

PRIMITIVNÍ NEUROEKTODERMÁLNÍ TUMOR LEDVINY (PNET)

PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOUR OF THE KIDNEY

Tomáš Ůrge¹, Milan Hora¹, Ondřej Hes², Marie Votavová³, Jan Bulka⁴, Jiřĩ Ferda⁴, Eva Ferdov⁵, Tomáš Skalick⁶

¹Urologick klinika LF a FN, Plzeň

²Šiklův patologickoanatomick ústav LF a FN, Plzeň

³Onkologick a radioterapeutick oddělení LF a FN, Plzeň

⁴Radiodiagnostick klinika LF UK a FN, Plzeň

⁵Oddlení nukleární medicíny LF UK a FN, Plzeň

⁶Chirurgick klinika LF UK a FN, Plzeň

Dořlo: 12. 2. 2008.

Přijato: 18. 3. 2008.

Kontaktní adresa

MUDr. Tomáš Ůrge
Urologick klinika LF UK a FN
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: urget@fnplzen.cz

Práce byla podpořena projektem MSM 0021620819.

Souhrn

Ůrge T, Hora M, Hes O, Votavov M, Bulka J, Ferda J, Ferdov E, Skalick T. Primitivní neuroektodermální tumor ledviny (PNET)

Ůvod:

Primitivní neuroektodermální tumor (PNET) se vyskytuje hlavn jako nádor gastrointestinálního traktu. Vzniká z neuroektodermálních bunek. Je zařazen do skupiny tzv. malo-

buněčných (kulatobuněčných) nádorů. Primrn PNET ledviny je velmi vzcn nádor, vyskytujúci se spíše u mladřích nemocných průměrného věku 28 let (4–69 let). Byl označovn také jako extraskeletální Ewingův sarkom (ES), se kterm m shodn mnoh imunohistochemick a cytogenetick rysy. Terapie PNET se liř od renálního karcinomu, proto je nutn exaktn histopatologick diferenciální diagnóza pomocí imunohistochemických metod. Prezентujeme kazuistiku 42letho pacienta s PNET ledviny.

Kazuistika:

Pacient byl v prosinci 2004 vyřetřen pro makroskopickou hematurii s renálními kolikami vpravo. Na CT byl popsán 75 mm tumor pars intermedia pravé ledviny postkontrastn denzity 80HU. Byla provedena transperitoneln nefrektomie. Histologicky se jednalo o PNET stadia pT1bN0M0. Přes adjuvantní chemoterapii (5 sérií VIDE, 7 sérií VAC) dořlo k progresi onemocnění. V prosinci 2006 byla provedena horní lobektomie a parciální pleurektomie pro metastázu PNET. Podány 3 série paliativní chemoterapie (hycantin, cyklofosamid). V dubnu 2007 dořlo k progresi onemocnění v mediastinu a na pleuře. Pacient zemřel v září 2007 za 45 měsíců od nefrektomie.

Závěr:

Primrn PNET ledviny je velmi vzácným nádorem, kter pomocí zobrazovacích metod nelze odliřit od dalřích nádorů ledvin. Chirurgick lcba je stejn jako u jiných nádorů ledvin. Pouřívan schéma adjuvantní chemoterapie je v souasn době shodn s terapií ES. Vzhledem k malému počtu pa-

cientů není otázka optimální léčby uzavřena. Přes nejlepší standardní terapii se jedná o agresivní onemocnění se špatnou prognózou.

Klíčová slova:

neuroektoderm, PNET, tumor.

Summary

Ůrge T, Hora M, Hes O, Votavová M, Bulka J, Ferda J, Ferdová E, Skalický T. **Primitive Neuroectodermal Tumour of the Kidney**

Introduction:

Primitive neuroectodermal tumour (PNET) occurs primarily as a tumour of gastro-intestinal tract. It arises from neuroectodermal and is classed into group of small-cells (round-cell) tumours. Primary PNET of kidney is very rare tumour, which is occurred rather in younger ill, average age 28 years (4–69 years). Tumour was represented either as extraskeletal Ewing sarcoma (ES), with which has coincident to many immunohistochemical and cytogenetic features. Therapy of PNET is different from renal carcinoma, therefore exact histopathologic differential diagnosis with using immunohistochemical methods is necessary. We present case report of 42 years old patient with PNET of kidney.

