

Nediferencovaný karcinóm pankreasu – kazuistika

Undifferentiated Carcinoma of the Pancreas – a Case Report

Kašperová B.¹, Jurišová S.¹, Macúch J.², Bumberová M.³, Janega P.^{4,5}, Dolinský J.¹, Mego M.¹

¹ II. onkologická klinika LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

² Oddelenie patologickej anatómie, Národný onkologický ústav, Bratislava

³ Oddelenie radiodiagnostiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

⁴ Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava

⁵ Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Súhrn

Východiská: Nediferencovaný karcinóm pankreasu (pancreatic cancer – PC) je zriedkavo sa vyskytujúci podtyp malígneho PC, v minulosti pre svoj morfológický vzhľad považovaný za sarkóm pankreasu. Zahŕňa tri histomorfologické varianty: anaplastický, sarkomatoidný, karcinosarkóm a samostatnú skupinu nediferencovaného karcinómu s osteoklastom podobnými obrovskými bunkami. Od duktálneho adenokarcinómu pankreasu sa odlišuje agresívnejším správaním, odlišnou predilekčnou lokalizáciou nádorového procesu a metastatického šírenia, väčšími rozmermi a rozdielnou primárnou symptomatológiou. **Prípady:** Tento článok prezentuje kazuistiku pacientky liečenej na Národnom onkologickom ústave v Bratislave s diagnózou nediferencovaného PC s opisom klinických, rádiologických a histomorfologických charakteristík ochorenia ako aj diagnostického a liečebného postupu. Podáva tiež stručný prehľad doteraz opisovaných údajov o tomto ochorení v literatúre. **Výsledky:** Nediferencovaný PC u nami prezentovaného prípadu pacientky bol zachytený v lokálne pokročilom inoperabilnom štádiu ochorenia. Aj napriek podávanej chemoterapeutickej liečbe: gemcitabin, cisplatina v 1. línii a FOLFIRINOX v 2. línii, nedošlo k dosiahnutiu odpovede, naopak pozorujeme progredujúce ochorenie s postupným zhoršovaním klinického stavu. Celkové prežívanie bolo u pacientky 4,5 mesiaca od stanovenia diagnózy. **Záver:** Jediná adekvátna liečba tohto vysokomaligného podtypu PC je pravdepodobne chirurgické odstránenie „en bloc“ resekciiou, podmienené včasným záchyтом ochorenia. Doposiaľ nie sú známe možnosti liečby chemoterapiou a rádioterapiou. Z opisovaných prípadov v literatúre dominuje agresívne správanie, zlá prognóza a chemorefrakternosť tohto podtypu karcinómu.

Kľúčové slová

karcinóm pankreasu – prognóza – chemoterapia

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Michal Mego, DrSc.

II. onkologická klinika LF UK

Univerzita Komenského

Národný onkologický ústav

Klenova 1

883 10 Bratislava, Slovensko

e-mail: misomego@gmail.com

Obdržané/Submitted: 4. 6. 2018

Prijaté/Accepted: 25. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018453

Summary

Background: Undifferentiated carcinoma of pancreas (pancreatic cancer – PC) is a rare subtype of malignant PC. It was thought to be a sarcoma of the pancreas due to its typical morphological pattern. There are three histomorphological variants: anaplastic, sarcomatoid, and carcinosarcoma. There is also a separate category: undifferentiated pancreatic carcinoma with osteoclast-like giant cells. In contrast to ductal adenocarcinoma of the pancreas, undifferentiated carcinoma of pancreas is characterized by more aggressive behavior, other predilection localization of tumor and different predilection for localization of tumor and metastasis, a larger primary tumor, and different symptomatology at the time of diagnosis. **Case:** We present the case of a patient who was diagnosed with undifferentiated PC and was treated at the National Cancer Institute in Bratislava. We provide information about the clinical, radiological, and histomorphological characteristics of the disease, along with the diagnostic and therapeutic approach and a brief review of the literature. **Results:** The patient was diagnosed with inoperable locally advanced disease and was treated with first line chemotherapy comprising gemcitabine and cisplatin, followed by second line treatment with FOLFIRINOX. No response was achieved; on the contrary, we observed progression of the disease and deterioration in the patient's condition. Overall survival was 4.5 months from the time of diagnosis. **Conclusion:** The only appropriate therapeutic approach to this highly malignant disease is most likely "en-bloc" resection, which is possible only at the early stage of the disease. At present, no curative chemotherapy or radiotherapy regimen exists. The dominant features of undifferentiated PC described in the literature are aggressive behavior, an unfavorable prognosis, and chemo-refractoriness.

