

## Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma – Prikaz slučaja

*Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum- a case report*

Ana Krvavica\*

---

### Sažetak

Prikazan je slučaj 64-godišnjeg bolesnika s tumorom stražnjeg gornjeg medijastinuma uz račvište dušnika. Mikroskopski, tumor je građen od angiocentrično poredanih otoka stanica koje su na periferiji visoke, cilindrične, te stvaraju Flexner-Wintersteiner rosete i palisade, dok su u središtu poligonarne, s bizarnim multilobuliranim oblicima jezgri, visokom mitotičkom aktivnošću i znatnom nekrozom. Grimelius metodom dokazana su argentafilna tjelešca u jezgri. Imunohistokemijski, tumorske stanice su izrazito pozitivne na epitelne i neuroendokrine markere EMA, Cytokeratin MNF-116, NSE, S-100 i Chromogranin-A, dok su CD-99, TTF-1, Vimentin i p-21 negativne. Obzirom na opisanu histološku sliku, tumor je dijagnosticiran kao rijetki primarni neuroendokrini karcinom velikih stanica smješten u stražnjem gornjem medijastinumu.

**Ključne riječi:** neuroendokrini karcinom, tumori stražnjeg medijastinuma, tumorski biljezi

---

### Summary

A tumor mass was noted in the posterior mediastinum on the tracheal bifurcation in a 64-year-old man. Microscopically the tumor consisted of angiocentric atypical cylindrical epithelial cells that often form Flexner-Wintersteiner rosette and palisade. In the centre of the tumor island the cells were polygonal and showed bizarre multinucleated nuclei with marked necrosis and mitotic activity. The argentaffin bodies were identified by the Grimelius method. Immunohistochemically, the tumor cells expressed both epithelial and neuroendocrine markers, including Cytokeratin MNF-116, EMA, NSE, S-100, Synaptophysin and Chromogranin A; while CD-99, TTF-1, Vimentin, p-21 were negative. The described tumor was diagnosed as a rare, primary neuroendocrine carcinoma of large cells in the upper posterior mediastinum.

**Key words:** neuroendocrine carcinoma, posterior mediastinum, tumor markers

*Med Jad 2008;38(1-2):41-46*

### Uvod

Neuroendokrini tumori (NET) su heterogena grupa novotvorina podrijetlom od endokrinih stanica, čija je glavna osobina prisutnost sekretornih granula, kao i sposobnost sekrecije biogenih amina i polipeptidnih hormona. Ovi tumori potječu iz endokrinih žlijezda kao što su: srž nadbubrežne žlijezde, hipofiza, paratiroidne žlijezde, endokrini otočići u gušterači i štitnjači, raspršene endokrine stanice probavnog i dišnog sustava. Kliničko ponašanje je iznimno raznoliko: mogu biti funkcionalni, nefunkcionalni, od spororastućih (dobro diferenciranih NET) koji prevladavaju, do izrazito agresivnih i jako malignih tumora (slabo diferencirani NET).

Neuroendokrini tumori probavnog trakta dijele se u dvije glavne grupe:

- a) karcinoide
- b) endokrine pankreatične tumore (EPT)

Ramage i sur. su ponudili nešto drugačije shvaćanje od prethodnoga, odnosno smatraju da neuroendokrini tumori potječu od otočića gušterače,

---

\* **Opća bolnica Zadar, Odjel patologije i sudske medicine** (dr. sc. Ana Krvavica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Dr. sc. Ana Krvavica, dr. med., Opća bolnica Zadar, Odjel patologije i sudske medicine, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-mail: [ana.krvavica@zd.htnet.hr](mailto:ana.krvavica@zd.htnet.hr)

Primljeno / *Received* 2007-09-24; Ispravljeno / *Revised* 2008-02-14; Prihvaćeno / *Accepted* 2008-02-29.

gastroenteralnog tkiva (iz endokrinih stanica crijeva), endokrinih stanica dišnog sustava i parafolikularnih stanica štitnjače. Tumori hipofize, paratiroidnih žlijezda i srži nadbubrežne žlijezde imaju sličnosti s ostalima, ali se promatraju zasebno. 2000. godine WHO je revidirala klasifikaciju gastroenteropankreatičnih-neuroendokrinih tumora (GEP-NET) ispuštajući pojam karcinoid i zamjenjujući ga s neuroendokrinih tumorom (NET). Isto tako je pojam tumora pankreatičnih otočića i pankreatični endokrini tumor zamijenila za neuroendokrini karcinom (NEC). Tako u kategoriji gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumora postoji 5 podgrupa:

