

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Η de novo ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης σε ασθενή με ιστορικό χαμηλού κινδύνου ουροθηλιακού καρκινώματος

Κ. Σταματίου¹, Κ. Μανωλουδάκη²

¹ Ουρολογικό Τμήμα, ² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης είναι μια ασυνήθιστη κακοήθεια (αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 2% των όγκων της κύστης) που μπορεί να εμφανιστεί στην ουροδόχο κύστη είτε πρωτοπαθώς καθώς και δευτερογενώς από άλλα όργανα. Αν και το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα της κύστης προέρχεται από το ουροθήλιο παρουσιάζει καθαρό αδενικό φαινότυπο. Εμφανίζεται συνηθέστερα σε άνδρες έκτης και έβδομης δεκαετίας. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η αιματουρία, αλλά σε ορισμένους ασθενείς εμφανίζεται με συμπτώματα ερεθισμού της ουροδόχου κύστης. Η φυσική ιστορία του παραμένει αδιευκρίνιστη ωστόσο θεωρείται επιθετικής συμπεριφοράς. Το νεόπλασμα αυτό αναπτύσσεται κατά κανόνα ως αποτέλεσμα χρόνιου ερεθισμού του κυστικού βλεννογόνου σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεοπλασίας της κύστης. Η de novo ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης σε ασθενή με προηγούμενο ιστορικό χαμηλού κινδύνου ουροθηλιακού καρκινώματος είναι εξαιρετικά σπάνια. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζουμε ένα τέτοιο περιστατικό και ανασκοπούμε την βιβλιογραφία.

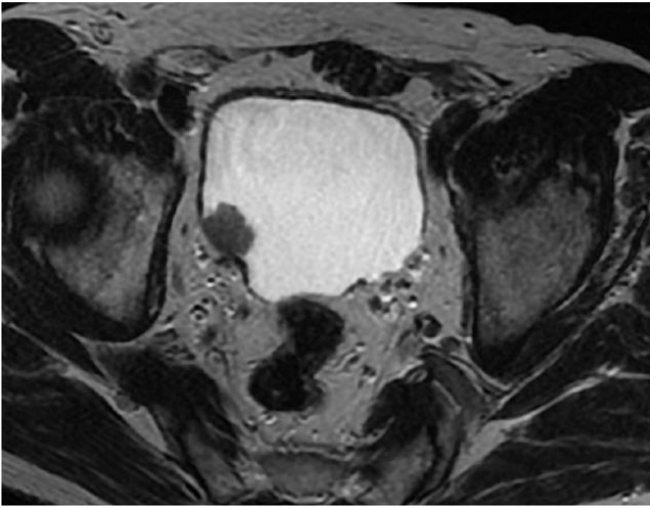
Λέξεις ευρετηρίου: αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης, βιολογική συμπεριφορά, θεραπεία

Κ. Σταματίου, Κ. Μανωλουδάκη. Η de novo ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης σε ασθενή με ιστορικό χαμηλού κινδύνου ουροθηλιακού καρκινώματος. *Επιστημονικά Χρονικά* 2022; 27(2): 339-344

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης είναι μια ασυνήθιστη κακοήθεια (αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 2% των όγκων της κύστης) που μπορεί να εμφανιστεί στην ουροδόχο κύστη είτε πρωτοπαθώς καθώς και δευτερογενώς από άλλα όργανα. Αν και το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα της κύστης προέρχεται από το ουροθήλιο παρουσιάζει καθαρό αδενικό φαινότυπο. Εμφανίζεται

συνηθέστερα σε άνδρες έκτης και έβδομης δεκαετίας [1]. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η αιματουρία, αλλά σε ορισμένους ασθενείς εμφανίζεται με συμπτώματα ερεθισμού της ουροδόχου κύστης και σπάνια, βλεννουρία. Το νεόπλασμα αυτό αναπτύσσεται κατά κανόνα σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεοπλασίας της κύστης. Η de novo ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης σε

