

RARITNÍ HISTOLOGICKÝ NÁLEZ MALIGNÍHO TUMORU VYCHÁZEJÍCÍHO Z LOŽISKA ENDOMETRIÓZY LEDVINY

RARE HISTOLOGICAL FINDING OF A MALIGNANT TUMOR ARISING
FROM RENAL ENDOMETRIOSIS

Katarína Otavová¹, Roman Zachoval^{1,2}, Jaroslav Jarabák¹, Hana Melínová³, Blanka Rosová⁴,
Ondrej Hes⁵

¹Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

²Univerzita Karlova, 1. lékařská a 3. lékařská fakulta, Praha

³Radiodiagnostické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

⁴Oddělení patologie a národní referenční laboratoř TSE-CJN, Thomayerova nemocnice, Praha

⁵Fakultní Nemocnice v Plzni a Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni,
Šiklův Ústav Patologie, Plzeň

Došlo: 25. 8. 2016

Přijato: 15. 10. 2016

Kontaktní adresa:

MUDr. Katarína Otavová
Urologické oddělení,
Thomayerova nemocnice
Václavská 800, 140 59 Praha 4 Krč
katarina.vicenova@ftn.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Otavová K, Zachoval R, Jarabák J, Melínová H, Rosová B, Hes O. Raritní histologický nálezní maligního tumoru vycházejícího z ložiska endometriózy ledviny.

Endometrióza postihující ledvinu je sama o sobě raritním onemocněním, její maligní transformace ještě raritnější. Zde prezentujeme extrémně vzácný případ nálezu smíšeného mezenchymálně epiteliálního tumoru – Mülleriankého karcinosarkomu, vycházejícího z ložiska endometriózy v ledvině.

KLÍČOVÁ SLOVA

Extragenitální endometrióza, maligní transformace, Müllerianský karcinosarkom, tumor ledviny.

SUMMARY

Otavová K, Zachoval R, Jarabák J, Melínová H, Rosová B, Hes O. Rare histological finding of a malignant tumor arising from renal endometriosis.

Renal endometriosis is a very rare disease. Its malignant transformation is even rarer. We present an extremely uncommon case of a mixed mesenchymal and epithelial tumor – Müllerian

carcinosarcoma arising from an endometriosis of a kidney.

KEY WORDS

Extragenadal endometriosis, malignant transformation, Müllerian carcinosarcoma, kidney tumor.

.....

ÚVOD

Endometrióza je benigní estrogen-dependentní progresivní onemocnění postihující ženy v reprodukčním věku. Je definovaná jako přítomnost funkčních endometriálních žláz a stromatu mimo jejich obvyklou lokalizaci. 1–5 % postihuje močový trakt (1, 2). Její maligní transformace je extrémně vzácná (3, 4, 5, 6). Prezентujeme případ šedesátileté pacientky v postmenopauzálním období, u které se vyvinul Müllerianý carcinosarkom v ložisku endometriózy lokalizované v levé ledvině.

KAZUISTIKA

Pět let před stanovením diagnózy byla u 60leté pacientky náhodně při vyšetření magnetickou rezonancí (MR) břicha nalezená cysta levé ledviny v rámci diagnostiky lumbalgii a bolestí břicha způsobených vertebrogenními obtížemi. Vyšetřující praktický lékař odeslal pacientku do péče ambulantního urologa, který v rámci vstupního vyšetření provedl ultrasonografické vyšetření ledvin, které korelovalo s nálezem na MR. Cysta byla popsána jako simplexní, hladkých okrajů s anechogenním obsahem asi 300 ml. Ultrasonografická vyšetření ledvin se dále prováděla v šestiměsíčních intervalech a vykazovala stacionární stav.

Po třech letech sledování se pacientka dostavila k praktickému lékaři pro nechutenství, progresivní hubnutí a polakisurii. V rámci celkového vyšetření byla provedena základní laboratorní vyšetření krve a kompletní vyšetření moči, která byla s negativním nálezem, a urologické vyšetření. Při ultrasonografickém vyšetření ledviny byla zjištěna progresse objemu cysty z 300 ml na 700 ml, přítomnost sept



Obr. 1. CT vyšetření: cystický útvar v horním pólu ledviny – kraniální část

Fig. 1. CT: axial section at the level of cystic formation in the upper pole of kidney – cranial part

a kalcifikací ve stěně cysty. Následně indikované CT vyšetření břicha a malé pánve zjistilo septovanou cystu s kalcifikacemi ve stěně klasifikovanou jako Bosniak 3 a retroperitoneální lymfadenopatii (obrázky 1, 2).

