

Καρκινοειδές πνεύμονα -Παρουσίαση περιστατικών-

ΤΡΟΝΤΖΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

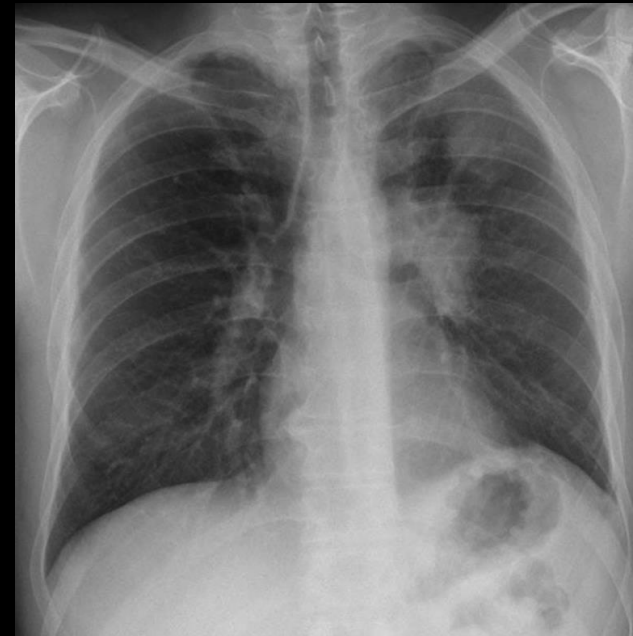
Ειδικευόμενος Παθολογίας

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Περιστατικό Νο1

- Άρρεν, Καυκάσιος
- 61 ετών
- α/α
 - Καπνιστής 40 py
 - Αρτηριακή υπέρταση
 - Υπερλιπιδαιμία
- Σύγχυση και μυϊκή αδυναμία άνω/κάτω άκρα ΔΕ

- Κλινικά
 - Μειωμένη μυϊκή ισχύς άνω/κάτω άκρων ΔΕ
 - Αδυναμία βάδισης
 - Κολλώδης ομιλία
 - Μείωση ΑΨ ΑΡ & MMP κυρίως ΑΡ μέσο και βάσεις
- ε/ε
 - ↑CRP (5.2 mg/dl, $\Phi T < 0.70$)
 - Ήπια λευκοκυττάρωση (11,200 /μl)
 - Ήπια υπονατριαιμία (132 mmol/l)
- Παθολογική RÖ θώρακος



- CT-εγκεφάλου

- Εκτεταμένες ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις AP θαλάμου και AP κροταφοϊνιακά

- Διεύρυνση κοιλιακού συστήματος (εγκεφαλική-παρεγκεφαλιδική ατροφία)

• CT-θώρακος

-**ΧΚΕ ΑΑΛ** (~3 εκ)

-Συνοδός ατελεκτασία

-**Διήθηση** άνω **πνευμονικών αγγείων** AP

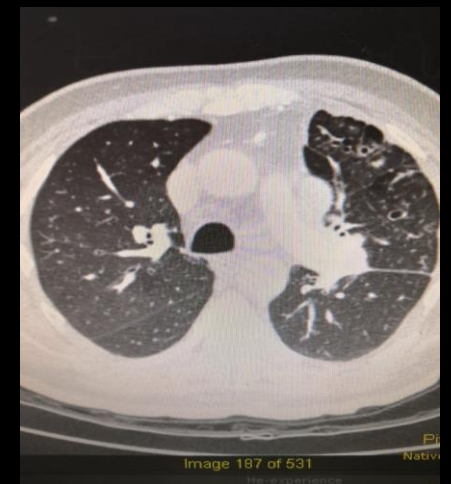
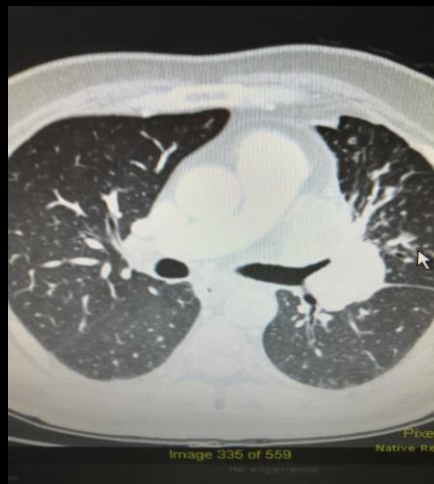
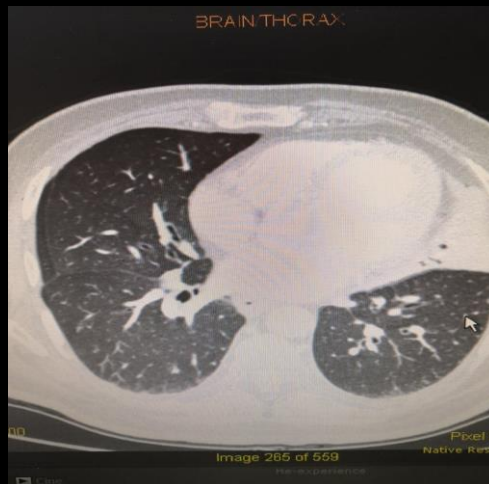
-Διαφόρου βαθμού στενώσεις του AP βρογχικού δένδρου