Case report:

Patient was investigated for macroscopic hematuria with renal colics on the right. On CT was described 75 mm tumour in pars intermedia of right kidney (density 80HU). We provided transperitoneal nephrectomy for PNET (category pT1bN0M0). Despite of adjuvant chemotherapy (5 series aspect, 7 series VAC) gets to disorder progression. In December 2006 was performed upper lobectomy and partial pleurektomie for implantation of PNET. Patient give 3 series palliative chemotherapy (hycamtine, cyklofosfamide). Unfortunately in April 2007 got to progression disorder in mediastinum and in pleurae. Inmate died in September 2007, behind 45,2 months from nephrectomy.

Conclusion:

Primary PNET kidney is very rare tumour, which by the help of imaging methods is not possible distinguish from other renal tumours. Surgical treatment is the same as in other renal tumours. Used adjuvant chemotherapy scheme is at present coincident with therapy ES. Appearance to small number of patient is not reserved a question of optimal treatment. Despite of the best standard therapy discuss of aggressive disorder with wrong prognosis.

Key words:

neuroectodermal, PNET, tumour.

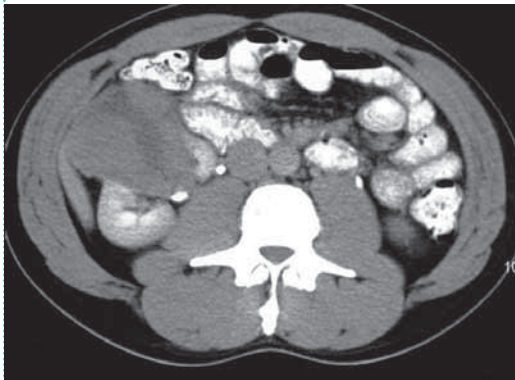
ÚVOD

Periferní primitivní neuroektodermální tumor (PNET) popsal prvně Stout v roce 1918 (1). Jeho primární renální lokalizace je velmi vzácná. Do současnosti bylo prezentováno ve světové literatuře pouze 55 nemocných s tímto onemocněním. Nicméně lze předpokládat, že tento počet bude vyšší vzhledem k obtížnému histopatologickému odlišení od Ewingova sarkomu v extraskeletální lokalizaci (ES). Histologická diferenciální diagnóza dále zahrnuje Wilmsův tumor, karcinoid, neuroblastom, lymfom, malobuněčný osteosarkom, nefroblastom, světlobuněčný renální karcinom a desmoplastický kulatobuněčný nádor (1). Na rozdíl od ostatních lokalizací má PNET

ledviny agresivnější chování a horší prognózu. Poměrně brzo metastazuje do spádových lymfatických uzlin, plic, jater, kostí a kostní dřeně. Udávané pětileté přežití u nemocných s orgánově ohraničeným nádorem je 45–55 % (2).

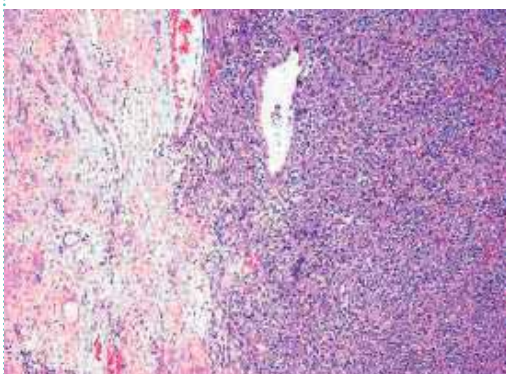
KAZUISTIKA

Pacient byl prosinci 2004 vyšetřen pro makroskopickou hematurii s renálními kolikami vpravo. Na CT byl popsán 75 mm tumor pars intermedia pravé ledviny denzity 80HU (obr. 1). Transperitoneálním nefrektomií byla pro-