Pacientka byla na základě CT závěru indikovaná k operační revizi. Peroperačně byl odeslán vzorek cysty k histologickému vyšetření, při kterém byl zjištěn suspektní uroteliální karcinom a na základě tohoto nálezu byla provedena levostranná nefroureterektomie a lymfadenektomie levého retroperitonea. Pakety uzlin byly odstraněny z paraaortálního prostoru z oblasti kraniálně od hilových cév až po zkržení močovodu s ilickými cévami kaudálně.

Při definitivním histologickém nálezu bylo zjištěno, že cysta byla vystlaná pravidelným urotelem, který přes dysplastický epitel navazoval na invazivní karcinosarkom infiltrující parenchym ledviny (obrázek 3). V některých úsecích byly součástí tumoru snopce hladké svaloviny, které přecházely v úseky

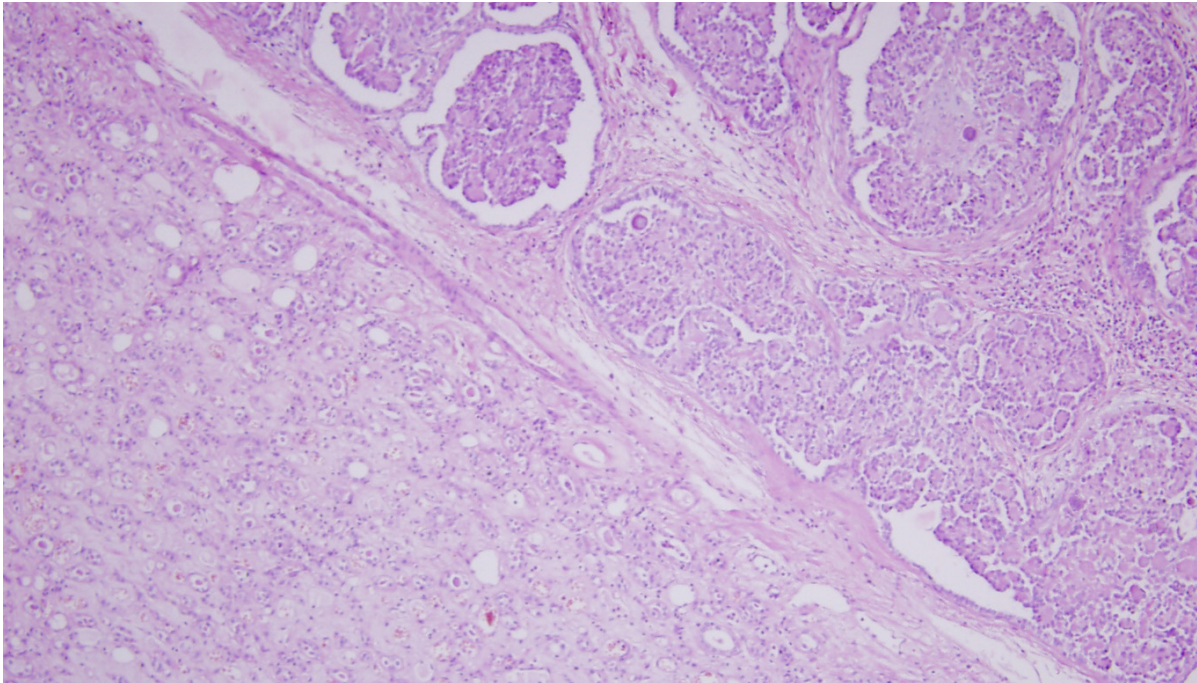
vzhledu endometria včetně endometriálních žlázek (obrázek 4). Nádor prostupovaly rozsáhlé úseky nekróz s početnými mikrokalcifikacemi. Lymfangiopatie v přilehlých tkáních byla masivní. Vlastní parenchym ledviny v okolí tumoru vykazoval známky chronické pyelonefritidy, ve vzdálenějších úsecích byl parenchym prakticky beze změn, ale i tam se nádor lymfogenně propagoval. Všechny dodané uzliny byly prostoupeny výše popsaným tumorem. Preparát byl odeslán ke druhému čtení na další dvě pracoviště, jedno v České republice a druhé v USA. Nález byl uzavřen jako high grade karcinom Müllerianského původu nejspíše Müllerianický karcinosarkom, který nepochybně vychází z endometriózy a infiltruje ledvinu a její okolní tkáň.