1. karcinoidi (WHO: neuroendokrini tumori),
2. endokrini pankreatični tumori (WHO: dobro diferencirani neuroendokrini karcinomi),
3. WHO: slabo diferencirani neuroendokrini karcinomi,
4. WHO: miješani endokrini/egzokrini tumori,
5. WHO: rijetki tumori nalik na neuroendokrine.

Najčešće metastaziraju u jetru, limfne čvorove i kosti. Liječenje započinje operativnim odstranjivanjem tumora, potom slijedi ciljana terapija analogima somatostatina (octreotide, lanreotide), alfa – interferonom i kemoterapija (streptozacin s doksorubicinom ili fluorouracilom); anaplastični karcinomi malih stanica reagiraju na etopozid i cisplatin. Metastazirajući tumori tankog crijeva s karcinoidnim sindromom ne reagiraju na kemoterapiju.<sup>1,2,3</sup>

### Prikaz slučaja

Bolesnik je upućen na RTG-snimanje pluća zbog povišene temperature, dugotrajnog bronhitisa i bolova u prsnom košu. U povijesti bolesti je navedeno kako je ovisnik o inzulinu, pušač s preboljenim infarktom donje stijenke lijeve klijetke koji je obrađen invazivno.

RTG-snimka je pokazala tumor u gornjem medijastinumu infraklavikularno i paratrahealno, veličine 65 x 65 mm koji sužava lumen dušnika, preporučeno je napraviti CT-snimku.

Nalaz kompjutorizirane tomografije (CT): u desnom medijastinumu prikaže se mekotkivna tumorozna tvorba, policikličke laterarne konture, apsorpcije 27 HU s 1 mikrokalifikatom. Ista lučno imprimira i kontralateralno potiskuje krvne žile i lijevi glavni bronh. Pojedinačni limfni čvorovi u desnom hilusu nisu veći od 10 mm. Limfni čvorovi u visini carine nisu uvećani, dijelom su kalcificirani. Na plućima nema infiltrata.

Pristupilo se obradi, te je napravljena bronhoskopija fleksibilnim bronhoskopom, kojom je isklju-

čeno primarno sijelo u bronhima, a nakon provedenog CT snimanja cijelog tijela nije pronađen primarni ili sekundarni tumorski proces u drugim organima.

Po uspješnoj operaciji kojom je odstranjen cijeli tumor (stadija IB) bolesnik je upućen na adjuvantnu kemoradioterapiju. Nakon 10 mjeseci bolesnik je ponovo hospitaliziran, te je CT-pregledom dokazano da nema diseminacije neuroendokrino karcinoma, ali umire pod nejasnim okolnostima. Obdukcija nije napravljena.

