

kazuistika

SARKOMATOIDNÝ KARCINÓM MOČOVÉHO MECHÚRA S HETEROLÓGNOU OSTEOSARKOMATÓZNOU DIFERENCIÁCIOU

SARCOMATOID CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER
WITH HETEROLOGOUS OSTEOSARCOMATOUS
DIFFERENTIATION

¹Karol Kajo, ²Vladimír Baláž,
^{1,3}Katarína Machálek, ¹Peter Čunderlík,
²Milan Švec, ²Jozef Babela

¹BB BIOCYT diagnostické centrum s.r.o.,
Banská Bystrica

²II. urologická klinika SZU vo FNsP F. D.
Roosevelta, Banská Bystrica

³Oddelenie patológie, Onkologický ústav
sv. Alžbety s.r.o., Bratislava

Došlo: 21. 9. 2010.

Přijato: 17. 11. 2010.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.
BB BIOCYT diagnostické centrum, s.r.o.
Námestie L. Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica, Slovenská republika
e-mail: karol.kajo@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Kajo K, Baláž V, Machálek K, Čunderlík P, Švec M, Babela J. Sarkomatoidný karcinóm močového mechúra s heterológnou osteosarkomatóznou diferenciáciou

Na konkrétnom prípade poukázať na histomorfologické a klinické charakteristiky zried-

kavého sarkomatoidného karcinómu (SC) s heterológnou osteosarkomatóznou diferenciáciou v močovom mechúri.

Išlo o 78-ročného muža s masívnou makroskopickou hematúriou a s ultrasonograficky a CT potvrdeným nádorom močového mechúra veľkosti 50 × 45 mm, bez dokázaných známk diseminácie do vzdialených orgánov. V materiáli z transuretrálnej resekcie bol histologicky potvrdený maligný bifázický nádor s karcinómovou zložkou z prechodného epitelu s vysokým stupňom malignity a s osteosarkómovým mezenchymálnym komponentom. Imunohistochemickou analýzou bola dokázaná expresia epitelových markerov (cytokeratíny, epitelový membránový antigén) v karcinómovom komponente, pričom v osteosarkómovej zložke nebola dokázaná pozitívnosť týchto antigénov. Pre komorbiditu bolo upustené od ďalšej chirurgickej liečby a pacient následne podstúpil kombinovanú rádioterapiu s chemoterapiou.

SC s heterológnou osteosarkómovou diferenciáciou je zriedkavým nádorom v močovom mechúre, na ktorý je treba myslieť v rámci spektra tumoróznych lézií, pretože sa vyznačuje rýchlym rastom a agresívnym správaním.

Klíúčové slová:

karcinosarkóm, močový mechúr, osteosarkóm, sarkomatoidný karcinóm.

Summary

Kajo K, Baláž V, Machálek K, Čunderlík P, Švec M, Babela J. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder with heterologous osteosarcomatous differentiation

To point at morphological and clinical features of the rare sarcomatoid carcinoma (SC) with heterologous osteosarcomatous differentiation occurred in the urinary bladder.

This is a case of a 78-year-old man with massive macroscopic hematuria and a tumour in the urinary bladder sized 50 × 45 mm, confirmed by ultrasonography and computer tomography, without any signs of dissemination to distant sites. In the material obtained from transurethral resection there was histologically proved malignant biphasic tumour with components of the high-grade carcinomatous (urothelial) and mesenchymal (osteosarco-

matous) type. Immunohistochemical analysis showed positive staining of the epithelial markers in carcinomatous component (cytokeratins, epithelial membrane antigen), which was not proved in the sarcomatous part of the tumour. According to polymorbidity of the patient planned radical surgical therapy was stopped and patient underwent combined radiotherapy and chemotherapy.

SC with heterologous osteosarcomatous differentiation is very rare neoplasm in the urinary bladder, which is characterized by rapid growth and aggressive behaviour, therefore it is very important to include it into diagnostic considerations.

Key words:

carcinosarcoma, osteosarcoma, urinary bladder, sarcomatoid carcinoma.

ÚVOD

Najčastejšími malígnymi nádormi v močom mechúre sú uroteliálne karcinómy – UC (synonymum „transitional cell carcinoma“). V rámci skupiny týchto tumorov sú známe aj zriedkavé varianty, medzi ktoré patrí sarkomatoidný karcinóm – SC (1). SC predstavuje približne 0,3 % všetkých nádorov močového mechúra (2).

