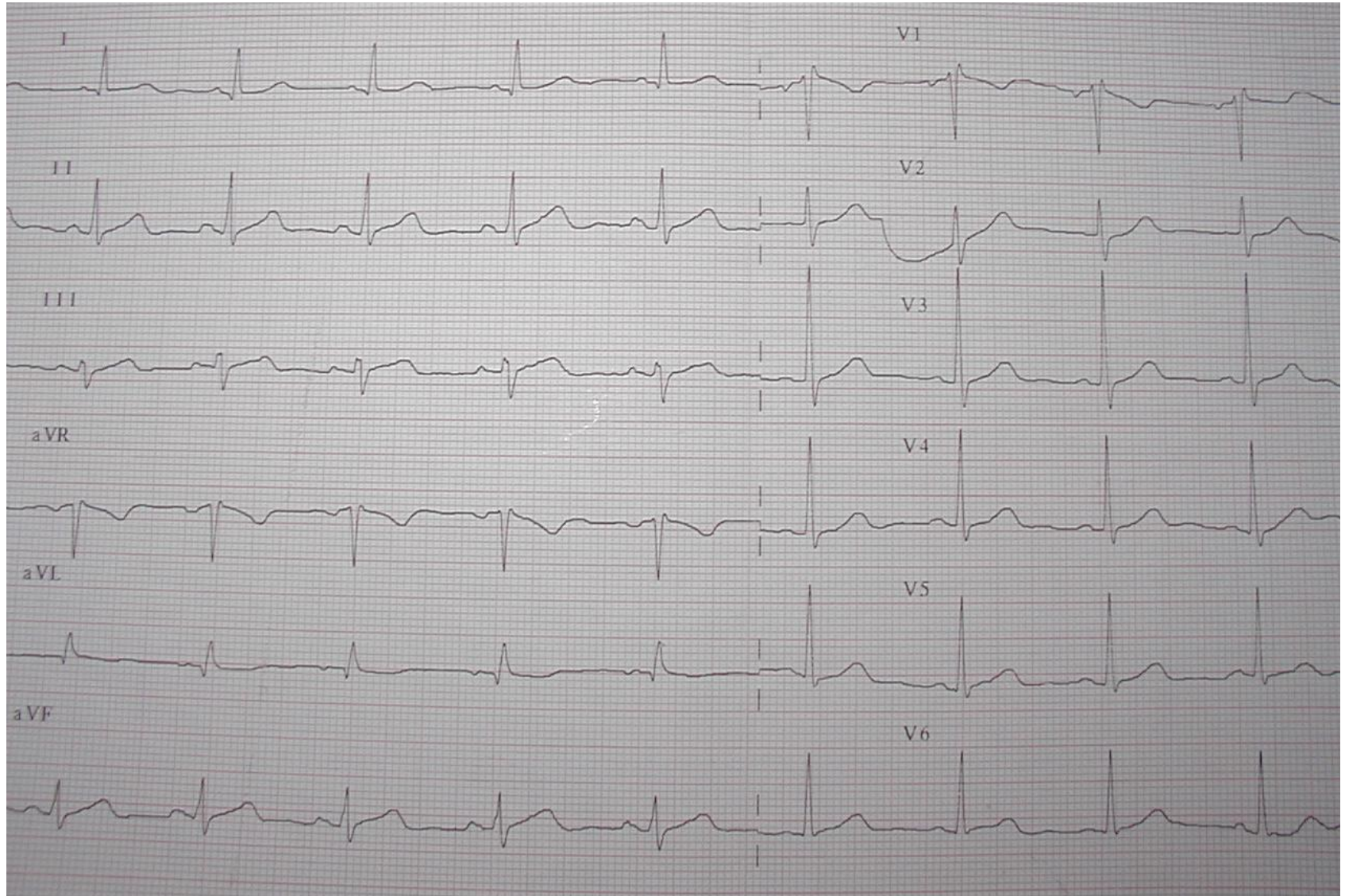
Prehodnotené CT



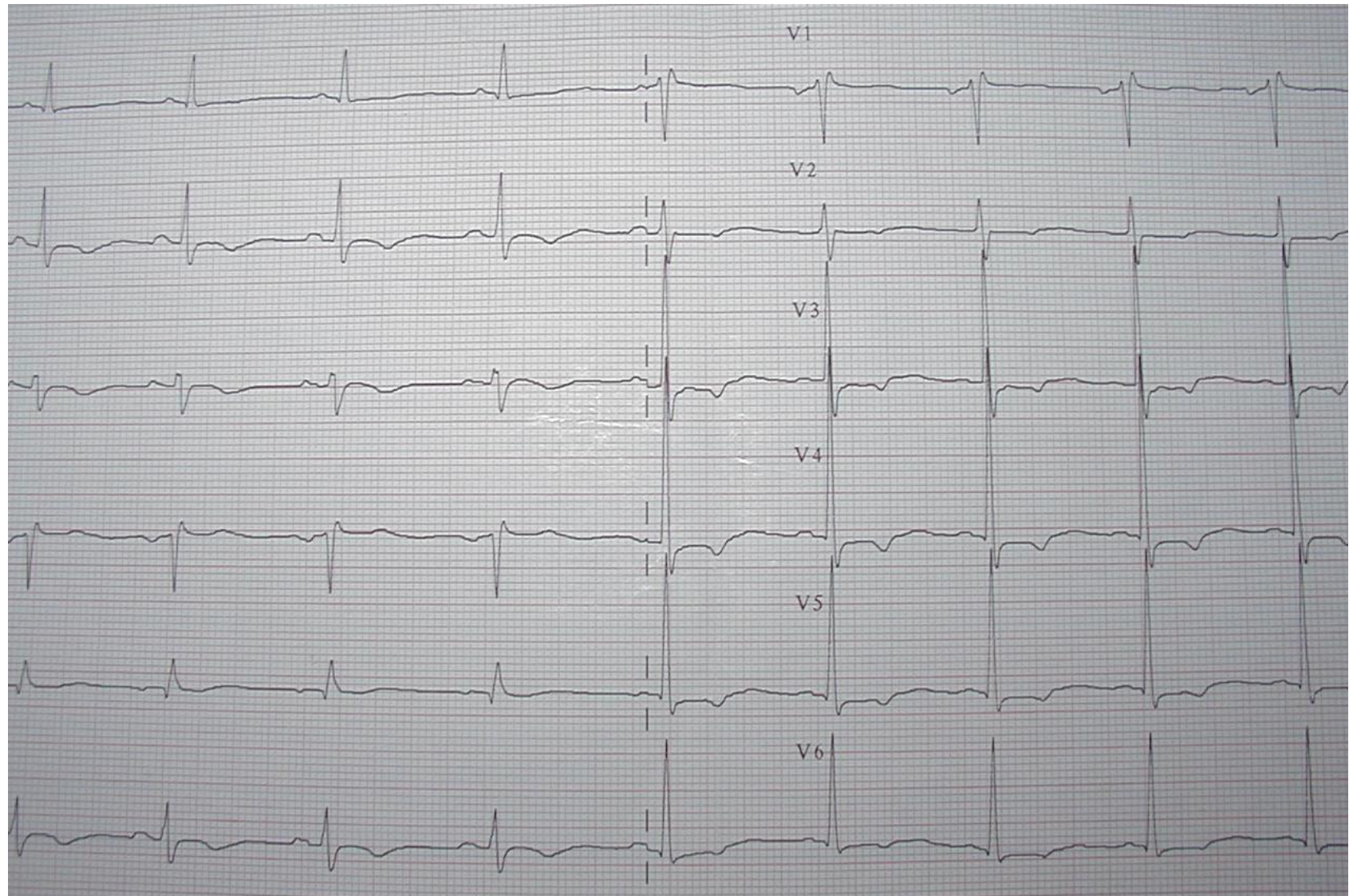
CT hrudníka



EKG pri prijatí



EKG pri progresii ochorenia



Echokardiografia (TEE)

- LK nedilatovaná, bez hypertrofie a lok. porúch kinetiky – EF 65%
- chlopne bez zmien
- LP 33 mm, celá zadná stena kompletne prerastená tumorom prominujúcim do lumenu až hrúbkou 20 mm
- v jednej časti i filament. tenký útvar dĺžky cca 15-20 mm, vlajúci v dutine LP

Kardiochirurgické konzílium

- pokus o histológiu z LP je vysoko rizikový
- doporučená excízia z rebra vľavo

Histologizácia (hrudná chirurgia)

- histológia z rebra peroperačne nevýt'ážná
- ľavostranná anterolaterálna torakotómia s perikardiotómiou a evakuáciou 150 ml tmavožltého perikardiálneho výpotku, biopsiou z tumoru a ponechaním fenestra

Histológia

- rebro – negat
- vretenobunkové elementy strednej až veľkej veľkosti
- imunohistochemicky : fokálne CK+, vimentín fokálne+, aktín fokálne +, dezmin- S 100 -, Calretinín výrazne+, EMA-,CEA-
- **SARKOMATOIDNÁ FORMA MALÍGNEHO MEZOTELIÓMU PERIKARDU**

Liečba

- externá rádioterapia 6 MeV X lúče na oblasť CNS z 2 PP v CTD 30 Gy (a 3 Gy)
- chemoterapia gemcitabín + cisplatina

Záver

- ANAMNÉZA a FYZIKÁLNE VYŠETRENIE a ich korelácia so získanými výsledkami vyšetrení
- pri stanovení diagnózy a liečebného postupu – KRITICKÉ HODNOTENIE všetkých vykonaných vyšetrení (aj histológie, CT, MRI , PET)
- KLINICKÝ OBRAZ – mimoriadne dôležitý
- dôležitosť komunikácie medzi klinikom a patológom, klinikom a diagnostikom, diagnostikom a patológom, ako aj klinikmi navzájom