-Περιβρογχειακές αλλοιώσεις, κεντρολοβιδιακά οζίδια

-Διογκωμένοι **ΜΣΘ** και **πυλαίοι LNs AP**

-Μικρή ΥΣ AP

-Οζιδιακή αλλοίωση στο μέσο λοβό



- Παραμονή στην Παθολογική κλινική

- Αντιμετώπιση ως επί **ισχαιμικού ΑΕΕ** και λοίμωξης αναπνευστικού

- Επαναληπτική CT-εγκεφάλου 48h → Αμετάβλητα ευρήματα

- Μερική **βελτίωση νευρολογικής σημειολογίας** (περιπατητικός με υποβοήθηση-βελτίωση ομιλίας)

- Διενέργεια βρογχοσκόπησης

- Βρογχοσκόπηση

-Washing AP στελεχιαίου:

Κυτταρολογική (-) για κακοήθεια, παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων

-Ιστολογική εξέταση:

Διήθηση από νεόπλασμα, Συμπαγές αρχιτεκτονικό πρότυπο. Νεοπλασματικά κύτταρα μέσου μεγέθους, βαθυχρωματικός πυρήνας και λίγο κυτταρόπλασμα.

Περιοχές νέκρωσης

Ανοσοϊστοχημεία:

TTF-1 (+), P63 (+), CD56 (+), Ki67 (+) ~10%, Συναπτοφυσίνη (+)

**Νευροενδοκρινικό νεόπλασμα
περισσότερο συμβατό με άτυπο καρκινοειδές**

ΕΚΘΕΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΥΛΙΚΟ/SPECIMEN TYPE : A: Washing ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΟΣ

Α/α:

Αναμνηστικό:

Καπνιστής: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Αρνητικό για κακοήθεια : ☒

Κύτταρα φυσιολογικά ☐ Φλεγμονή ☒ Πλακώδης μετάπλαση ☒

Υπερπλασία ☐ Ελαφρά δυσπλασία ☐

Υποπτο : ☐

Κύτταρα άτυπα από έντονη δυσπλασία ☐

Κύτταρα άτυπα ύποπτα για κακοήγη νεοπλασματική επεξεργασία ☐

Θετικό : ☐

Κύτταρα άτυπα από κακοήγη νεοπλασματική επεξεργασία ☐

Διάγνωση – Παρατηρήσεις:

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ :

Πέντε (5) λευκέρυθρης χροιάς ιστοτεμάχια μδ από 0,1 έως 0,2 εκ. και αποτρίμματα.
(block 1/εγκλείονται εξ ολοκλήρου).

[Μακροσκοπική περιγραφή ιατρού κ.κ. Ρήγα / Δρουγού]

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ :

Τμήματα βρογχικού βλεννογόνου με διήθηση από νεόπλασμα με συμπαγές αρχιτεκτονικό πρότυπο. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μέσου μεγέθους με βαθυχρωματικό πυρήνα και λίγο κυτταρόπλασμα.