V histologickom obraze SC pripomína rôzne malígne transformované mezenchýmové tkanivá, čiže sarkómy, pričom môže alebo aj nemusí obsahovať heterológne elementy. Z heterológnych diferenciácií bývajú najčastejšie zastúpené tkanivá pripomínajúce osteosarkóm, chondrosarkóm, leiomyosarkóm, malígnu fibróznou histiocytóm, fibrosarkóm a rabdomyosarkóm (3–6).

Doteraz bolo vo svetovom písomníctve zaznamenaných približne 90 prípadov SC močového mechúra, z ktorých menej ako 35 bolo s oseálnou diferenciáciou (7, 8). V práci prezentujeme ďalší prípad SC s osteosarkómovým mezenchymálnym komponentom a zároveň poukazujeme na jeho niektoré klinické a histomorfologické charakteristiky.

KAZUISTIKA

Išlo o 78-ročného muža, nefajčiara, bez kontaktu s karcinogénmi a s anamnézou ischemickej choroby srdca a arteriálnej hypertenzie, ktorý v predchorobí neudával vážnejšie ťažkosti s močením. Pacient bol prijatý na hospitalizáciu v spádovej nemocnici pre výraznú makroskopickú hematúriu s tampónadou močového mechúra a kompletnou retenciou moču. Najprv mu bol zavedený močový katéter a boli podané hemostyptiká. Na primárnom pracovisku ultrasonografické vyšetrenie dokázalo krvné koaguló v močovom mechúri a bolo vyjadrené podozrenie na nádor obličky. Doplnujúcim CT vyšetrením sa našli viacpočetné jednoduché cysty v oboch obličkách a infiltratívny proces v močovom mechúre veľkosti 50 × 45 mm, bez vyjadrenia rozsahu nádorovej infiltrácie spádovým radiológom (obr. 1). Následne bol pacient odoslaný na liečbu na vyššie pracovisko, kde bola realizovaná cystoskopia v celkovej anestézii. Pasáž uretrou bola voľná, endoskopicky v oblasti pravého ústia a pravej bočnej steny bol nájdený rozsiahly tumorózny infiltratívny proces, veľkosti do 7 cm. Útvár bol na povrchu

nekrotický, rozpadnutý, krvácajú, s početnými inkrustáciami. Vzhľadom na jeho rozsah bola urobená transuretrálna resekcia vo dvoch etapách. Priebeh resekcie bol komplikovaný pre značnú tvrdosť nádoru, pričom došlo k zničeniu dvoch resekčných slučiek. Makroskopicky bol nádor kompletne zresekovaný. Pooperačný priebeh bol priaznivý a pacient bol s voľným močením a bez hematúrie prepustený do domáceho liečenia.

Makroskopicky išlo v materiáli po resekcii o približne 30–40 cm³ rezkov nádorového tkaniva šedobelavej farby, s okrskami krvácania a nekróz.

V histologickom obraze nádorové tkanivo vykazovalo bifázickú skladbu, ktorá pozostávala jednak zo zreteľných okrskov UC s vysokým stupňom malignity, ako aj z rozsiahlych ložísk osteosarkómového charakteru (obr. 2 a 3). Pri bežnom farbení hematoxylin-eozínom (HE) obe zložky súvisle do seba prechádzali, takže medzi nimi nebola zreteľná hranica. Imunohistochemicky boli epitelové markery (cytokeratíny a epitelový membránový antigén) exprimované v nádorových bunkách epitelového komponentu, ale neboli prítomné v osteosarkómovej zložke (obr. 4), ktorá bola pozitívna len pri dôkaze vimentínu. V nádore sa vyskytovali rôzne rozsiahle okrsky regresívnych zmien v zmysle nekrózy a myxoidnej degenerácie. Nádorové hmoty boli v celom rozsahu vyšetrovaných vzoriek, a teda tumor infiltroval aj svalovú vrstvu steny močového mechúra.

Pre závažný interný nález (celková ateroskleróza so subkompenzovanou ischemickou chorobou srdca) bolo u pacienta upustené od ďalšej radikálnej operačnej liečby. Po následnej paliatívnej cytoreduktívnej transuretrálnej resekcii bol konzultovaný onkológ, ktorý indikoval kombinovanú liečbu rádioterapie s chemoterapiou. Celkovo bola pacientovi aplikovaná externá rádioterapia na močový mechúr a lymfatickú drenáž v dávke 50,4 Gy s boostom na močový mechúr a tumor do celkovej tumorovej dávky (CTD) 61,2 Gy so štyrmi cyklami gemcitabínu týždenne. Pacient ostal v sledovaní onkourologa v relatívne dobrom stave s nálezom bilaterálnej ureterohydronefrózy, ktorá sa následne reaktívne vyvinula vplyvom hojenia po rozsiahlej resekcii nádoru v blízkosti oboch ústí. Hladina kreatinínu bola 133 µmol/l a pacient je bez známk krvácania. Ani po roku sledovania neboli vzdialené metastázy dokázané.