Key words

pancreatic cancer – prognosis – chemotherapy

Úvod

V celosvetovom rebríčku výskytu karcinómu pankreasu (pancreatic cancer – PC) zastáva Slovensko 8. miesto [1]. Menej častý je nediferencovaný PC (8020/3). Podľa klasifikácie WHO z roku 2010 ide o širšiu skupinu nádorov, ktorá zahŕňa tri histomorfologické varianty: anaplastický, sarkomatoidný a carcinosarkóm. WHO samostatne v rámci tejto skupiny odlišuje aj nediferencovaný obrovskobunkový karcinóm, nazývaný aj nediferencovaný karcinóm s osteoklastom podobnými obrovskými bunkami (8053/3) [2]. Tieto podskupiny sa odlišujú cytologickými, endoskopickými a klinickými vlastnosťami, z ktorých má agresívnejšie správanie nediferencovaný karcinóm bez prítomnosti obrovských buniek [3]. V tejto kazuistike referujeme typický priebeh ochorenia u pacienta s nediferencovaným PC.

Kazuistika

Pacientka vo veku 53 rokov so 6-ročnou anamnézou ulceróznej kolitídy a s 2-mesačnou anamnézou zhoršovania stavu v zmysle slabosti a chudnutia bola vyšetrená cestou gastroenterológa vo februári 2017. Pacientka udávala tupé bolesti v krížovej oblasti vyskytujúce sa najmä v noci, dyspepsiu bez iných pasážových ťažkostí. Objektívne bola zistená bolestivá rezistencia v pravom epigastriu, v laboratórnych vyšetreniach prítomné hranične elevované amylázy, lipázy a vysoká hladina onkomarkera Ca19-9 (84,5 U/ml). V rodinnej anamnéze udávala úmrtie matky na PC.

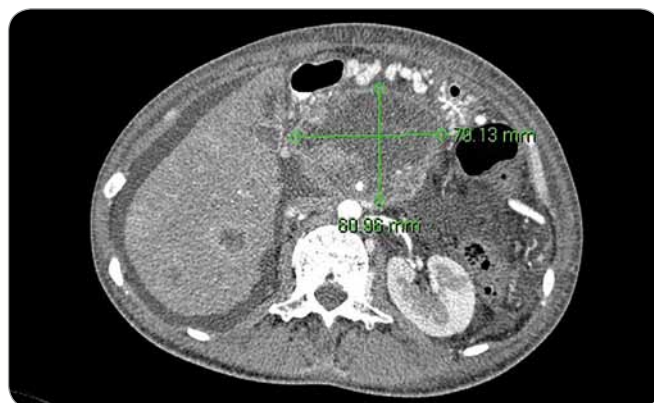
Diagnostika

Primárne vyšetrenie u gastroenterológa vzbudilo podozrenie na onkologické

ochorenie a spustilo rýchly diagnostický proces. Gastrofibroskopické vyšetrenie nepreukázalo patologický nález, avšak na ultrasonografii brucha bol zachytený PC, preto bola pacientka odoslaná na vyšetrenie výpočetní tomografiou (computed tomography – CT), kde už rozsah ochorenia nasvedčoval pokročilému onkologickému procesu. Okrem tumoru tela pankreasu s centrálnou nekrózou o veľkosti 46 × 62 mm bola prítomná aj infiltrácia okolia truncus coeliacus a arteria mesenterialis superior, dilatácia ductus pancreaticus a bočných vývodov bez prítomnosti vzdialených metastáz a postihnutia lymfatických uzlín (obr. 1B). Ďalší diagnostický a liečebný postup bol prehodnotený multidisciplinárne, kde vzhľadom na rozsiahlu infiltráciu cievnych štruktúr bol stav uzatvorený ako inoperabilný. Pacientka preto absolvovala his-



Obr. 1A. Vstupné CT vyšetrenie zobrazujúce lokálne pokročilý tumor tela pankreasu (46,1 mm × 61,6 mm).
(Obr. 1A bol prepožičaný z pracoviska Alfamedia s.r.o., Trenčín.)