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος σε δύο διαδοχικούς χρόνους έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

[TF-1 (+), P63 (+), CD56 (+), CK18 (+), Ki67 (+) περίπου 10%, Συναπτοφυσίνη (+)],

συνηγώντας υπέρ νευροενδοκρινικού νεοπλασματος περισσότερο συμβατό με άτυπο καρκινοειδές.

Το χόριο είναι φλεγμονωδώς διηθημένο. Διακρίνονται περιοχές νέκρωσης.

Συμπεριλαμβάνονται μάζες οροαιματηρού υλικού και αποτρίμματα αναπνευστικού επιθηλίου.

- Παραπομπή σε Ογκολογική Μονάδα Γ' ΠΠ

→ Κατάσταση απόδοσης (PS): 2

Staging

- PET-CT

- Εξεργασία ΑΑΛ** (SUVmax: 4.7)

- Σε επαφή με ΑΡ πλάγιο τοιχωματικό υπεζωκότα



TNM: IIIC

- Πολλαπλές οζιδιακές αλλοιώσεις στον ΑΑΛ (↓SUV)

- Πάχυνση μεσολόβιου σχισμής (SUVmax: 3.1)

- Μικρή ΥΣ ΑΡ (SUVmax: 2.3)

- Συρρέοντες **LNs ΑΡ πνευμονική πύλη** (SUVmax: 4.7) και στο **αορτοπνευμονικό παράθυρο** (SUVmax: έως 7.3)

- Διογκωμένοι **LNs παρατραχειακά ΑΡ** (SUVmax: 3.2)

- Κοιλιά και υπόλοιπο σώμα: (-) υπερμεταβολικών ευρημάτων

- Εγκέφαλος: Φωτοπενικές περιοχές κροταφοϊνιακά και μέτρια υπερμεταβολική δραστηριότητα στο ΑΡ εγκεφαλικό ημισφαίριο

- Επαναληπτικός παθολογο-ανατομικός έλεγχος με μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο

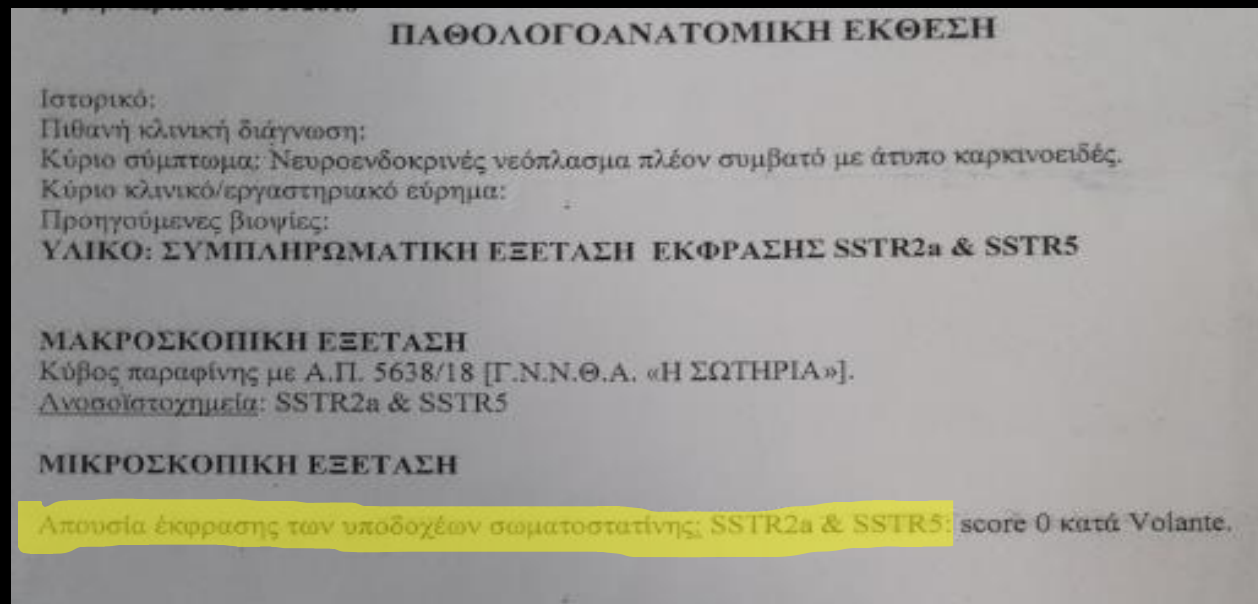
- 7/10 ΟΠΜΜ

- Περιοχές νέκρωσης

→Επιβεβαίωση άτυπου καρκινοειδούς

- Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για SSTR2a & SSTR5
- Score 0 κατά Volante