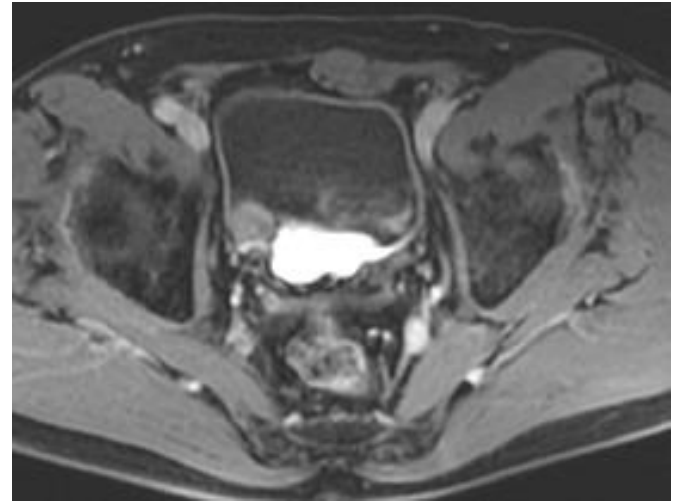


Εικόνα 1. Εντόπωμα του όγκου (MRI).

ασθενή με προηγούμενο ιστορικό χαμηλού κινδύνου ουροθηλιακού καρκινώματος είναι εξαιρετικά σπάνια [2]. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζουμε ένα τέτοιο περιστατικό και ανασκοπούμε την βιβλιογραφία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 76 ετών, αγρότης εμφανίζει ήπια διαλείπουσα ανώδυνη αιματουρία. Στο ιστορικό του περιλαμβάνεται χαμηλού κινδύνου επιφανειακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης δις εμφανισθέν και εξαιρεθέν. Και οι δυο περιπτώσεις (2009 και 2018) αφορούσαν σε μικρού μεγέθους (έως 0,5cc) ουροθηλιακό καρκίνωμα κλινικού σταδίου έως T1 και ιστολογικού βαθμού Grade II. Κατά την κυστεοσκόπηση βρέθηκε μονήρες μόρφωμα μεγέθους 1,8cc εν μέρει θηλώδες και εν μέρει συμπαγές πίσω από το δεξιό ουρητηρικό στόμιο σε επαφή με το πλαγιο-οπίσθιο τοίχωμα. Ο απεικονιστικός έλεγχος: CT οπίσθιου περιτοναίου και θώρακα, MRI άνω και κάτω κοιλιάς (Εικόνες 1,2) και ολόσωμο Scan οστών, επιβεβαίωσε την

