

SOLITÁRNÍ KOSTNÍ METASTÁZA V PALCI RUKY JAKO PRIMOMANIFESTACE BILATERÁLNÍHO SVĚTLOBUNĚČNÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU pT1a U PACIENTA SE SPORADICKOU TRIPLICITOU UROLOGICKÝCH MALIGNIT

A solitary skeletal metastasis in the thumb of a silent bilateral clear cell renal cell carcinoma pT1a in a patient with a sporadic uro-oncological triplicity

Jan Novák¹, Lukáš Fišer¹, Robert Jůzek², Jan Lesenský², Jan Pertlíček³,
Zuzana Špůrková⁴, Petra Beroušková⁵, Lubomír Hyršl¹

¹Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a. s., Kladno

²Ortopedická klinika, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

³Chirurgické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a. s., Kladno

⁴Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵Patologicko-anatomické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a. s., Kladno

Došlo: 11. 9. 2017

Přijato: 13. 11. 2017

Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Novák

Urologické oddělení,

Oblastní nemocnice Kladno, a. s.

Vančurova 1 548, 272 59 Kladno

email: honza.novak11@gmail.com

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Novák J, Fišer L, Jůzek R, Lesenský J, Pertlíček J, Špůrková Z, Beroušková P, Hyršl L. Solitární kostní metastáza v palci ruky jako primomanifestace bilaterálního světlobuněčného renálního karcinomu pT1a u pacienta se sporadickou triplicitou urologických malignit.

V následující kazuistice prezentujeme dvaasedmdesátiletého pacienta s bohatou urologickou anamnézou (adenokarcinom prostaty po RAPE s aktuálně stoupající hladinou PSA a uroteliální karcinom měchýře pT_a low grade s jednou recidivou), jemuž byla při rekonstrukčním výkonu zjištěna kostní metastáza světlobuněčného renálního karcinomu v palci levé ruky. Opakovaná CT vyšetření prokázala celkem dvě drobná ložiska v obou

ledvinách bez progresu velikosti v čase. Resekce dolního pólu pravé ledviny a nefroureterektomie vlevo ve dvou dobách prokázaly bilaterální světlobuněčný renální karcinom pT1a. Vyšetření cíleným sekvenačním panelem CZEANCA obsahujícím 219 genů neprokázalo žádnou signifikantní mutaci svědčící pro hereditární příčinu vzniku triplicity urologických malignit.

KLÍČOVÁ SLOVA

Solitární kostní metastáza, bilaterální karcinom ledviny, světlobuněčný renální karcinom pT1a, triplicity urologických malignit.

SUMMARY

Novák J, Fišer L, Jůzek R, Lesenský J, Pertlíček J, Špůrková Z, Beroušková P, Hyršl L. A solitary skeletal metastasis in the thumb of a silent bilateral clear cell renal cell carcinoma pT1a in a patient with a sporadic uro-oncological triplicity.

We present a case report of a 72-year old male with a long urological history (prostate adenocarcinoma after radical prostatectomy with rising PSA level and urothelial carcinoma pTa low grade with one recurrence) who underwent reconstructive surgery for a left thumb metastasis of a clear cell renal cell carcinoma. Repeated CT scans showed two tiny lesions in both kidneys during follow-up. Nephron-sparing surgery of the right kidney and left-sided nephroureterectomy in two sessions proved a bilateral clear cell renal cell carcinoma pT1a. The patient underwent genetic analysis by the sequence capture panel CZEANCA targeting 219 susceptibility genes to reveal a highly presumable hereditary cancer syndrome, but no significant mutation was found.

KEY WORDS

Solitary skeletal metastasis, bilateral kidney cancer, clear cell renal cell carcinoma pT1a, uro-oncological triplicity.

.....

ÚVOD

Klasická triáda 'hmatná rezistence – hematurie – bolest v bedru' dříve často udávaná jako charakteristická při klinické diagnóze pokročilého tumoru ledviny se v dnešní době díky rozšířenosti zobrazovacích metod z nejrůznějších indikací stává méně častou, čímž se záchyt těchto nádorů posouvá do časných stádií. Stále však až 28 % světlobuněčných renálních karcinomů ledvin je diagnostikováno v době pokročilého onemocnění (T3-4, N+, M+) (1).

KAZUISTIKA

Dvaasedmdesátiletý pacient byl odeslán z pracoviště onkologické ortopedie, kde mu byla provedena operace kostního nádoru záprstní kosti palce levé ruky – histologicky se překvapivě jednalo o metastázu světlobuněčného renálního karcinomu.