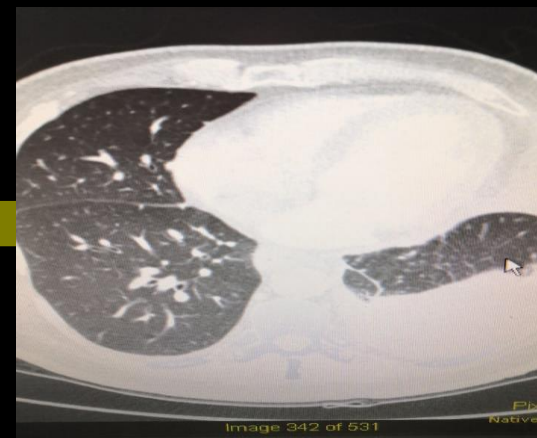
Αρνητικός για έκφραση υποδοχέων σωματοστατίνης



- Octreoscan: (-)

- Αδυναμία χειρουργικής παρέμβασης λόγω κακού PS
- **Everolimus** (C1-4)
- Re-staging (3 μήνες)
 - Αύξηση ΧΚΕ πύλης AP και επιχώριων διογκωμένων LNs
 - Αύξηση ποσότητας ΥΣ AP και μικρή συλλογή ΔΕ

→ PD θώρακα



Έναρξη ΧΜΘ με **Temozolomide-Capecitabine**

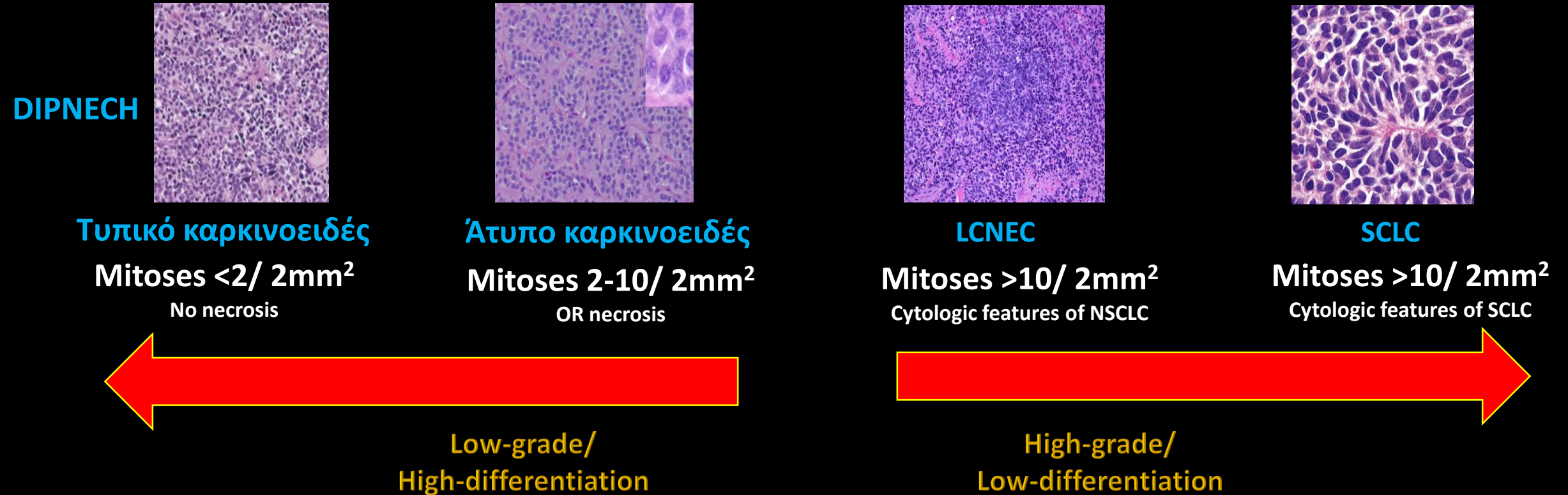
- 5^{ος}/2019 έως 8^{ος}/2019 (C1-5), χωρίς σοβαρές ΑΕς
- Follow up τον 10^ο /2019
 - Σταθερή ΧΚΕ και LNs
 - Χωρίς ΥΣ