### Materijal i metode

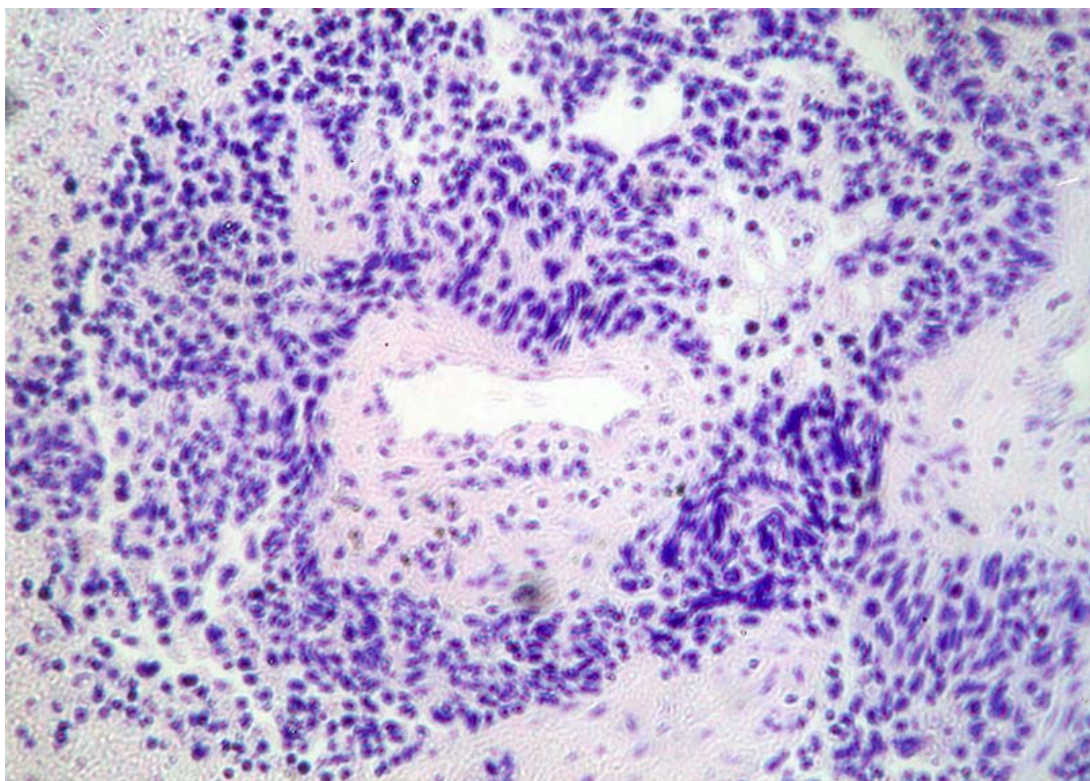
Primljen je nejasno ograničeni, nodularni tumor lobulirane površine, veličine 6 x 5 x 4 cm. Na rezovima mekan, sivkastocrvenkaste boje s područjima nekroze i krvarenja. Nakon rutinske dijagnostike (HE), dodatni rezovi su bojeni histokemijskim metodama Fontana-Masson i Grimelius za dokazivanje argentafilnih i argentafinih tjelešaca i zatim testirani na ekspresiju različitih epitelnih, mezenhimalnih i neuroendokrinih biljega: CD-99 (monoklonalno, mišje, klon 12E7, DAKO Danska, razrjeđenje 1:75); Chromogranin - A (monoklonalno, zečje, razrjeđenje 1:300, LSAB+ tehnikom, DAKO Danska); EMA (epitelni membranski antigen, klon E29, razrjeđenje 1:50, DAKO Danska); Cytokeratin MNF-116 (razrjeđenje 1:50, DAKO Danska); Vimentin (klon V9, razrjeđenje 1:25, APAAP tehnikom, DAKO Danska); S-100 (poliklonalno, razrjeđenje 1:200 PAP tehnika, DAKO Danska); p-21 (klon SX118, razrjeđenje 1:25 APAAP tehnika, DAKO Danska); Synaptophysin (poliklonalno, zečje, DAKO Danska, razrjeđenje 1:100, LSAB+); TTF-1 (monoklonalno, mišje, LSAB+, DAKO Danska, razrjeđenje 1:200). (Slike 1, 2, 3, 4, 5, 6)