Z pacientovy bohaté urologické anamnézy zmiřme:

- transuretrální resekci prostaty pro benigní hyperplázii prostaty (PSA není k dispozici, histologicky adenomyomatózní hyperplázie prostaty) před patnácti lety,
- radikální prostatektomii s pánevní lymfadenektomií před sedmi lety pro adenokarcinom prostaty pT2X pN0 cM0, GS 3+4, iPSA 20,1 nmol/ml (až čtvrtá biopsie prostaty při progredující elevaci PSA byla pozitivní) s následnou nutností dvou transuretrálních discizí striktury anastomózy (obě histologicky bez průkazu recidivy adenokarcinomu prostaty) – pro aktuální elevaci hladiny PSA 0,41 nmol/ml je v plánu iradiace prostatického lůžka,
- transuretrální resekci uroteliálního karcinomu močového měchýře pTa low grade před třemi lety s jednou recidivou identické histologie po dvou letech dispenzarizace a
- recidivu renální koliky vlevo na podkladě nekontrastní ureterolitíazy (100% kyselina močová) s nutností zavedení JJ stentu vlevo (do té doby vždy spontánní odchod konkrémentů) a s následnou ureterorenoskopickou trypsí konkrémentu před jedním rokem.



Obr. 1. Rtg (vlevo) a MRI (vpravo): metastáza světlóbuněčného renálního karcinomu v záprstní kosti palce levé ruky

Fig. 1. X-ray (left) and MRI (right): the metastasis of a clear cell renal cell carcinoma in the left thumb

Z osobní anamnézy stojí za pozornost arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu na terapii perorálními antidiabetiky, cholecystektomie před více než třiceti lety a excize bazocelulárního karcinomu zad pT1 před dvěma roky. Sám pacient pracoval jako elektrikář, je nekuřák a jeho bratr (též nekuřák) zemřel na karcinom plic.

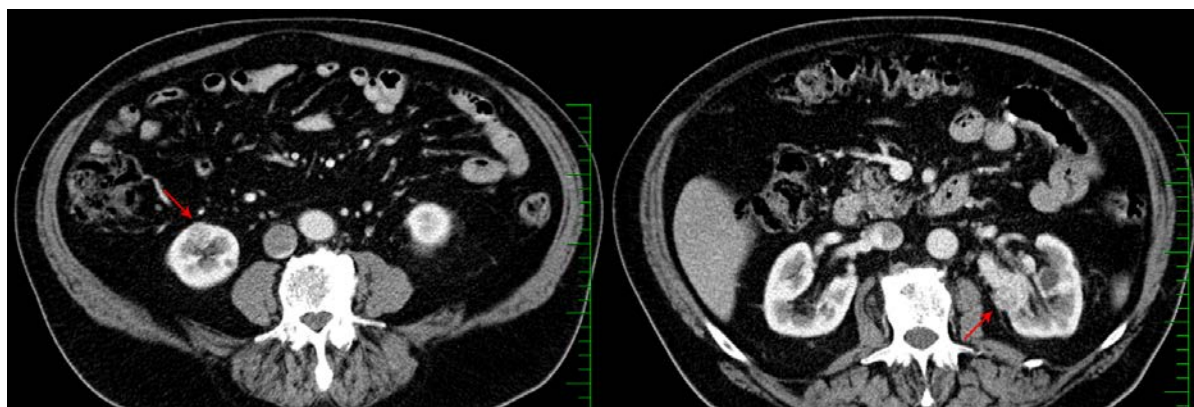
Zmíněný kostní nádor se projevoval zvětšením a ztvrdnutím palcového valu (pacient pozoroval cca jeden rok) a náhlou výraznou bolestivostí po minimálním úderu, pro kterou pacient vyhledal lékařské ošetření. Na rentgenovém snímku byla zjištěna prakticky úplná destrukce palcového metakarpu levé ruky kostním nádorem, což bylo potvrzeno i magnetickou rezonancí (obrázek 1). Na pracovišti onkologické ortopedie byla nejdříve provedena probatorní excize nádoru s histologickým průkazem zmíněné metastázy světlóbuněčného renálního karcinomu. Pacient podstoupil radikální exstirpaci tumoru vel. 60×65×50 mm s náhradou cementovým spacerem, po třech měsících však musela být provedena reoperace pro chronický infekt rány a její intermitentní fistulaci, histologicky již bez průkazu malignity (obrázek 2). Původně zvažovaná iradiace operačního pole nebyla pro možné zhoršení již tak komplikovaného hojení provedena.