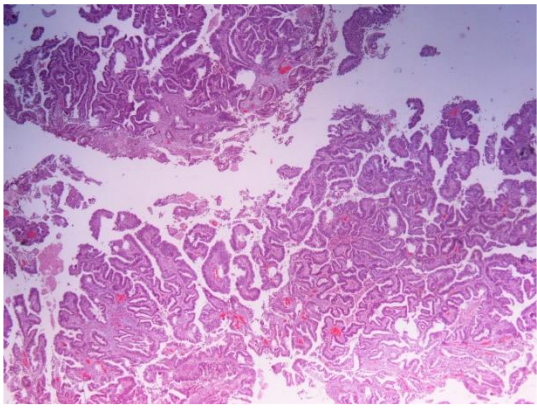
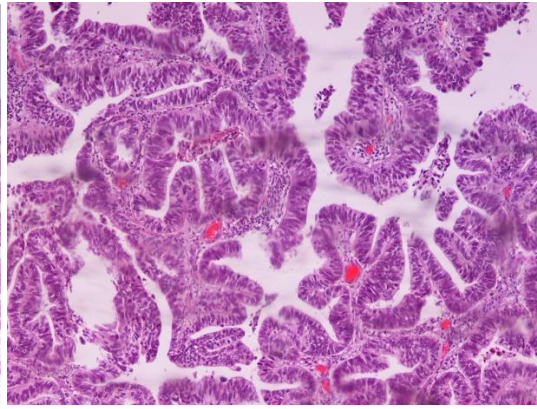
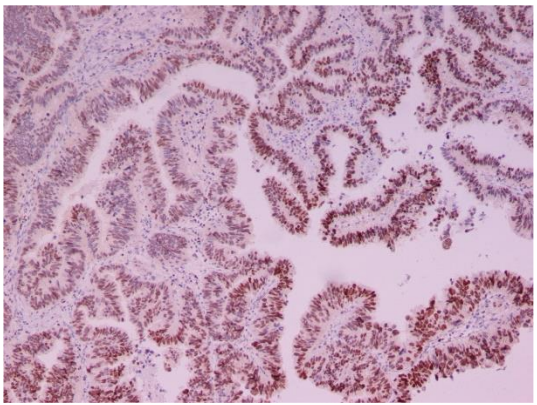
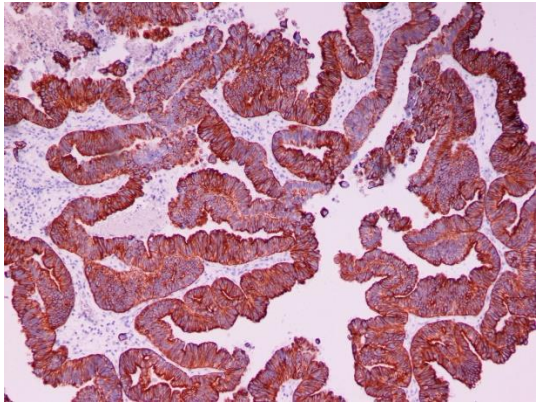
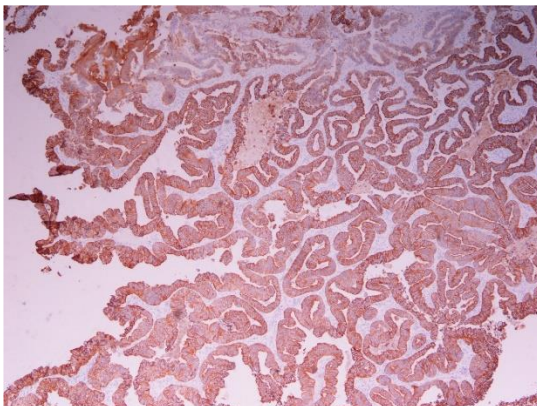
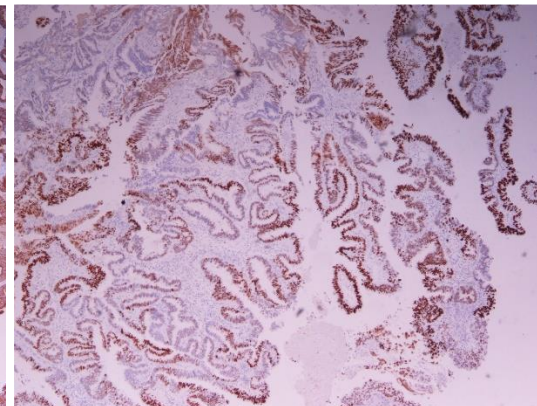


Εικόνα 2. Σκιαστική ενίσχυση του όγκου (MRI).

διάγνωση αλλά δεν ανέδειξε εξωκυστική επέκταση, ούτε λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Διενεργήθηκε διουρηθρική εκτομή. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε πρωτοπαθές εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης επεκτεινόμενο διηθητικά στο υποκείμενο χόριο και εστιακά σε τμήματα του μυϊκού χιτώνα (Εικόνες 3-9). Ο ασθενής δεν δέχτηκε να υποβληθεί σε ριζική κυστεκτομή και προγραμματίστηκε για εξωτερική ακτινοβολία. Στο follow up βρέθηκε ελεύθερος νόσου.

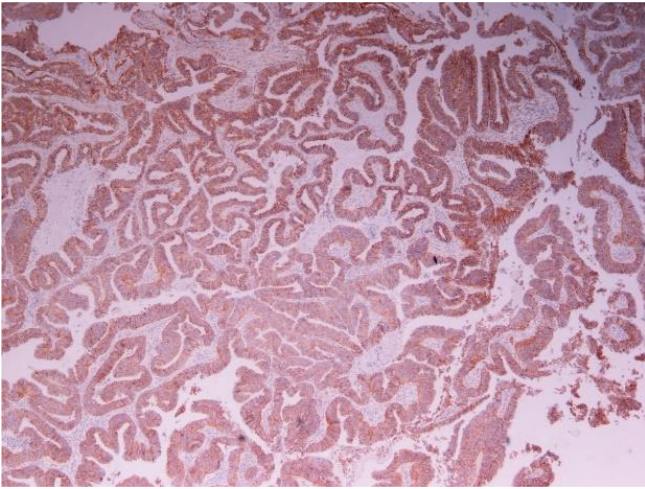
ΣΧΟΛΙΟ

Η παθογένεση του αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Κανένας από τους παράγοντες κινδύνου που έχουν περιγραφεί (εκτροφία της ουροδόχου κύστης, σχιστοσωμίαση, χρόνιας ερεθισμός, απόφραξη, κυστεοκήλη) δεν είναι παρόν στο περιστατικό αυτό. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται

**Εικόνα 3.** Χρώση Η-Ε (x2)**Εικόνα 4.** Χρώση Η-Ε (x10)**Εικόνα 5.** Gata-3**Εικόνα 6.** CK7**Εικόνα 7.** CK20**Εικόνα 8.** CD (X2)

συνήθως στο τρίγωνο και στο οπίσθιο τοίχωμα αλλά μπορεί να βρεθούν οπουδήποτε στην ουροδόχο κύστη. Κατά κύριο λόγο, παρουσιάζονται ως μονήρης βλάβη, σε αντίθεση με τα ουροθηλιακά καρκινώματα, τα οποία τείνουν να είναι πολυεστιακά [3]. Οι

όγκοι αυτοί μπορεί να έχουν θηλώδη, συμπαγή ή ελκώδη μορφή. Κατά την διατομή, η επιφάνειά τους μπορεί να είναι ζελατινώδης λόγω της άφθονης παραγωγής βλεννας. Ιστολογικά, το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης εμφανίζει ποικιλία στον



Εικόνα 9. β-catenin.

τρόπο ανάπτυξης και για τον λόγο αυτό διακρίνονται πέντε τύποι: (α) εντερικός, (β) βλενώδης, (γ) εν είδη σφραγιστήρος δακτυλίου, (δ) απροσδιόριστος, ε) μικτός. Το εντερικό πρότυπο ανάπτυξης ονομάζεται έτσι γιατί μοιάζει με το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και συνίσταται από αδένες εντερικού τύπου αποτελούμενους από ψευδοπολύστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο τα κύτταρα του οποίου εμφανίζουν πυρηνική ατυπία [3]. Η διαφορική διάγνωση του πρωτοπαθούς αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνει κυρίως τα δευτεροπαθή αδενοκαρκινώματα της ουροδόχου κύστης -που είναι πολύ συχνότερα και συνήθως προέρχονται από το παχύ έντερο, τον προστάτη, το ενδομήτριο, τον τράχηλο και άλλα όργανα και την μικροκυστική παραλλαγή του ουροθηλιακού καρκινώματος [4]. Το νεόπλασμα αυτό θεωρείται επιθετικό δεδομένου ότι κατά την στιγμή της διάγνωσης, η πλειοψηφία των ασθενών με πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα βρίσκεται με μυοδιηθητική νόσο και το ένα τρίτο βρίσκεται με λεμφαδενικές μεταστάσεις [5,6,7]. Ωστόσο στις περιπτώσεις εντοπισμένης νόσου η

ανταπόκριση στην θεραπεία με BCG είναι συγκρίσιμη με εκείνη του κοινού ουροθηλιακού καρκινώματος [3]. Αν και το αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης αντιμετωπίζεται συνήθως με ριζική κυστεκτομή και πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό, η εξωτερική ακτινοβολία σε ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργική θεραπεία φαίνεται πως παρέχει συγκρίσιμα αποτελέσματα [3,8]. Από την άλλη πλευρά, η ανταπόκριση στην ΧΜΘ είναι μικρή ενώ, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση τη σισπλατίνη (πχ. MVAC) που χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά για το ουροθηλιακό καρκίνωμα φαίνεται να έχουν μικρή επίδραση στο αδενοκαρκίνωμα [3,9]. Σήμερα, η συμπεριφορά του νεοπλασματος αυτού παραμένει ασαφής λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με αυτή τη σπάνια νόσο. Η ασάφεια πιθανώς να οφείλεται και στο γεγονός ότι ορισμένα αδενοκαρκινώματα του προσθίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστης εκλαμβάνονται ως αδενοκαρκινώματα του ουραχού ή ακόμα μπορεί να οφείλεται και σε σύγχυση με δευτεροπαθή αδενοκαρκινώματα προερχόμενα από το έντερο [10,11]. Αξιοσημείωτα, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι μετά την προσαρμογή των δεδομένων ανάλογα με το στάδιο και τον ιστολογικό βαθμό των όγκων, η πενταετής επιβίωση είναι παρόμοια μεταξύ ουροθηλιακού καρκίνου και αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης [5].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το αδενοκαρκίνωμα ουροδόχου κύστης αναπτύσσεται κατά κανόνα σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεοπλασίας της κύστης και συχνά σε έδαφος συγκεκριμένων προδιαθεσικών παραγόντων. Η επικρατούσα αντίληψη ότι το νεόπλασμα αυτό έχει πτωχότερη πρόγνωση από το ουροθηλιακό καρκίνωμα είναι πιθανό να οφείλεται στη συχνή παρουσία προχωρημένης νόσου την