→ Stable Disease



NETs Πνεύμονα -WHO classification 2015-

Όγκοι από NECs



Χαρακτηριστικά καρκινοειδών πνεύμονα

- 3% καρκίνων πνεύμονα
- 25% νευροενδοκρινών καρκίνων πνεύμονα
- **Πιο συχνά τα τυπικά** (90% των καρκινοειδών)
- Μέση ηλικία διάγνωσης: 40-60 γο
- Συχνά σε μη καπνιστές
- 5% συσχετίζονται με MEN-1
- Τα τυπικά συνήθως σε στελεχιαίους βρόγχους/κεντρική εντόπιση
→ **Αποφρακτικά συμπτώματα**
- Τα άτυπα συνήθως στην περιφέρεια → **Ασυμπτωματικά**
- Μπορεί να είναι λειτουργικοί (π.χ. καρκινοειδές σύνδρομο)

- Παρότι χαμηλής κακοήθειας
 - Μεταστατική ικανότητα (τοπικούς LNs, ήπαρ, οστά, ...)
- Ρόλος Ki67
 - Διαχωρισμός high/low grade
 - **Αδύνατος ο προσδιορισμός του τύπου του καρκινοειδούς**
- 5-year survival rate
 - Περιορισμένη πρωτοπαθής εντόπιση: 97%
 - Τοπική μετάσταση: 87%
 - Απομακρυσμένες μεταστάσεις: 57%

89%

Διάγνωση

- CT-θώρακα
- Βιοψία ιστού (Ενδοσκοπικά, FNA/FNB, χειρουργικά)
 - Ιστολογικός έλεγχος
 - Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος
 - Έλεγχος έκφρασης SSTR
- PET-CT (+ ^{68}Ga -DOTATATE)
- Octreoscan (σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης)
- MRI για μεταστατική νόσο (πχ. Οστά, ήπαρ)
- TNM staging (προγνωστική αξία)

Θεραπεία

- Τοπική/περιορισμένη νόσος
 - Χειρουργική εξαίρεση  Θεραπεία εκλογής
 - Επικουρική ΧΜΘ ??? (Σε άτυπο με θετικούς LNs??)
- Τοπικά προχωρημένη/μεταστατική νόσος
 - Χειρουργική εξαίρεση πρωτοπαθούς και β' εστιών
 - Συστηματική θεραπεία

- **Δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες**
- Συστάσεις ανάλογα με τα παθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου

Characteristics	Ocreotide/Lanreotide	Everolimus	Chemotherapy (Cisplatin- Etoposide/Temozolo mide-Capecitabine)	PRRT
Level of recommendation	Considered 1 st line	Recommended 1 st line	Considered after failure of therapies	Considered as an option
Pathologic lesion	Typical/Atypical	Typical/Atypical	Atypical Only	Typical/Atypical
Ki-67	<10%	Not specified	>15%	Not specified
SSTR expression	Strongly (+)	(+) or (-)	(-)	Strongly (+)
Growth rate (RECIST)	Slow	Progressive	Aggressive (3-6 months)	Progressive

Περιστατικό Νο2

- Θήλυ, Καυκάσια
- 60 ετών
- α/α
 - Μη καπνίστρια
 - Ψωριασική αρθρίτιδα
 - Υπερλιπιδαιμία
 - Σκωληκοειδεκτομή
 - C-section x1
- Δύσπνοια προσπαθείας, χρόνιος μη παραγωγικός βήχας, αιμόφυρτα πτύελα

- Κλινικά
 - Εντοπισμένος συριγμός AP
- ε/ε
 - Ήπια αναιμία (O-O)
- CT θώρακος
 - ΧΚΕ στελεχιαίου AP (~2 εκ)

- FNB πνεύμονα
- Ιστολογική έκθεση

[Βιοψία 1 / εγκλείονται εξ ολοκλήρου]

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Τμήματα τοιχώματος βρόγχου με εκτεταμένη διήθηση από κακόηθες νεόπλασμα τα μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά του οποίου συνηγορούν υπέρ νευροενδοκρινικού καρκινώματος τύπου τυπικού καρκινοειδούς, στο υλικό της παρούσης βιοψίας / ICD-O code: 8240/3.