Pooperační průběh byl bez komplikací a pacientka byla po osmi dnech propuštěna do domácího ošetřování. V pooperačním průběhu bylo zaznamenáno stacionární zhoršení renálních funkcí, hodnota glomerulární filtrace dosahovala 0,90 ml/s/1,73m² a hodnota kreatininu 100 μmol/l.



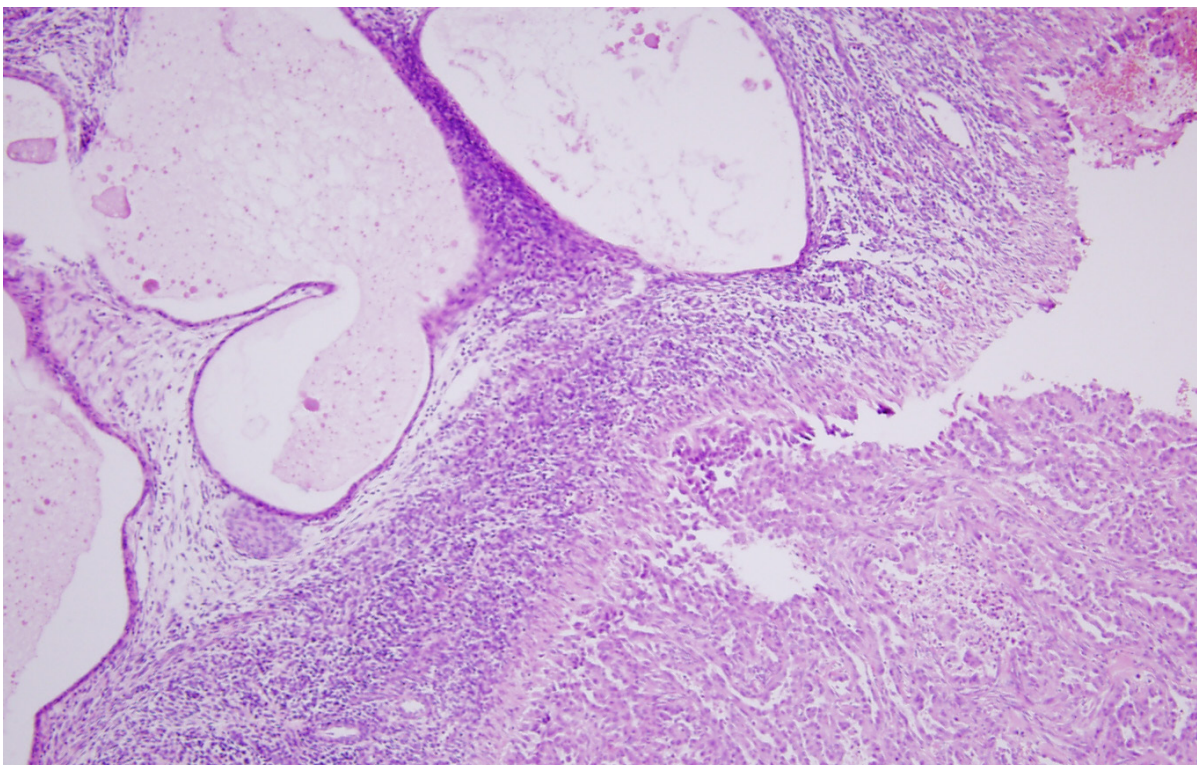
Obr. 2. CT vyšetření: cystický útvar ledviny se septy a kalcifikacemi ve stěně klasifikovaný jako cysta Bosniak 3 – kaudální část

Fig. 2. CT: axial section at the level of cystic formation of a kidney with septum and calcifications in cysts wall classified as Bosniak III – caudal part



Obr. 3. Histologické vyšetření preparátu tumoru ledviny: carcinosarkom v levé části obrázku, v pravém horním rohu parenchym ledviny s glomeruly, zvětšení 100x

Fig. 3. Histological specimen of kidney tumor – carcinosarcoma on the left part of the picture, on the right part renal parenchyma with glomeruli, ZOOM 100x