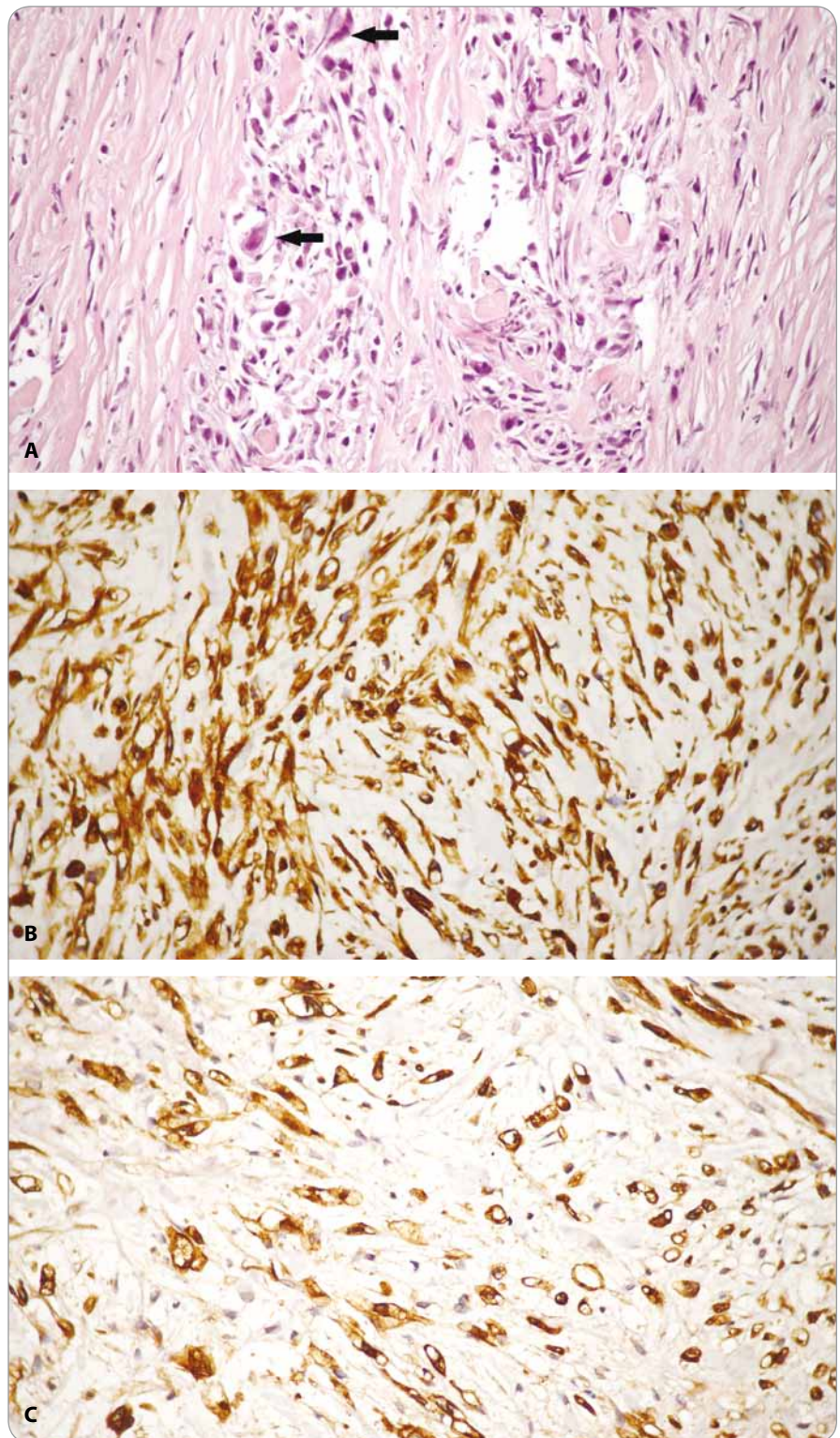


Obr. 1B. Kontrolné CT vyšetrenie po treťom cykle liečby 1. línie s nálezom progredujúceho ochorenia (60,96 mm × 79,13 mm).