Pacientovi byla doplněna scintigrafie skeletu bez průkazu dalších metastatických kostních ložisek a také kontrastní CT hrudníku, břicha a malé pánve, kde bylo zjištěno v oblasti dolního pólu pravé ledviny suspektní ložisko vel. 17×15×15 mm (nativní



Obr. 2. Rtg: rekonstrukce záprstní kosti palce levé ruky cementovým spacerem s třemi Kirschnerovými dráty (jeden rok po reoperaci)

Fig. 2. X-ray of the reconstructed metacarpal bone of the left thumb with a cement spacer and three Kirschner wires (one year after reoperation)



Obr. 3. CT, transverzální řez, arteriální fáze: bilaterální světlouněčný renální karcinom pT1a (červené šipky)
Fig. 3. CT scan, axial section, arterial phase: bilateral clear cell renal cell carcinoma pT1a (red arrows)

denzity 30 HU, postkontrastně se sytí na 100 HU) a dále v zadním labiu levé ledviny suspektní ložisko vel. 25×22×18 mm (nativní denzity 40 HU, postkontrastně se sytí na 90 HU) vtlačující se do centrálního sinu při známých bilaterálních intrasinusálních cystách, vlevo byla také popsána sytící se zesílená stěna páničky a nerovné kontury močového (obrázek 3). V plicních křídlech bylo popsáno několik drobných subpleurálních lézí vel. do 6 mm benigního vzhledu. Přítomnost mediastinální ani retroperitoneální lymfadenopatie nebyla zjištěna.

Vzhledem k nejednoznačnosti nálezu na ledvinách bylo provedeno časné kontrolní CT s odstupem tří měsíců, avšak bez průkazu progresu velikosti obou zmíněných suspektních ložisek. PET/CT neprokázalo výskyt ložiska s hypermetabolizmem glukózy.

Pacientovi byla provedena cystoskopie s vyloučením recidivy tumoru močového měchýře a ureterorenoskopie vlevo bez jasně patrného tumoru v páničce s výplachovou cytologií, která byla posléze zhodnocena jako PAP III.

Kontrolní CT s šestiměsíčním odstupem od posledního CT vyšetření (pacient preferoval vyčkat s operací) opět neprokázalo progresu velikosti zmíněných ložisek, scintigrafie skeletu byla opět bez průkazu metastáz. Na základě dosavadních vyšetření byla provedena otevřená radikální resekce suspektního ložiska dolního pólu pravé ledviny, histologicky byl zjištěn dobře diferencovaný světlouněčný renální karcinom pT1a. Scintigraficky byl i po resekci pravé ledviny vyrovnaný poměr funkcí pravé a levé ledviny (55:45). Vzhledem k dobré funkci pravé ledviny, centrálnímu uložení suspektního ložiska v oblasti hilu

znemožňujícímu zachovný výkon, anamnéze uroteliálního karcinomu močového měchýře a suspektnímu CT nálezu v dutém systému levé ledviny, kdy nebylo možné jednoznačně vyloučit uroteliální karcinom páničky, byla s pětíměsíčním odstupem po prvním výkonu provedena levostranná otevřená nefroureterektomie, histologicky se však jednalo o středně diferencovaný světlouněčný renální karcinom pT1a.

Pro výskyt onkologické triplicity, respektive kvadruplicity bereme-li v potaz i bazocelulární karcinom, byl pacient vyšetřen cíleným sekvenčním panelem CZEKANCA obsahujícím 219 genů (2), přičemž nebyla prokázána žádná signifikantní mutace svědčící pro hereditární příčinu vzniku maligních onemocnění.

Na kontrolním CT hrudníku, břicha a malé pánve s šestiměsíčním odstupem po levostranné nefroureterektomii byla nově popsána progresu počtu a velikosti do té doby benigně vypadajících pleurálních uzlíků, čímž byla vyslovena suspekce na jejich metastatický původ. Byla provedena časná videotorakoskopická biopsie ložisek s průkazem metastázy světlouněčného renálního karcinomu, na základě čehož byl pacient odeslán do komplexního onkologického centra k zahájení cílené léčby metastatického karcinomu ledviny.