### Rezultat

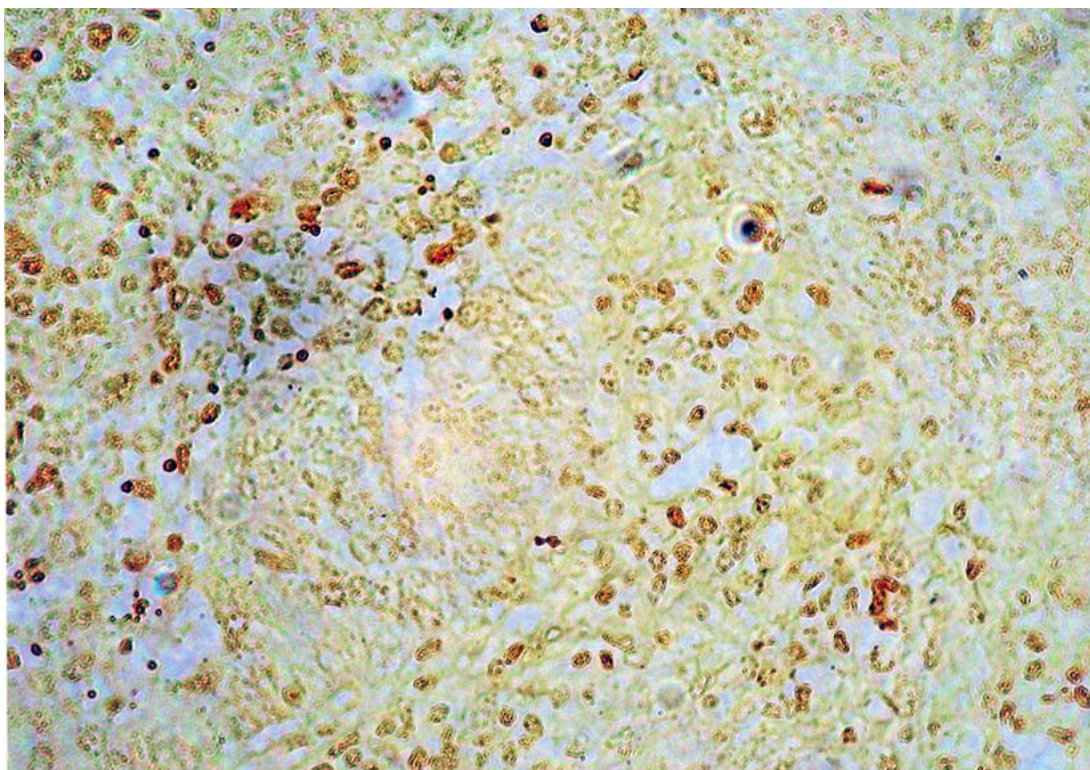
Mikroskopski, tumor je građen od slabo diferenciranih stanica koje perivaskularno formiraju rozete tipa Flexner-Wintersteiner i palisade. Na periferiji roseta i palisada stanice su visoke, cilindrične, izraženog polimorfizma s patološkim mitozama U središtu otoka tumorske stanice su poligonalne, svjetlije granulirane citoplazme i vezikularnih jezgri, polimorfni nukleola. Nalaze se i orijaški multilobulirani oblici.

Jezgre pokazuju 10 patoloških mitozu na 10 susjednih vidnih polja mikroskopa velikog povećanja. Fontana-Masson metodom nisu dokazane argentafina granula, ali Grimelius bojenjem prikazuju se argentafilna tjelešca u jezgri.