tologizáciu cestou core cut biopsie pod ultrasonografickou kontrolou. Mikroskopicky boli v biopstickej vzorke prítomné fragmenty tukového tkaniva s nekrózou a infiltráty pleomorfného charakteru až so sarkomatoidnými črtami. Imunoprofil AE1/3+, CK7+, CK20 fokálne ľahko +, VIM+, CEA-, CK19+ so záverom infiltrácie tkaniva nediferencovaným karcinómom z oblasti pankreasu (obr. 2). Definitívna diagnóza bola určená ako nediferencovaný karcinóm tela pankreasu sarkomatoidný, štádium T4N0M0.

Terapia

U pacientky bola v marci 2017 zahájená liečba 1. línie gemcitabin v dávke 1 000 mg/m² D1, 8, 15 a cisplatina v dávke 50 mg/m² D1, 15, podávané každých 28 dní, v redukcii chemoterapeutík v úvode liečby pre znížený celkový stav pacienta (performance status – PS) s Karnofského skóre 70 %, kde bol zohľadnený najmä znížený nutričný stav pacientky, hepatopatia cholestatického typu. Pacientka dostala celkovo tri cykly do júna 2017 komplikované hematologickou toxicitou (anémia stredne ťažkého stupňa a trombocytopenia ľahkého stupňa). Preto bola nutná ďalšia redukcia gemcitabínu a vyskytla sa aj gastrointestinálna toxicita (nauzea a nechutenstvo stupne 2). Spomínaná toxicita bola liečená substitúciou erymasami v celkovom počte 4x a potencovaním antiemetickej liečby s dobrým efektom. Relatívna dávková intenzita gemcitabínu počas troch cyklov bola 52,4 %, cisplatinu 71,4 % a celková relatívna dávková intenzita chemoterapie 62 %. Od zahájenia chemoterapie progredoval abdominálny algický syndróm s maximom v epigastriu, s pásovým šírením pod rebrovú oblúku a do chrbta. Preto bolo potrebné navyšovanie analgetickej liečby postupne na slabé opiáty. Po troch cykloch bolo realizované kontrolné CT vyšetrenie, ktoré preukázalo progresiu ochorenia s metastázovaním do iných orgánov (obr. 1B). PC sa zväčšil na 61 × 79 mm, pribudli mnohopočetné ložiská charakteru metastáz v pečeni, cystická formácia v ľavom ovárii suspektne pri základnom ochorení, pribudol ascites a karcinomatóza. Pacientka bola následne hospitalizovaná za účelom podania 2. línie liečby a pokus o zvrá-