DISKUZE

Jak bylo zmíněno v úvodu, i přes rozšířenost zobrazovacích metod a s ní související stoupající tendenci zachytu tumorů ledvin v časných stádiích je

28 % světlobuněčných (17,6 % papilárních a 16,9 % chromofóbních) renálních karcinomů diagnostikováno ve stadiu III a IV (T3-4, N+, M+) – vzhledem k 80-90 % zastoupení světlobuněčného renálního karcinomu v rámci karcinomů ledvin se většina publikovaných dat a doporučených postupů týká právě této nozologické entity (1).

Světlobuněčný renální karcinom metastazuje, a to nezdědka i více než deset let po radikální léčbě primárního tumoru, nejčastěji do lymfatických uzlin, plic, jater, nadledvin, mozku (nádory ledvin jsou po nádorech plic a prsu třetím nejčastějším zdrojem mozkových metastáz) (3) a kostí, ale postižen může být prakticky kterýkoli orgán – z vzácných lokalit uvedme např. slinivku břišní (4), močový měchýř (5), dásně (6) či štítnou žlázu (7).

Je-li histopatologicky prokázána extrarenální přítomnost světlobuněčného karcinomu, je nutné pátrat po možném primárním tumoru v ledvinách, kde je také nejčastěji prokázán. Světlobuněčný karcinom může však vzácně vzniknout primárně extrarenálně – v literatuře je popsáno více takových případů, např. primární světlobuněčný renální karcinom mezenchymálního embryonálního zbytku imitující tumor nadledviny (8), primární světlobuněčný karcinom jazyka u pacientky sedm let po nefrektomii pro imunohistochemicky odlišný světlobuněčný renální karcinom (9), dále primární světlobuněčný adenokarcinom štítné žlázy vzniklý transformací původně folikulárního karcinomu (10) a konečně primární světlobuněčný karcinom plic s kostními metastázami (11) – v tomto případě je však nutné odlišovat od většinou benigního světlobuněčného „sugar“ tumoru pocházejícího z perivaskulárních epitelioidních buněk, jenž je blízké příbuzný např. s angiomyolipomem (12). Pro úplnost uvedme, že je možné se setkat i se světlobuněčným sarkomem měkkých tkání (dříve známý jako maligní melanom měkkých tkání) (13) a světlobuněčným sarkomem ledvin vyskytujícím se především u pediatrické populace (14).

Vzhledem k tomu, že v každé ledvině byl prokázán karcinom s rozdílným gradingem, považujeme námi popisovaný případ za pluricentrický výskyt a nikoli za synchronní metastázu v kontralaterální ledvině.

Riziko rozvoje synchronního i metachronního metastatického postižení u renálního karcinomu T1a je nízké, různými autory udáváno v rozmezí 1,1 % (15) až 8 % (16), přičemž je patrný růst rizika s velikostí tumoru (OR 1,25 na každý cm velikosti) (16), jako negativní prognostický faktor byl v jedné studii označen diabetes mellitus (15). Přítomnost von Hippelova-Lindauova syndromu není asociována se zvýšeným rizikem oproti běžné populaci (16).

Od prvního CT po levostrannou nefroureterektomii v pořadí druhého světlobuněčného renálního karcinomu s paradoxně méně příznivým gradingem uplynul více než jeden rok, přesto na žádném z vyšetření nebyla prokázána progresse velikosti ložisek ani rozvoj lymfadenopatie či dalších metastáz.

Malá ložiska (SRM – small renal masses) je možné u vybraných pacientů (vysoký věk, závažné komorbiditity) dle Doporučených postupů Evropské urologické společnosti sledovat (active surveillance) a aktivní léčba bude zahájena až s progresí jejich velikosti. Jelikož je však v rámci stagingu renálních karcinomů scintigrafie skeletu indikována pouze v případě klinické suspekce na přítomnost kostních metastáz (CT mozku také není v rutinním diagnostickém postupu) (1), může dojít k poddiagnostikování zmíněných lézí, neboť jsou mylně považovány za lokalizovaná onemocnění.