στιγμή της διάγνωσης. Η de novo ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου κύστης σε ασθενή με προηγούμενο ιστορικό χαμηλού κινδύνου ουροθηλιακού καρκινώματος ενδεχομένως υποστηρίζει μια ισοδύναμη συμπεριφορά των δυο τύπων. Κατά τα φαινόμενα η συντηρητική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε περιστατικά όπως αυτό που παρουσιάζουμε στο οποίο η διήθηση του μυϊκού τοιχώματος ήταν εστιακή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mai KT, Ford JC, Morash C, Gerridzen R. Primary and secondary prostatic adenocarcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 2001;32(4):434-40.
2. Zaghoul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghoul AS, Sedira MA and Khalil E. Longterm results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol.* 2006;24:13-20.
3. Dadhania V, Czerniak B, Guo CC. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Clin Exp Urol.* 2015;3(2):51-63
4. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J and Yang XJ. Immunohistochemical Distinction Between Primary Adenocarcinoma of the Bladder and Secondary Colorectal Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1380-1387.
5. Rogers CG, Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Lotan Y, Gupta A, et al. Clinical Outcomes Following Radical Cystectomy for Primary Nontransitional Cell Carcinoma of the Bladder Compared to Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *J Urol.* 2006; 175: 2048-2053.
6. Lughezzani G, Sun M, Jeldres C, Alasker A, Budaus L, Shariat SF, Latour M, et al. Adenocarcinoma versus urothelial carcinoma of the urinary bladder: comparison between pathologic stage at radical cystectomy and cancer-specific mortality. *Urology* 2010;75:376-381.
7. Gilligan T, Dreicer R. The atypical urothelial cancer patient: management of bladder cancers of non-transitional cell histology and cancers of the ureters and renal pelvis. *Semin Oncol.* 2007;34:145-153.
8. Kosiba M, Stolzenbach LF, Collà Ruvolo C, Nocera L, Mansour M, Tian Z, et al. Contemporary Trends and Efficacy of Pelvic Lymph Node Dissection at Radical Cystectomy for Urothelial and Variant Histology Carcinoma of the Urinary Bladder. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(2):195.e1-195.e8.
9. Porten SP, Willis D, Kamat AM. Variant histology: role in management and prognosis of non-muscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol.* 2014;24:517-523.

10. Zhou YW, Long YX, Song K, Liang LB, Cheng K, Chen Y, Liu JY. Anterior wall adenocarcinoma of bladder with similar clinicopathological and prognostic characteristics as common bladder carcinomas should not be treated as or classified into urachal adenocarcinomas. *Cancer Med.* 2021;10(16):5415-5428.
11. Nambiyar K, Mitra S, Das A, Bal A. Adenocarcinoma of the colon and urinary bladder: A fortuitous or an embryological phenomenon? *Indian J Pathol Microbiol.* 2021;64(1):132-135.

CASE REPORT

Development of de novo bladder adenocarcinoma in a patient with a history of low-risk urothelial carcinoma

K. Stamatiou¹, K Manoloudaki²

¹ Department of Urology and ² Department of Pathology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Bladder adenocarcinoma is an unusual malignancy (accounting for less than 2% of bladder tumors) that can occur in the bladder either primary or secondary to other organs. Although the primary adenocarcinoma of the bladder originates from the urothelium, it presents a clear glandular phenotype. It is most common in men in the sixth and seventh decades. The most common symptom is hematuria, but in some patients, it presents with symptoms of bladder irritation. Its natural history remains uncertain however it is considered to exhibit aggressive behaviour. It usually develops secondary to chronic bladder irritation in people without a previous history of bladder cancer. De novo development of bladder adenocarcinoma in a patient with a history of low-risk urothelial carcinoma is extremely rare. In this article we present such a case and we review the current literature.

Keywords: Bladder adenocarcinoma, Biologic behaviour, Treatment

K. Stamatiou, K Manoloudaki. Development of de novo bladder adenocarcinoma in a patient with a history of low-risk urothelial carcinoma. *Scientific Chronicles* 2022; 27(2): 339-344