DISKUSIA

SC predstavujú značne heterogénnu skupinu nádorov. Zaraďujú sa sem jednak monofázické neoplazmy, ktoré v celom rozsahu pripomínajú sarkómy alebo bifázické nádory so zreteľným malígnym epitelovým a mezenchymovým komponentom, pričom medzi oboma zložkami môže byť plynulý alebo ostrý prechod. Tieto bifázické nádory môžu v rámci mezenchymálneho komponentu vykazovať rôzne homológne alebo heterológne tkanivové diferenciačné línie. Jednou z možných heterológnych línií je oseálna diferenciácia, keď sú v nádore prítomné okrsky osteosarkómového charakteru. Epitelová zložka je najčastejšie vo forme UC s vysokým stupňom malignity, ako bolo vyznačené aj v našom prípade, ale boli opísané aj typy malobunkového a skvamózneho karcinómu alebo kombinácie viacerých typov epitelových malignít (3–6).

V literatúre bývajú SC označované viacerými názvami, pričom najčastejšie sa používa termín karcinosarkóm. Stotožňujeme sa s názorom (8), že termín karcinosarkóm je vhodnejší a viac ilustratívny pre pochopenie histologickej skladby nádoru ako pojem SC, ktorý je v súčasnosti platným pomenovaním podľa klasifikácie WHO (1). SC častejšie postihujú mužov ako ženy, a to v pomere 1,7–4 : 1,0. Vekové rozpätie pacientov je síce pomerne široké (od 21 do 91 rokov a s priemerom 66,4 roka), ale väčšina prípadov je diagnostikovaných v 7. decéniu života (6, 8).

Makroskopicky sa tieto nádory prezentujú ako polypoidné útvary alebo zvredovatelé ložiská, ktoré sa klinicky prejavujú rýchlym rastom, hematúriou, dyzúriou a retenciou moču (6, 7). Boli opísané aj prípady s perforáciou močového mechúra (9), prípadne bolesťou v podbruší (10).

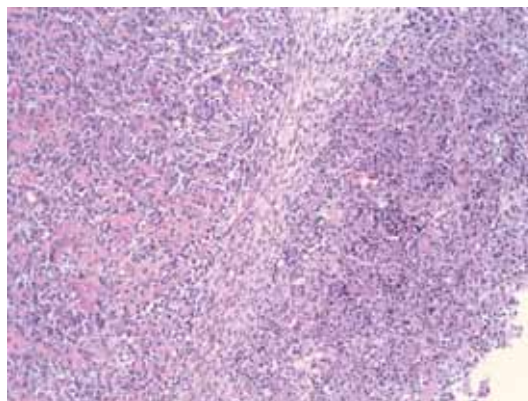
Etiopatogenéza SC je dosiaľ neznáma. Za hlavný rizikový faktor sa podobne ako pri ostatných UC považuje fajčenie (8). U niektorých pacientov bola v anamnéze zaznamenaná radiačná terapia alebo chemoterapia. Tiež bola opísaná transformácia konvenčného UC do karcinosarkómu vplyvom liečby cyklofosfamidom a rádioterapiou (5, 10), resp. došlo k progresii konvenčného UC do karcinosarkómu po BCG imunoterapii (2). Bunkový pôvod týchto nádorov je predmetom mnohých diskusií. Predpokladá sa, že tieto nádory vznikajú z jednej totipotentnej neoplastickej kmeňovej bunky so schopnosťou derivácie do rôznych terminálne

**Obr. 1.**

Nádor močového mechúra v obraze počítačovej tomografie (označený šípkou)

Fig. 1.

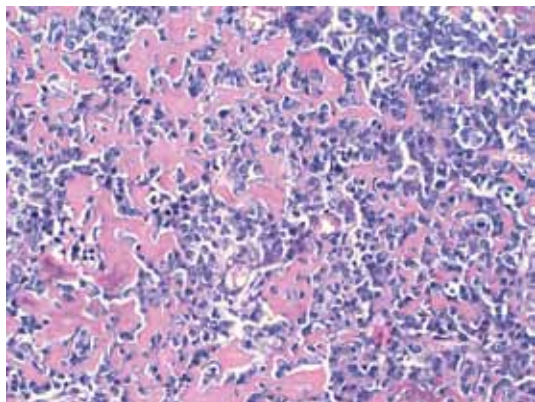
Tumour of the urinary bladder in computer tomography image (arrow)

**Obr. 2.**

Histomorfologická skladba sarkomatoidného karcinómu s heterológnou osteosarkomatóznou diferenciáciou – v pravej časti obrázka je karcinómová zložka s vysokým stupňom malignity a vľavo je osteosarkómový komponent (HE $\times 200$)

Fig. 2.