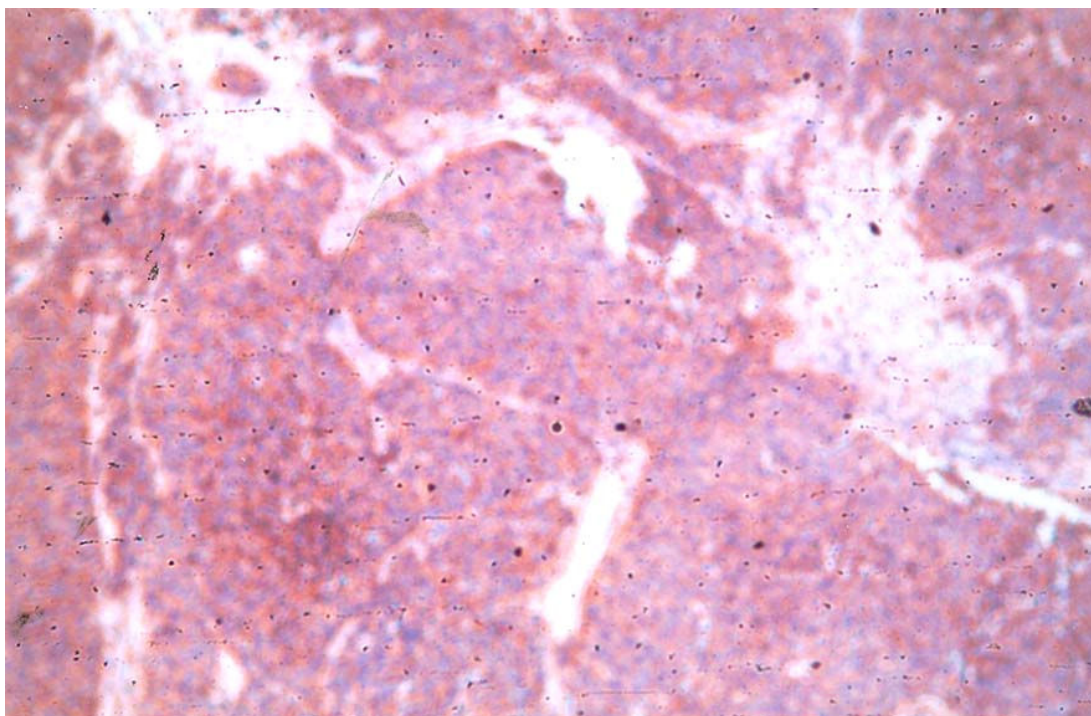


Slika 1. Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma ; Flexner- Wintersteiner rosete (HE x 400)  
*Figure 1. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum; Flexner-Wintersteiner rosette (HE x 400)*

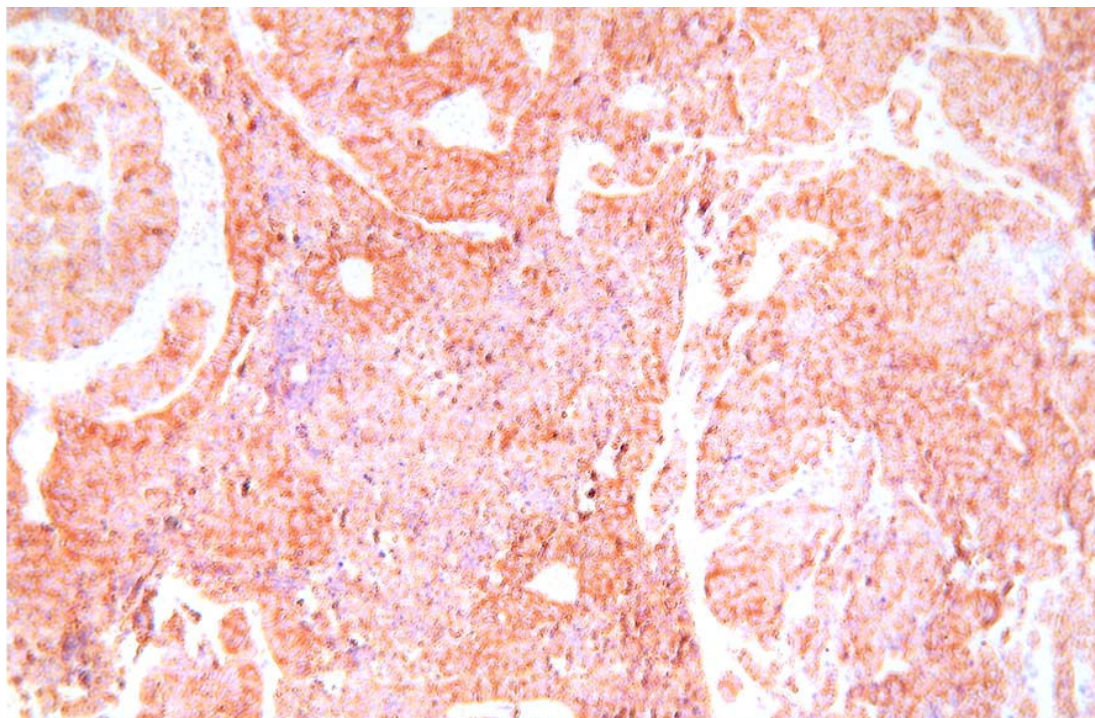


Slika 2. Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma: argentafilna tjelešca u jezgrama (Grimelius x 400)  
*Figure 2. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum: argentafilic bodies in nuclei (Grimelius x 400)*