Ο νεοπλασματικός ιστός αποτελείται από συμπαγείς ή δοκιδώδεις αθροίσεις κυττάρων με σχετική ομοιομορφία, μικρό μέγεθος, λίγο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνες μικρού και σπάνια μέσου μεγέθους, βαθυχρωματικούς υποστρόγγυλους ή ωοειδείς.

Αναγνωρίζονται εξαιρετικά σπάνιες και μεμονωμένες γιγάντιες πυρηνικές μορφές.

Μιτώσεις δεν είναι εμφανείς. Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 βρέθηκε θετικός με ανισοκατανομή σε 6% περίπου του συνόλου των νεοπλασματικών κυττάρων.

Ο λοιπός ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα: CK8/18 [+], με συχνή dot-like κατανομή], CD56.[+], Synaptophysin [+].

Το ενδιαμέσο του νεοπλασματικού ιστού υπόστρωμα είναι ινοβλαστικό, συχνά αγγειοβριθές. Νεκρώσεις δεν παρατηρούνται.

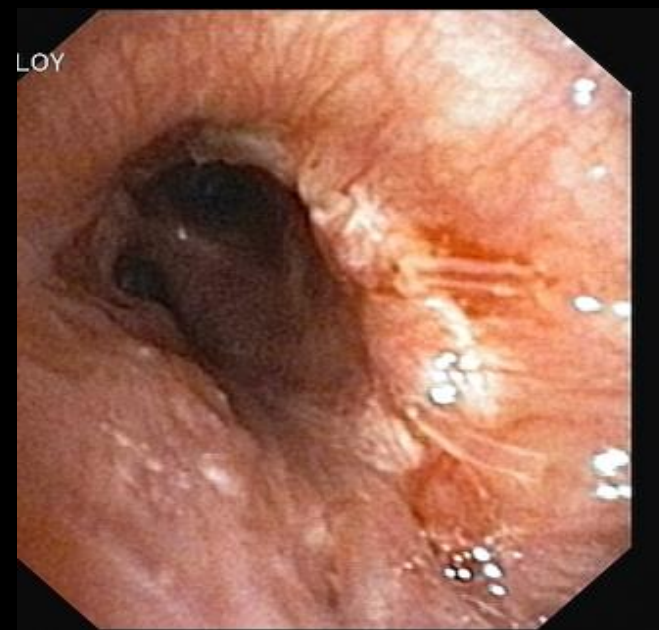
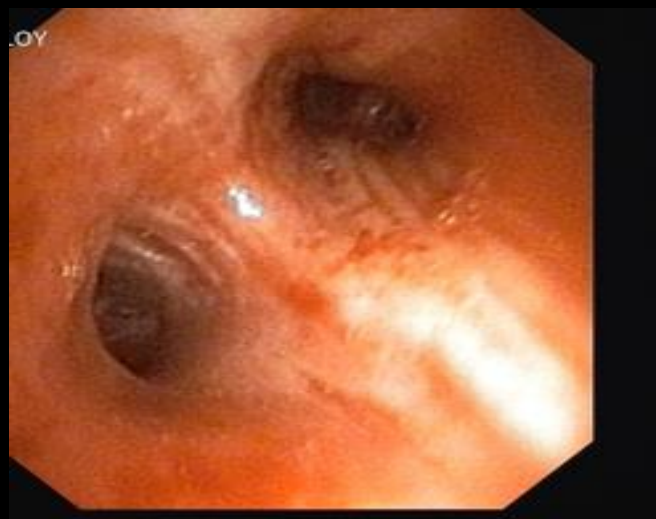
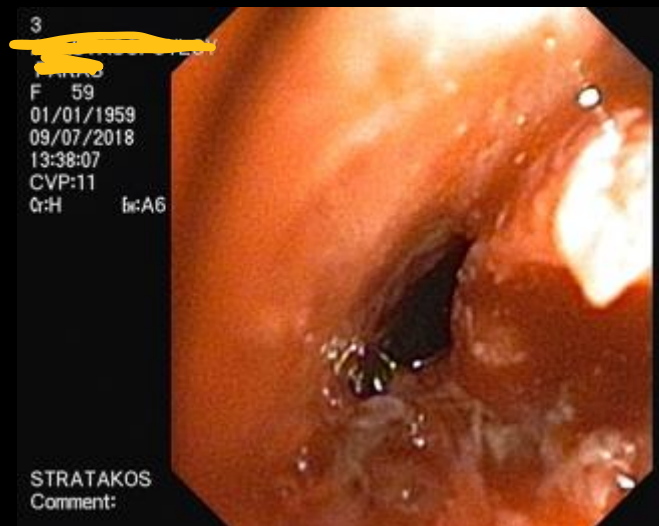
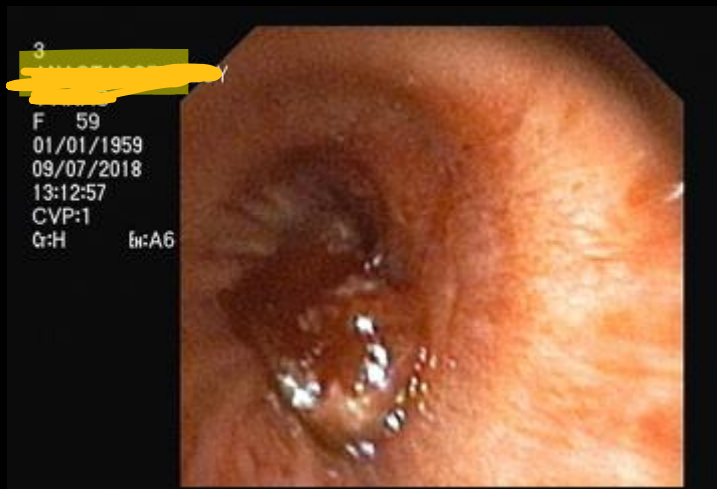
Διακρίνονται εστίες επέκτασης νεοπλασματικών κυττάρων μέσα στον αυλό λεπτοτοιχωματικών αγγείων της περιοχής.