Urology a onkology často diskutovaná cytoredukční nefrektomie metastatického karcinomu ledviny je u většiny pacientů paliativním zákrokem pomáhajícím ulevit od lokálních příznaků (např. konzervativně neřešitelná makrohématurie). Byl však prokázán benefit v celkovém přežití u pacientů podstoupivších cytoredukční nefrektomii následovanou imunoterapií ve srovnání se samostatně aplikovanou imunoterapií (LE: 1a). Pro biologickou léčbu cílenými preparáty jsou k dispozici pouze retrospektivní studie, ale i v tomto případě je u pacientů s dobrým performance status pozorován benefit v celkovém přežití a možnost odložení zahájení systémové terapie po provedení cytoredukční nefrektomie s resekci solitárních metastáz (LE: 3) (1).

Ačkoli je renální karcinom radiorezistentní, je prokázán benefit paliativní radioterapie kostních či mozkových metastáz, a to i po jejich chirurgickém odstranění (17).

ZÁVĚR

I přes jasný posun v diagnostice k časnějším stádiím díky rozšíření zobrazovacích metod má stále až čtvrtina renálních karcinomů v době diagnózy přítomné vzdálené metastázy, přičemž s rostoucí velikostí primární léze riziko roste – v případě drobných tumorů T1a je riziko udáváno v rozmezí

1 až 8 %. Jedná-li se o kostní a mozkové metastázy, mohou tyto zůstat mnohdy nerozpoznány, neboť scintigrafie skeletu a CT mozku jsou dle platných Doporučených postupů Evropské urologické společnosti indikovány pouze při klinické suspekci na jejich přítomnost. Zmíněný metastatický potenciál vnáší otázku do protokolů active surveillance, která je možným postupem u vybraných pacientů.

LITERATURA

1. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. Arnhem: European Association of Urology; 2017.
2. Soukupová J, Zemánková P, Kleiblová P, Janatová M, Kleibl Z. CZE CANCA: CZEch CAncer paNel for Clinical Application – Design and Optimization of the Targeted Sequencing Panel for the Identification of Cancer Susceptibility in High-risk Individuals from the Czech Republic. *Klin Onkol.* 2016; 29(Suppl 1): S46–54.
3. Povýšil C, Šteiner I. Speciální patologie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén; 2007. 430 s.
4. Boussios S, Zerdes I, Batsi O, et al. Pancreatic resection for renal cell carcinoma metastasis: an exceptionally rare coexistence. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 27: 198–201.
5. Matsumoto K, Hayakawa N, Nakamura S, Oya M. Bladder metastasis from renal cell carcinoma: retrospective analysis of 65 reported cases. *Clin Exp Metastasis.* 2015; 32(2): 135–141.
6. Pastremoli A. Gingival metastasis, the first clinical sign of a silent kidney carcinoma. A case report. *Minerva Stomatol.* 1991; 40(12): 825–828.
7. Astl J, Bahannan AA, Dušková J, Novák Z, Vlcek P, Betka J. Solitary metastasis of clear renal cell carcinoma to thyroid gland: three reported cases with review of the literature. *Gulf J Oncolog.* 2017; 1(23): 67–71.
8. Hasan R, Kumar S, Monappa V, Ayachit A. Primary extra-renal clear cell renal cell carcinoma masquerading as an adrenal mass: A diagnostic challenge. *Urol Ann.* 2015; 7(4): 513–515.
9. Novák P, Németh I, Hamar S, et al. Clear cell adenocarcinoma of the tongue. Coincidence or distant metastasis? *Fogorv Sz.* 2009; 102(5): 183–186.
10. Zeman V, Trnka V. Clear-cell carcinoma of the thyroid gland. *Cesk Patol.* 1979; 15(2): 91–95.
11. Nissenbaum M, Kutz JE, Lister GD. Clear-cell carcinoma of the lung metastatic to the hamate: a case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1978; (134): 293–296.
12. Kim WJ, Kim SR, Choe YH, et al. Clear cell „sugar“ tumor of the lung: a well-enhanced mass with an early washout pattern on dynamic contrast-enhanced computed tomography. *J Korean Med Sci.* 2008; 23(6): 1121–1124.
13. Ozuguz P, Kocak M, Atasoy P, Vargel I, Cavusoglu T. Clear cell sarcoma. *Indian Dermatol Online J.* 2014; 5(4): 488–490.
14. Lal N, Singhai A. Clear cell sarcoma of kidney: a rare entity. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011; 32(3): 157–159.
15. Lee H, Lee JK, Kim K, et al. Risk of metastasis for T1a renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2016; 34(4): 553–559.
16. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *J Urol.* 2009; 182(1): 41–45.
17. Damber J-E, Peeker R. *Urologi. Studentlitteratur*; 2012. 549.