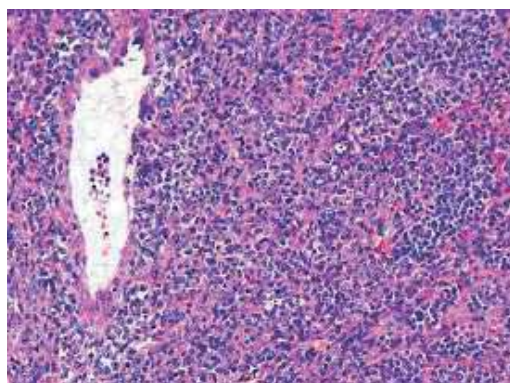
Obr. 1.

CT transversální řez: 75 mm tumor pars intermedia pravé ledviny denzity 80 HU



Obr. 2.

Barveno HE, zvětšeno 100x: Histologicky je tvořen hyperchromatickými buňkami s kulatým jádrem s prominujícím jádérkem a s velmi chudou cytoplazmou.

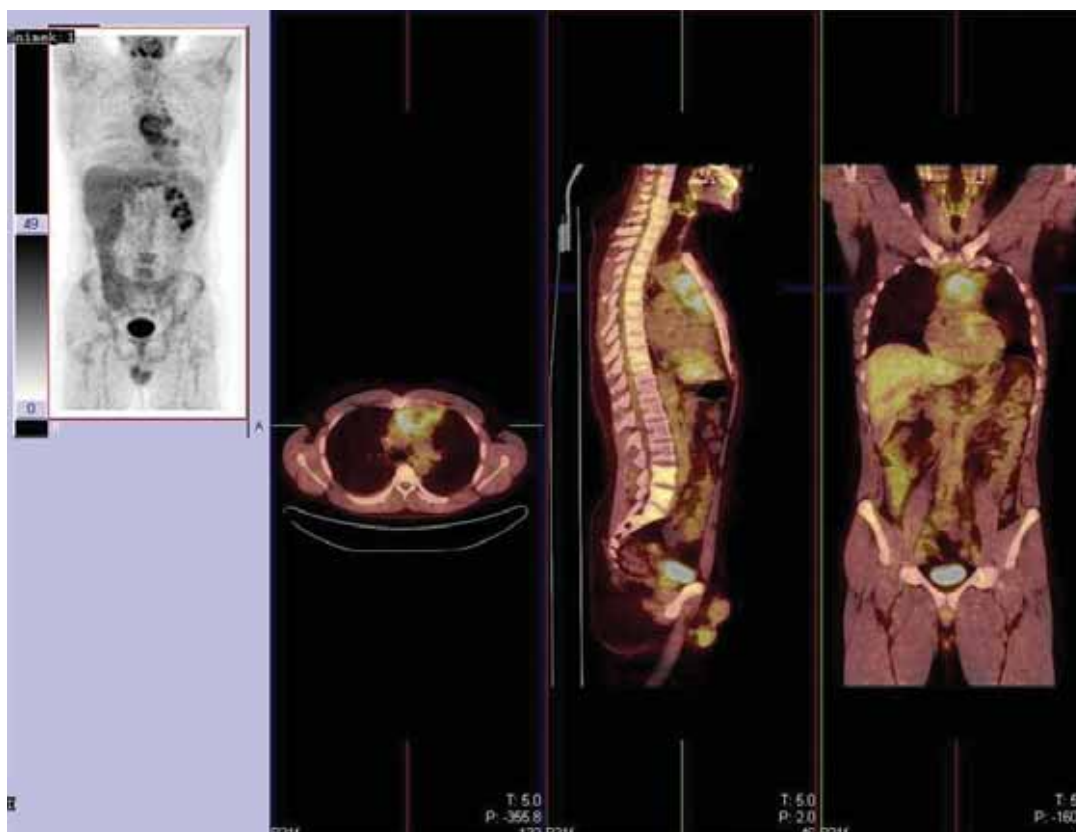


Obr. 3.