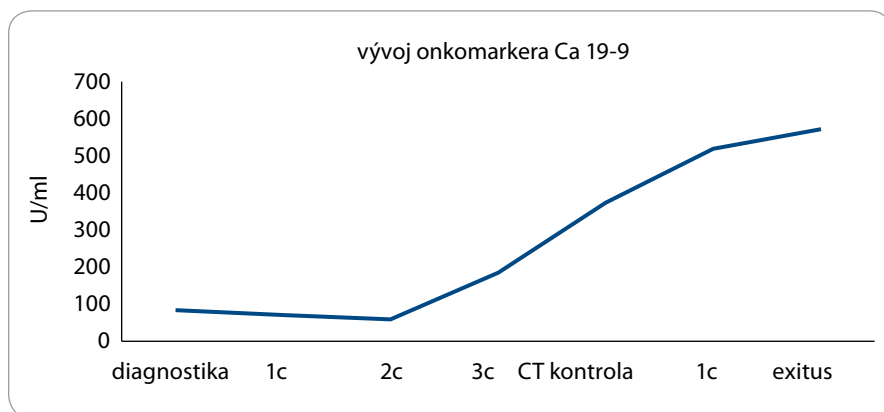


Obr. 2. Histologický obraz nediferencovaného karcinómu pankreasu u pacientky. Pozorujeme pleomorfné bunky s atypickými črtami, hyperchrómnymi jadrami (šípka) s prítomnosťou bizarných obrovských buniek s eozinofilnou cytoplazmou, s vretenobunkovými až sarkomatoidnými črtami.

Obr. 2A. Farbenie hematoxylínom – eozínom.

Obr. 2B. Pozitivita vimentínu v nádorových bunkách imunohistochemicky.

Obr. 2C. Pozitivita zmesi cytokeratínov AE1/AE3 v nádorových bunkách imunohistochemicky, 200x.



Graf 1. Vývoj onkomarkera Ca 19-9 v období od diagnostiky ochorenia až po úmrtie pre progresiu ochorenia.

Počas prvých troch cyklov 1. línie liečby (gemcitabin, cisplatina) vidíme prechodný pokles onkomarkera, pred CT kontrolou však opätovný vzostup, ktorý koreluje s CT nálezom progredujúceho ochorenia. Po podaní prvého cyklu FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil, irinotecan) v liečbe 2. línie sme nezaznamenali žiadnu laboratórnu odpoveď.

tenie progredujúceho ochorenia. Podaný bol prvý cyklus podľa schémy FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² D1, levofolic 200 mg/m² D1, 5-fluorouracil 400 mg/m² bolusová dávka D1, 5-fluorouracil 1 200 mg/m² kontinuálne D1,2) v redukcii cytostatík na 50 % s ohľadom na celkový zhoršený PS s Karnofského skóre 40 %. Dominantnými ťažkosťami boli slabosť, nechutenstvo, progredujúce bolesti brucha, opuchy dolných končatín, laboratórna progresia hepatopatie a anémie. Pacientka absolvovala liečbu bez známok akútnej toxicity, avšak v termíne druhého cyklu došlo k fulminantnému zhoršeniu PS – prehĺbeniu slabosti, nutnosti opakovanej punkcie ascitu, rozvoju opuchového stavu a hepatálnemu zlyhávaniu. Progresii ochorenia nasvedčoval aj vzostup onkomarkera Ca19-9 (graf 1). U pacientky sa stav nepodarilo zvrátiť a dňa 14. 7. 2017 bol konštatovaný exitus letalis pri medicínsky neovplyvniteľnom refraktérnom ochorení s celkovým preživaním 4,5 mesiaca od stanovenia diagnózy.

Diskusia

Nediferencovaný PC (bez osteoklast-like buniek) bol prvýkrát vymedzený ako histopatologická jednotka doktormi Meissnerom a Sommersom v roku 1954 [4]. Vtedy bol často nazývaný ako sarkóm pankreasu či pleomorfný PC, pravdepodobne pre typický sarkómu podobný mikroskopický nález a rýchly rast. Nádor je charakterizovaný zmieša-

nou rôznorodou bunkovou populáciou. Tvoria ho rôznotvaré bunky s anaplastickými črtami – hyperchrómnymi nepravidelnými jadrami s prominujúcimi jadričkami, hojnou eozinofilnou cytoplazmou a niekedy aj inklúziami v cytoplazme (obr. 2). Histogenéza jednotlivých podtypov nediferencovaného karcinómu je kontroverzná, v minulosti sa niektorí autori prikláňali tak k mezenchymálnemu [5], ako aj k epiteliálnemu pôvodu [6]. V súčasnosti sa predpokladá, že pleomorfné nádorové bunky predstavujú vlastnú nádorovú populáciu epitelového pôvodu, kým osteoklastom podobné bunky sú reakciou organizmu na nádorovú proliferáciu [7,8]. Typická vlastnosť nediferencovaného PC je horšia prognóza ochorenia a jeho invazívnejší potenciál oproti iným podtypom PC, pravdepodobne pre vyšší výskyt proliferatívnych markerov, vyšší stupeň aneuploidných a diploidných populácií [9].