**Νευροενδοκρινικό νεόπλασμα
συμβατό με τυπικό καρκινοειδές**

- Βρογχοσκόπηση

- Εξωφυτική βλάβη 2 cm περιφερικά γλωσσίδας στον ΑΡ στελεχιαίο

→ Βρογχοσκοπική εκτομή και απελευθέρωση αεραγωγού



-Ιστολογική εξέταση παρασκευάσματος:

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ :

Υφή αιμορραγικά εν μέρει διαποτισμένων και διεσπασμένων βρογχικών τμημάτων, τα οποία παρουσιάζουν **διήθηση από κυτταροβριθές νεόπλασμα**, τα κύτταρα του οποίου είναι σχετικά ομοιόμορφα, αναπτύσσονται μέσα σε λίγο πλούσια αγγειοβριθές υπόστρωμα. Ο διενεργηθείς ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για την πληρέστερη τυποποίηση του νεοπλάσματος έδωσε: [KLMW(+), Συναπτοφυσίνη (+), Χρωμογρανίνη περιοχικά (+), LCA(-), Ki67(+)>10%], ευρήματα συνηγορητικά **υπέρ νευροενδοκρινικού όγκου συμβατά περισσότερο υπέρ άτυπου καρκινοειδούς.**

- Θεραπευτική απόφαση

→ Βρογχοπλαστική και sleeve resection επί υγιών ορίων (Ro) στον αριστερό κύριο βρόγχο

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ :

5360/18: Αντίστοιχα με την μακροσκοπική περιγραφή, παρατηρείται ανάπτυξη **κυτταροβριθούς νεοπλάσματος**, αποτελούμενο από σχετικά ομοιόμορφα μέσου μεγέθους κύτταρα, με υποστρόγγυλο ή ωοειδή πυρήνα, λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη, μικρό πυρήνιο και αραιοχρωματικό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα αναπτύσσονται σε φωλεές κυρίως, ενώ κατά θέσεις αναγνωρίζονται δοκίδες, υποτυπώδεις αδενικοί ή και ροζετοειδείς σχηματισμοί. Η **μιτωτική δραστηριότητα είναι χαμηλή** (αριθμός μιτώσεων **1/10 ΟΠΜΜ**).