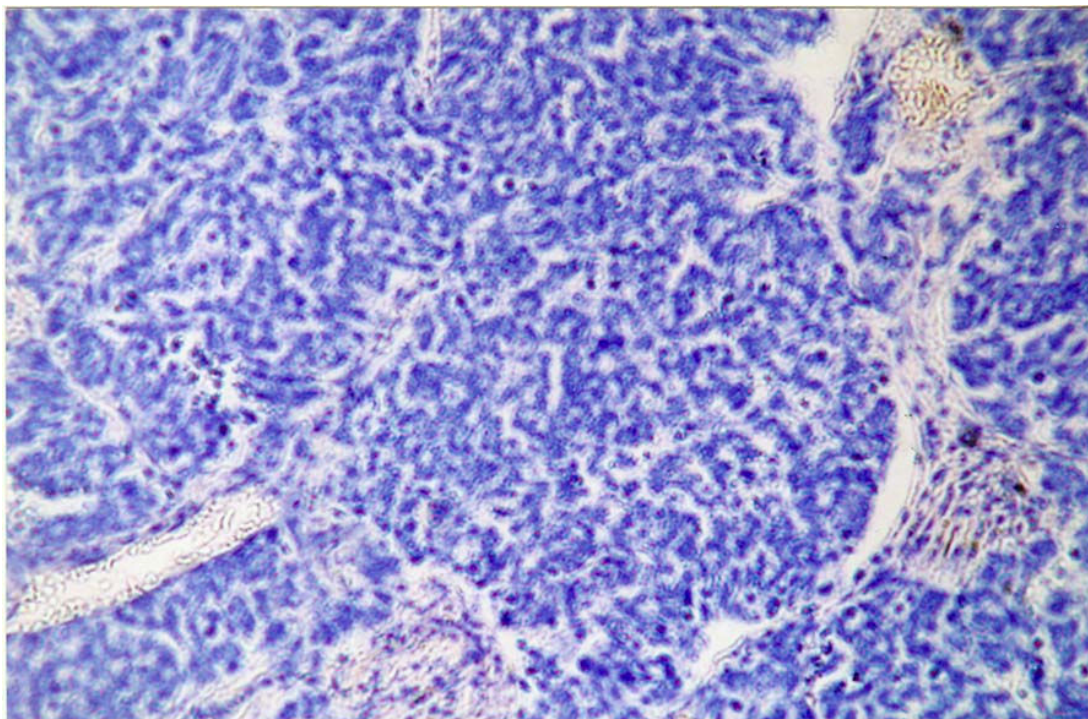


Slika 3. Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma  
(Chromogranin difuzno pozitivan, x 200)  
*Figure 3. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum  
(Chromogranin diffuse positive reaction, x 200 )*