Obr. 4. Histologické vyšetření preparátu tumoru ledviny: ložisko endometriózy s endometriálními žlázkami, zvětšení 100x

Fig. 4. Histological specimen of kidney tumor – focus of endometriosis with endometrial glands on the left part of the picture, ZOOM 100x

Po stanovení definitivního histologického nálezu byla onkologickým týmem indikována adjuvantní onkologická léčba, která spočívala vzhledem ke zhoršení renálních funkcí v redukované dávce tří cyklů kombinované chemoterapie: paclitaxel + karboplatina (CBDCA AUC 5), kterou pacientka zvládla bez komplikací.

Po třech měsících od ukončení chemoterapie proveden restaging onemocnění. Vyšetření CT hrudníku, břicha a malé pánve prokázalo nález mediastinální a pravostranné hilové lymfadenopatie, lymfadenopatie v levé axile a retroperitoneální lymfadenopatie. Nedlouho poté pacientka zemřela na respirační selhání.

DISKUZE

Endometrióza všeobecně postihuje premenopauzální ženy. Velmi vzácně postihuje postmenopauzální ženy na hormonální estrogenní substituci nebo ženy s hormonálně aktivními tumory nadledvin s produkcí endogenních estrogenů (1, 2). Celkové postižení močového traktu tvoří 1–5 % všech případů endometriózy. Postihuje především močový měchýř a uretery v poměru 8:1. Její výskyt v ledvině je velmi sporadický a v literatuře lze naléznout ojedinělé kazuistiky (7, 8, 9, 10).

Klinický projev endometriózy ledviny je rozmanitý – od zcela němého (8) přes cyklické obtíže ve spojitosti s menstruací (11), syndrom chronické bolesti až po objemný subkapsulární hematom (7) v závislosti na lokalizaci endometriózy. Stanovení diagnózy těchto případů je pro nespecifické projevy velmi těžké. Vodítkem k diagnóze může být suspence na toto onemocnění při cyklických obtížích premenopauzálních žen. Z dostupných vyšetření jsou základem diagnostiky zobrazovací metody (ultrasonografie, CT, MR) a eventuálně i diagnostická laparoskopie s odběrem biopsie (12). Zásadním krokem bývá histologická verifikace nálezu zpravidla již při chirurgickém řešení komplikací. Terapie se odvíjí dle závažnosti a rozsahu onemocnění a spočívá v léčbě chirurgické nebo hormonální. Radikální chirurgická terapie dosahuje lepších výsledků (13).

V malém počtu případů je výskyt endometriózy spojen s maligní transformací cestou dysplazie a vzniku atypické endometriózy (3, 4, 6, 14). Nejvíce frekventovaně se v ložiscích endometriózy nacházejí endometriální karcinom, karcinom z vodojasných buněk a low-grade serózní karcinom. Všechny tyto tumory mají lepší prognózu než méně frekventované tumory jako Mülleríanský karcinosarkom, endometroidní stromální sarkom a seromucinózní border-line tumory, které se vyznačují velmi agresivním klinickým průběhem a špatnou prognózou (15).

Stran diagnostiky malignity kromě morfologického a histologického nálezu je důležité prokázat i jeho původ v endometrióze. Atypická endometrióza a na endometrium vázané neoplazie sdílejí genomové alterace jako např. PTEN mutace, ARI D1A mutace, CTNNB1 (beta catenin), KRAS a PIK3CA mutace (15).

Imunohistochemická analýza vzorků nádorů vycházejících z endometriózy ukazuje pozitivitu cytokeratinu 7 a negativitu cytokeratinu 20. Z variabilních markerů se vyskytují CA 125, CA 19–9. Zatímco často chybí estrogenové a progesteronové receptory, HNF-1b bývá up-regulován (6, 15, 16, 17).