Νεκρώσεις δεν παρατηρούνται.

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα: [CK18(+), TTF-1(+), ασθενώς περιοχικά, CD56(+), P63(-), LCA(-), **Ki67(+)** με ανισοκατανομή σε ποσοστό έως 4% των κυττάρων].

Το ενδιαμέσο των βλαστών υπόστρωμα είναι αγγειοβριθές, κατά θέσεις κολλαγονοποιημένο, υαλοειδοποιημένο ή και μυξοειδώς εκφυλισμένο, με συνοδές χρόνιας τύπου φλεγμονώδεις διηθήσεις ήπιας βαρύτητας καθώς και παρουσία πολυπήρητων γιγαντοκυττάρων τύπου ξένου σώματος.

Το βρογχικό κολόβωμα είναι ελεύθερο νεοπλάσματος και παρουσιάζει περιοχική υπερπλασία και εστιακή πλακώδη μετάπλαση του καλυπτικού του επιθηλίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συμβατά με **νευροενδοκρινικό νεόπλασμα πνεύμονα του τύπου του τυπικού καρκινοειδούς** (typical

- 1 year follow up
- Διαγνωστική βρογχοσκόπηση
- Τυχαία δειγματοληψία-βιοπτικό υλικό

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ :

Χειρουργηθέν άτυπο καρκινοειδές.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ :

Δύο (2) λευκέρυθρης χροιάς ιστοτεμάχια μδ. 0,2 εκ. έκαστο και αποτρίμματα. (block 1/εγκλείεται εξ'ολοκλήρου).

{Μακροσκοπική περιγραφή Ιατρός κ. Ρήγα}.

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ :

Το αποσταλέν υλικό αφορά σε τμήματα βρογχικού βλεννογόνου με ήπιες χρόνιες φλεγμονώδεις διηθήσεις του χορίου τους.

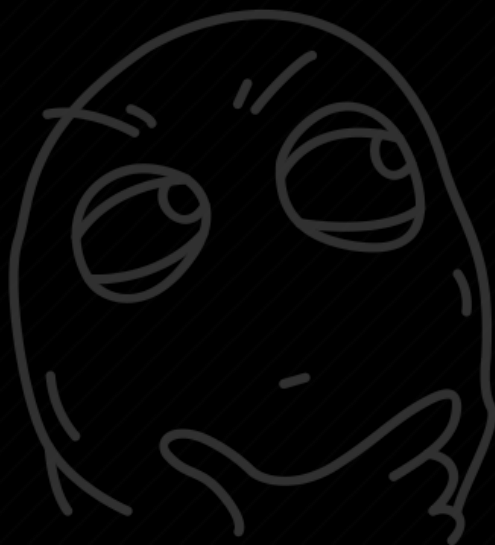
Αναγνωρίζεται μικρή εστία (περίπου 200 κύτταρα) με επιμέρους μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά καρκινοειδούς [TTF-1(-), Συναπτοφυσίνη (+), Χρωμογρανίνη (-), CD56(+) σε σπάνια, Ki67(+) στο 10% περίπου, CK18(+) με εν μέρει «dot-like» πρότυπο].

Σχόλιο παθολογο-ανατόμου

ΣΧΟΛΙΟ: Για την ασφαλή ταυτοποίηση καρκινοειδών όγκων (TC/AC), απαιτούνται
τουλάχιστον 500 κύτταρα. Σκόπιμη η συνεκτίμηση και ο περαιτέρω έλεγχος της ασθενούς.

Διαγνωστικά/θεραπευτικά βήματα

...



Thank you
for your attention