Incidencia je najvyššia u starších ľudí v 6. a 7. dekáde života, s mediánom 65–67 rokov so 4–6× častejším výskytom u mužov. Na rozdiel od bežného adenokarcinómu pankreasu, ktorý je väčšinou lokalizovaný v hlave pankreasu, nájdeme nediferencovaný karcinóm častejšie v tele a chvoste a tumor dosahuje väčšie rozmery (v priemere 9–10 cm). Typický je hematogénny rozsev metastáz v porovnaní s bežným adenokarcinómom pankreasu so šírením najmä do pečene, pľúc, obličiek, nadobličiek, kosti, peritonea

a priame prerastanie do žalúdka, čreva. Vyskytuje sa tiež postihnutie peripankreatických a mezenterických, dokonca u 2/3 pacientov aj supradiaphragmatických uzlín. Najčastejšie opisované symptómy v literatúre sú bolesti epigastria a chrbta, chudnutie, dyspeptické ťažkosti, čo možno pripísať výskytu tumoru väčších rozmerov v tele a chvoste pankreasu. Žltacka nie je typický prvý príznak ochorenia. Medián prežívania od začiatku symptómov je 3 mesiace [10,11].

Záver

Nami prezentovaný prípad pacientky poukazuje na agresívne správanie a chemorefrakteritu tohto raritného podtypu PC, čo je súhlasné aj s doposiaľ opísanými kazuistikami v literatúre [3,10,11]. Typický je rozvoj symptómov až pri pokročilom ochorení, kde často aj napriek promptnej diagnostike nie je možná kauzálna chirurgická liečba; ďalej refraktérnosť ochorenia na štandardne podávané chemoterapeutiká a jeho vysoký metastatický potenciál.

Literatúra

1. Svod.cz. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, 2005. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. WHO classification of tumours of the digestive system. In: Fukushima N, Hruban RH, Kato Y et al (eds.). Ductal adenocarcinoma variants and mixed neoplasm of the pancreas. WHO 2010: 292–295.
3. Singhal A, Shrago SS, Li SF et al. Giant cell tumor of the pancreas: a pathological diagnosis with poor prognosis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2010; 9(4): 433–437.
4. Sommers SC, Meissner WA. Unusual carcinomas of the pancreas. AMA Arch Pathol 1954; 58(2): 101–111.
5. Lewandrowski KB, Weston L, Dickersin GR et al. Giant cell tumor of the pancreas of mixed osteoclastic and pleomorphic cell type: evidence for a histogenetic relationship and mesenchymal differentiation. Hum Pathol 1990; 21(11): 1184–1187.
6. Trepeta RW, Mathur B, Lagin S et al. Giant cell tumor („osteoclastoma“) of the pancreas: a tumor of epithelial origin. Cancer 1981; 48(9): 2022–2028.
7. Sakai Y, Kupelioglu AA, Yanagisawa A et al. Origin of giant cells in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas. Hum Pathol 2000; 31(10): 1223–1229. doi: 10.1053/hupa.2000.18491.
8. Sakhi R, Hamza A, Khurram MS et al. Undifferentiated carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells reported in an asymptomatic patient: a rare case and literature review. Autops Case Rep 2017; 7(4): 51. doi: 10.4322/acr.2017.042.
9. Loya AC, Ratnakar KS, Shastry RA et al. Combined osteoclastic giant cell and pleomorphic giant cell tumor of the pancreas: a rarity. An immunohistochemical analysis and review of the literature. JOP 2004; 5(4): 220–224.
10. Gullian RA, McMahon J. Pleomorphic adenocarcinoma of the pancreas. Am J Gastroenterol 1973; 60(4): 379–386.
11. Tschang TP, Garza-Garza R, Kissane JM. Pleomorphic carcinoma of the pancreas, an analysis of 15 cases. Cancer 1977; 39(5): 2114–2126.