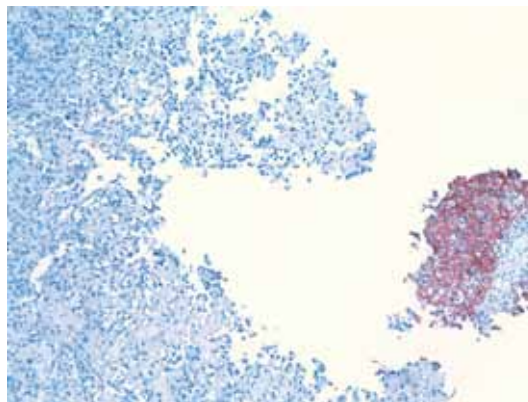
Histomorphological composition of sarcomatoid carcinoma with heterogonous osteosarcomatous differentiation – high-grade carcinomatous component is on the right and mesenchymal component is on the left (HE $\times 200$)

**Obr. 3.**

Detail na osteosarkómový komponent s tvorbou osteoidu (HE $\times 400$)

Fig. 3.

Detail on the osteosarcomatous component with osteoid production (HE $\times 400$)

**Obr. 4.**

Imunohistochemický dôkaz cytokeratínu typ 7 v epitelovej zložke v pravej časti, osteosarkómový komponent vľavo je negatívny

Fig. 4.

Immunohistochemical detection of cyokeratin type 7 in epithelial component on the right part of the picture, osteosarcomatous component in the left is negative

diferencovaných buniek. Túto hypotézu podporujú práce, v ktorých boli v sarkomatóznej zložke imunohistochemicky dokázané markery (napr. cytokeratíny) alebo ultraštruktúrne organely epitelovej diferenciácie (tonofilamen-

tá, dezmozómy). Vysvetlením by mohol byť aj proces označovaný ako epitelovo-mezenchymálny prechod (angl. „epithelial-mesenchymal transition“), pri ktorom dochádza k transformácii epitelových buniek do mezenchýmových

prostredníctvom špeciálneho transkripčného programu (11). V priebehu epitelovo-mezenchymálneho zvratu dochádza k zmenám vo fenotype buniek spočívajúcej v reorganizácii cytoskeletu (poklesu expresie cytokeratínov a narastajúcej akumulácii vimentínu) a k uvoľneniu medzibunkových spojov. V súčasnosti sa upúšťa od hypotézy, že ide o kolíziu dvoch histogeneticky odlišných nádorov.

Exaktná diagnostika týchto nádorov je možná len na základe histomorfologického vyšetrenia, pričom bioptická diagnostika týchto nádorov nie je ťažká a už z preparátov ofarbených konvenčným HE je možné vo väčšine prípadov stanoviť ich presný typ. Odporúča sa však dodatočné imunohistochemické vyšetrenie za účelom definitívneho stanovenia zastúpení jednotlivých diferenciálnych línií v rámci mezenchymového komponentu. Karcinomatózny komponent býva charakteristicky pozitívny pri dôkaze markerov epitelovej diferenciácie, napr. cytokeratínov (10), ako to bolo aj v našom prípade. Tieto nádory sú v mezenchymovom komponente pozitívne pri dôkaze vimentínu a tiež môžu vykazovať expresiu ďalších tkanivovo-špecifických antigénov, ako napr. svalových markerov pri leiomyosarkóme alebo rabdomyosarkóme (10), či S-100 proteínu pri chondrosarkomatóznej alebo liposarkomatóznej diferenciálnej línií.

Diferenciálne diagnosticky pri nádoroch mechúra s oseálnou zložkou okrem karcinosarkómu do úvahy pripadajú len primárny osteosarkóm, UC s kostnou a chrupavčitou metapláziou a benígne reaktívne lézie s okrskami regresívnych dystrofických kalcifikácií a osifikácií. Primárny osteosarkóm močového mechúra je extrémne zriedkavý a nie sú v ňom prítomné okrsky jednoznačnej epitelovej diferenciácie. Mnohí z autorov pochybujú o jeho existencii a niektoré opísané prípady v literatúre považujú za nedôsledne vyšetrené SC s prehliadnutím epitelového komponentu (7). Konvenčný UC s oseálnou metapláziou je obvykle na rozdiel od SC nádor s nízkym stupňom malignity, v ktorom kostná zložka vykazuje zrelú lamelárnu architektúru a jej bunky sú

bez atypie. Benígne reaktívne lézie nevykazujú atypické črty charakteristické pre neoplastický rast, napr. atypické mitózy.