Mülleríanský karcinosarkom jako samostatná jednotka v extragenitální lokalizaci je extrémně vzácná (18, 19). V jakékoli lokalizaci, ať už genitální nebo extragenitální, se vyznačuje vysokou agresivitou, rychlou progresí a špatnou prognózou. Adekvátní způsob terapie zůstává do dnešního dne nejistý. Výsledky léčby se za posledních třicet let nezlepšily ani přes pokroky v adjuvantní onkologické terapii. Primární volbou léčby zůstává chirurgická resekce, ale vysoký výskyt metastáz a relapsů vyžaduje adjuvantní terapii. Signifikantní rozdíl v jednotlivých přístupech je dobře patrný ve specifickém přežití, které je pro kombinaci radioterapie a chemoterapie 31 měsíců, pro samotnou radioterapii 15 a chemoterapii 14 měsíců. Sekvenovaně podávaná terapie snižuje výskyt toxických nežádoucích účinků a zároveň snižuje mortalitu o 50–80 %. Výsledky léčby u pokročilých nádorů jsou však stejně špatné u obou metod adjuvance a nepřináší žádný benefit v celkovém přežití (20).

ZÁVĚR

Mülleriánský karcinosarkom ledviny pocházející z ložiska endometriózy je extrémně vzácné maligní onemocnění. Na maligní transforma-

ci endometriózy je při klinické a histologické diferenciální diagnostice nutné myslet při výskytu endometriózy v jakékoli lokalizaci, především u žen v postmenopauzálním věku.

LITERATURA

1. Antonelli A, Simeone C. Update on Urinary tract Endometriosis. *European Urological Review*. 2008; 3(1): 113–114.
2. Noel JC, Anaf V. Ureteral Müllerian carcinosarcoma (mixed Müllerian tumor) associated with endometriosis occurring in patient with concentrated soy isoflavones supplementation. *Arch Gynecol Obstet*. 2006 Oct; 274(6): 389–392.
3. Condi-Pafiti A, Spanidou-Carvouni H, Papadias K, et al. Malignant neoplasms arising in endometriosis: clinicopathological study of 14 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004; 31(4): 302–304.
4. Stern RC, Dash R, Bentley RC, et al. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol*. 2001 Apr; 20(2): 133–139.
5. Clement PB, Scully RE. Extrauterine mesodermal (Müllerians) adenosarcoma: a clinicopathologic analysis of five cases. *Am J Clin Pathol*. 1978 Mar; 69(3): 275–283.
6. Gadduci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jun 6: 1–6.
7. Maccagnano C, Freschi M, Ghezzi M, et al. Kidney endometriosis. *Minerva Urol Nefrol* 2013 Jun; 65(2): 157–159.
8. Dirim A, Celikkaya S, Aygun C, et al. Renal endometriosis presenting with a giant subcapsular hematoma. *Fertil Steril*. 2009 Jul; 92(1): 391.
9. Dutta P, Bhat MH, Bhansali A, Kumar V. A young woman with endometriosis of kidney. *Saudi Med J*. 2006 Feb; 27(2): 244–246.
10. Rousselot F, Liard-Meillon ME. Renal endometriosis. Report of a case. *Prog. Urol* 1996 Dec; 6(6): 936–939.
11. Razzaghi MR, Rahjoo T, Golshan A. Endometriosis with pure urinary symptoms. *Urolol. J*. 2009; 6: 132–134.
12. Válek V, Mechl M. Diferenciální diagnostika cystických lézí ledvin. *Urol. listy* 4(2).
13. Pal DK. Urinary tract endometriosis. *Indian J. Surg*. 2004 Jan/Feb; 66(1): 41–43.
14. Guo DH, Pang SJ, Shen Y. Atypical endometriosis: a clinicopathologic study of 163 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2008 Nov; 43(11): 831–834.
15. Schmidt D, Ulrich U. Endometriosis-related ovarian tumors. *Pathologe* 2014 Jul; 35(4): 348–354.
16. Gallardo A, Prat J. Müllerian adenosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb; 33(2): 278–288.
17. Tanaka K, Kobayashi Y, Shibuya H, et al. Primary retroperitoneal Müllerian adenocarcinoma arising from endometriosis. *J Obstet Gynecol Res*. 2014 Jun; 40(6): 1823–1827.
18. Huang GS, Arend RC, Sakaris A, et al. Extragenital adenosarcoma: a case report, review of literature, and management discussion. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec; 115(3): 472–475.
19. Clarke BA, Mulligan AM, Irving JA, et al. Müllerian adenosarcomas with unusual growth patterns: staggering issues. *Int. J. Gynecol Pathol*. 2011 Jul; 30(4): 340–347.
20. Kathan R, Senger JL. Uterine Carcinosarcomas (Malignant Mixed Müllerian Tumors): A review with special emphases in management. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 470795.