Barveno HE, zvětšeno 200x: buňky tvoří lobuly, rosety či perivaskulární pseudorosety

vedena 31. 12. 2004. V centrální části ledviny byl bělavý homogenní tumor velikosti 6,4 × 5,5 × 6,8 cm. Patologicky změněné uzliny nebyly přítomny. Histologicky se jednalo o PNET stadia pT1bN0M0, který byl imunohistochemicky pozitivní v reakci s vimentinem a MIC2, negativní s S100, EMA, LCA (obr. 2). Nebyla prokázána angioinvaze. Pooperační průběh byl komplikován poruchou pasáže. Za 26 dní po NE byl pacient vyšetřován pro bolesti pravé poloviny břicha, febrilie, při operační revizi byla prokázána flegmonózní apendicitida a provedena apendektomie. Následně mu bylo do června 2005 podáno 5 sérií chemoterapie dle schématu VIDE (vincristin, aktinomycin

D, etoposid). Dle kontrolní PET/CT ve FN Motol byl pacient bez známek relapsu onemocnění. Jako komplikaci lze označit neutropenii a absces v ráně po nefrektomii, který byl celkem 3× incidován a drenován v dubnu 2005. Proto bylo schéma chemoterapie změněno na VAC (vincristin, aktinomycin, cyklofosfamid). V období od srpna 2005 do ledna 2006 bylo podáno 7 sérií chemoterapie VAC. Dávka byla redukována o 30 % pro neutropenii. Po 7 cyklech VAC na našem pracovišti bylo provedeno opět ve FN Motol PET/CT s negativním nálezem a provedeno ozáření lůžka po nefrektomii na tamním onkologickém oddělení během 3.–4. 2006. Nemocný během léčby pracoval,

**Obr. 4.**

PET/CT: V předním mediastinu za sternem objemný centrálně nejspíše nekrotický paket uzlin, který zasahuje až k perikardu (nelze vyloučit ani jeho infiltraci) a dosahuje velikosti 41 × 84 × 59 mm, v jeho okolí další zmnožené uzliny. Všechny uzliny vykazují zvýšenou metabolickou aktivitu (SUV 3,7 až 6,1).

aktivně se věnoval sportu. V prosinci 2006 bylo provedeno PET/CT s nálezem 70 mm velké expanze v levé polovině předního mediastina, která se vlačovala do levé plíce. Byla provedena horní lobektomie a parciální pleurektomie. Histologické vyšetření prokázalo metastázu PNET. Byla podána paliativní chemoterapie (hycamtin, cyklofosamid). Bohužel po 3 cyklech došlo k další progresi onemocnění s metastatickým postižením předního mediastina a pleury. Pro progresi dušnosti byla provedena akutní paliativní radioterapie v dávce 30 Gy, po které nastalo přechodné zlepšení. Bohužel pacient v září 2007, 45 měsíců od nefrektomie, zemřel.

DISKUSE

Primární PNET ledviny je velmi vzácný nádor, vyskytující se spíše u mladších nemocných průměrného věku 28 let (4–69 let). Vzniká z neuroektodermálních buněk. Je zařazen do skupiny tzv. kulatobuněčných nádorů. Histologicky je tvořen hyperchromatickými buňkami s kulatým jádrem s prominujícím jadérkem a s velmi chudou cytoplazmou, kterou tvoří lobuly, rosety či perivaskulární pseudorosety. Ty jsou typické pro PNET, v ES jsou extrémně vzácné. Mohou hovořit pro diagnózu PNET, nicméně přítomné jsou také v neuroblastomu (3). Imunohistochemicky buňky PNET reagují