Optimálna liečba nie je známa a skúsenosti s terapiou sú malé už aj pre fakt, že tieto nádory sú extrémne zriedkavé a väčšina doteraz opísaných prípadov bola prezentovaná len vo forme kazuistik. Všeobecne sa odporúča kombinácia chirurgickej liečby (radikálna cystektómia alebo transuretrálna resekcia) s následnou rádioterapiou, aj keď výsledky tejto liečby sú rôzne (10). Pri samotnej chemoterapii bola len sporadicky zaznamenaná kompletná remisia metastatického SC močového mechúra liečeného gemcitabínom a cisplatinou (12). V našom prípade platina nebola podávaná pre mierne zvýšené hodnoty kreatinínu.

Prognóza SC je zlá. Výsledky z Mayo kliniky za dlhé obdobie 1936–1995 potvrdili, že takmer všetci pacienti majú už v čase diagnózy infiltráciu svalovej vrstvy mechúra a väčšina z nich zomiera na lokálnu progresiu alebo metastázy v lymfatických uzlinách, pľúcach, pleure, mozgu, pečeni alebo v kostiach (2, 4). Až 75 % prípadov býva v II. a III. štádiu ochorenia (8), pričom práve patologické štádium sa zatiaľ ukazuje ako najlepší prognostický faktor. Približne 70 % pacientov zomiera v priebehu jedného až 48 mesiacov (1), pričom podľa najnovších literárnych zdrojov je 1-, 5- a 10-ročné prežívanie zaznamenané len u 53,9 %, 28,4 % a 25,8 % prípadov (13). V predikcii prognózy tohto ochorenia bude dôležité definovanie ďalších histomorfologických znakov, k čomu však bude potrebné podchytenie viacerých pacientov s týmto ochorením a ich dôsledný follow-up.

ZÁVER

SC s heterológnou osteosarkómovou diferenciáciou je síce zriedkavým nádorom v močovom mechúre, ale treba naň myslieť v rámci spektra tumorózných lézií, pretože sa vyznačuje rýchlym rastom a agresívnym správaním.

LITERATÚRA

1. **Eble JN, Santer G, Epstein JI, Sesterhenn IA.** World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press 2004; 359.
2. **Arenas LF, Fontes DA, Pereira EM, Hering FL.** Sarcomatoid carcinoma with osseous differentiation in the bladder. *Int Braz J Urol* 2006; 32: 563–565.
3. **Torenbeek R, Blomjous CM, de Bruin PC, Newling DWW, Meiler CJLM.** Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 241–249.
4. **Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al.** Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* 1998; 159: 1497–1503.
5. **Sigal SH, Tomaszewski JE, Brooks JJ, Wein A, LiVolsi VA.** Carcinosarcoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1991; 115: 1049–1051.
6. **Maestroni U, Giollo A, Barbieri A, et al.** Bladder carcinosarcoma: a case observation. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75: 74–76.
7. **Perret L, Chaubert P, Hessler D, Guillou L.** Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of eight cases and a review of the literature. *Cancer* 1998; 82: 1535–1549.
8. **Baschinsky DY, Chen JH, Vadmal MS, et al.** Carcinosarcoma of the urinary bladder – an aggressive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1172–1178.
9. **Atsuko F, Yasunori K, Kazuya M, Mutsumi U.** Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder with a spontaneous perforation: a case report. *Acta Urol Jpn* 2002; 48: 607–610.
10. **Naiki T, Kawai N, Nagata D, Andoh Y, Kamisawa H, Katoh T, Akita H, Okamura T.** Carcinosarcoma of the urinary bladder with rapid growth: a case report. *J Rural Med* 2009; 4: 27–31.
11. **DeWever O, Pauwels P, CeCraene B, et al.** Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 481–494.
12. **Froehner M, Gaertner HJ, Manseck A, Wirth MP.** Durable complete remission of metastatic sarcomatoid carcinoma of the bladder with cisplatin and gemcitabine in an 80-year-old man. *Urology* 2001; 58: 799.
13. **Wang J, Wang FW, LaGrange CA, Henstreet GP, Kessinger A.** Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma* 2010; article ID 454792, doi:10.1155/2010/454792.