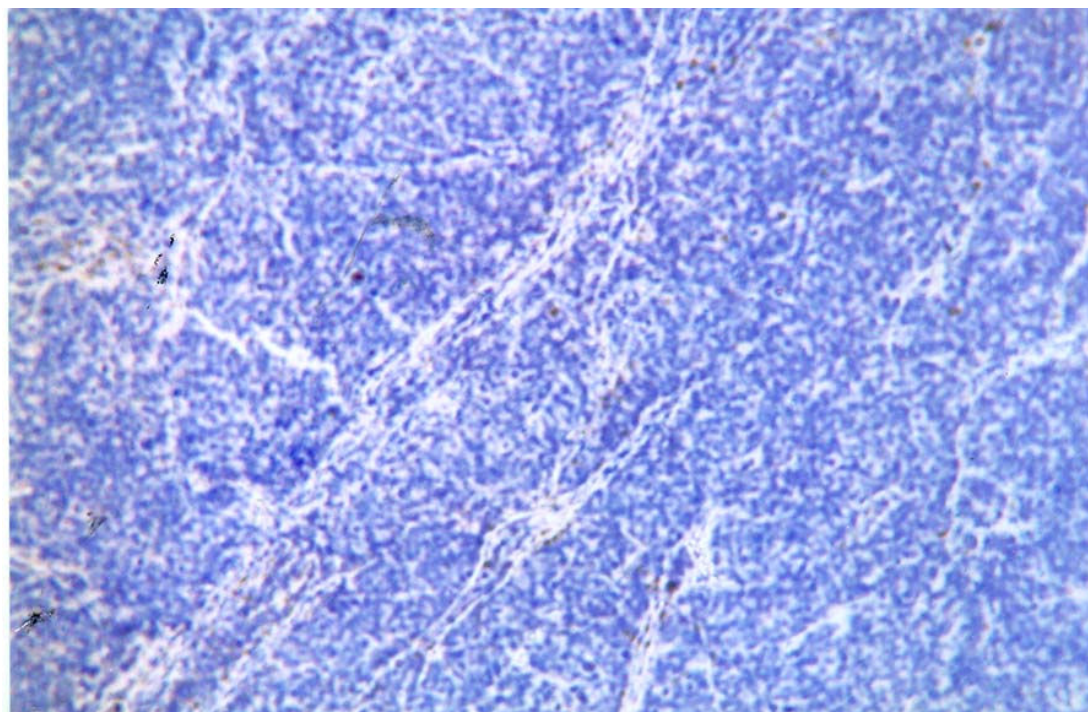


Slika 4. Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma;  
(EMA difuzno pozitivna reakcija, x 200)  
*Figure 4. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum ;  
(EMA diffuse positive reaction, x 200)*





Slika 5. Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma;  
(imunohistokemijska reakcija na CD-99 negativna, x 400)  
*Figure 5. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum;  
(negative immunohistochemical reaction to CD-99 , x 400)*



Slika 6. Neuroendokrini karcinom stražnjeg medijastinuma;  
(imunohistokemijska reakcija na TTF-1 negativna, x 400)  
*Figure 6. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum;  
(negative immunohistochemical reaction to TTF-1 , x 400)*

Tumorske stanice su bile negativne na Vimentin i p-21, dok su epitelni i neuroendokrini biljezi bili jako pozitivni. TTF-1 je negativan, što ukazuje da se radi o primarnom tumoru medijastinuma, CD-99 negativan, te je isključen pNET. Prema rezultatima imunohistokemijskih bojenja ovaj tumor je dijagnosticiran kao maligni neuroendokrini tumor velikih stanica stražnjeg gornjeg medijastinuma.

### Diskusija

U literaturi je opisan najveći broj neuroendokrinih tumora – karcinoida i karcinoma – u timusu koji u ovom slučaju zbog smještaja u stražnjem medijastinumu i morfologije stanica diferencijalno dijagnostički nije niti razmatran.<sup>4, 5, 6, 7</sup>

Zbog postojanja dviju vrsta stanica od kojih većina sadrži neurosekretorna granula, izraženog polimorfizma, brojnih patoloških mitozna i opsežne nekroze, bilo je jasno da se radi o neuroendokrinom karcinomu. Argentafilna zrnca su dokazana histokemijskom metodom po Grimeliusu, uz izrazitu pozitivnu imunohistokemijsku reakciju s NSE, S-100, Chromogranin-A i Synaptophysin.

Epitelni tumorski markeri Cytokeratin (MNF 116) i EMA su bili difuzno pozitivni u otocima tumorskih stanica, a Vimentin jedino u stromi. Stoga je diferencijalno dijagnostički isključen medijastinalni paragangliom i karcinoid.<sup>8,9,10,11</sup>

### Literatura

1. Rufini V, Calcagni MLC, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Sem Nucl Med.* 2006;36:228-47
2. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005;54: Suppl: iv1-16. [com/cgi/content/full/54/suppl\\_4/iv1](http://www.bmj.com/cgi/content/full/54/suppl_4/iv1).
3. Arnold R. Diagnosis and management of neuroendocrine tumors. 4. 2. 2008. Dostupno na adresi: <http://www.medscape.com/viewarticle/420088>
4. Rosai J, Huga E. Mediastinal endocrine neoplasms of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. Clinicopathologic study of 8 cases. *Cancer.* 1972; 29:1061-74.
5. Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol.* 1991;8:35-51.
6. Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine neoplasms of the thymus. *Pathol Res Pract.* 1988;183:188-99.
7. Chetty R, Batitang S, Gavender D. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Histopathology.* 1997;31:274-6
8. Miettinen M. Synaptophysin and neurofilament protein as markers for neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111:813-18.
9. Gould VE, Lee J, Wiedenmann B, Moll R, Cheifec G, Franke WW. Synaptophysin: a novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms. *Hum Pathol.* 1986;17:979-83.
10. Horie Y, Kato M. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum: a possible primary lesion. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:933-6
11. Yamashita A, Marutsuka K, Moriguchi S, Shimizu T, Matsuzaki Y, Onitsuka T et al. Neuroendocrine carcinoma of the posterior mediastinum arising from a foregut cyst. *Pathology International.* 2005;55:285-289.