s vimentinem, MIC2 a proteiny charakteristické pro nervový systém: S100, NSE (neuron specifická enoláza), synaptophysin, a EMA (antigen epiteliální membrány). Reaktivita s vimentinem, NSE a S100 usnadňuje diagnózu, není ale patognomická. MIC2 pozitivní je také ES, jehož buňky ale obsahují glykogen a nejsou uspořádány do roset. Dalším nádorem v diferenciální diagnostice je non-Hodgkinský lymfom, který má obvykle odlišnou architekturu a imunofenotyp. V našem případě šlo o pozitivní reakci s vimentinem a MIC2, negativní pak s S100, EMA, LCA. Nádory ES/PNET jsou charakterizovány nenáhodnými chromozomálními přestavbami chromosomu 11 a 22. Průkaz uvedených specifických translokací, z nichž nejčastější je t(11,22) (q24,q12), prokazovaná ve více než 85 % případů, potvrzuje příslušnost nádoru k rodině ES/PNET (1). Dnes je původ ES/PNET odvozován z cholinergních postgangliových buněk parasympatiku (4), připouští se i jeho možný vznik z pluripotentní kmenové stromální buňky (5). Navzdory těmto antigenním a genetickým shodám se v současné době jedná o dvě oddělené entity. Zavedením multimodální léčby, kombinující intenzivní chemoterapii s lokální léčbou, se významně zlepšila prognóza pacientů s touto diagnózou. Mezi základní užívaná cytostatika patří vinkristin, adriamycin, aktinomycin D, cyklofosfamid, ifosfamid a etoposid (4). Vzhledem k malému počtu pacientů není otázka optimální léčby uzavřena. V současných protokolech je doporučena stejná

léčba jako u ES/ PNET postihující skelet. Stejný postup jsme volili i u našeho pacienta. Z práce Ahmada et al. vyplývá, že nejdůležitějším prognostickým faktorem je chirurgická léčba a věk pacienta – EFS pro pacienty < 16 let 77 % vs. > 16 let 27 % (6). Přes nejlepší standardní terapii má přibližně třetina pacientů s lokalizovaným onemocněním relaps, nebo neodpoví na léčbu první volby. Selhání chemoterapie první volby je vždy známkou velmi špatné prognózy. Terapie druhé volby je většinou neefektivní. Ve studiích fáze I a II se zkoušela celá řada cytostatik: karboplatina, cyklofosfamid, hycamtin a perorální etoposid. Pacienti zařazení do těchto studií většinou dosáhli jen částečné odpovědi, nebo prodloužení intervalu do další progresy onemocnění (4).

ZÁVĚR

Primární PNET ledviny je velmi vzácným nádorem. Byl označován také jako extraskeletální Ewingův sarkom, se kterým má shodné imunohistochemické a cytogenetické rysy. Pomocí zobrazovacích metod nelze odlišit od dalších nádorů ledvin. Chirurgická léčba je stejná jako u jiných nádorů ledvin. Schéma adjuvantní chemoterapie je stejné jako u PNET v jiných lokalizacích. Vzhledem k malému počtu pacientů není otázka optimální léčby uzavřena. Přes nejlepší standardní terapii se jedná o agresivní onemocnění se špatnou prognózou.

LITERATURA

1. **Gonsulen G, Ergin M, Kumar R, et al.** Primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a rare entity. *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 449–451.
2. **Pomara G, Capello F, Cuttano MG, et al.** Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the kidney: a case report. *BMC Cancer* 2004; 4: 3.
3. **Jimenez RE, Folpe AL, Lapham RL, et al.** Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1177.
4. **Kruseová J, Sumeraudned D, Stejskalová E, et al.** Diagnostické a léčebné postupy u nádorů ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepiteliální tumor (ES/PNET) u dětí a mladistvých, *Klinická onkologie* 2006; 19, 6: 293–296.
5. **Rodriguez-Galindo C, Marina MN, Fletcher BD, et al.** Is primitive neuroectodermal tumor of kidney a distinct entity? *Cancer* 1997; 79: 2243–2250.
6. **Ahmad R, Mayol B, Davis M, et al.** Extraskeletal Ewing's sarcoma. *Cancer* 1999; 85: 728–731.