

**107** **Adultný nádor obličky u 16 ročnej pacientky – kazuistika.**

Puškáčová J.<sup>1</sup>, Džatková M.<sup>1</sup>, Polák V.<sup>2</sup>, Wassermann O.<sup>2</sup>, Siman J.<sup>3</sup>, Breza J.<sup>4</sup>, Haviar D.<sup>5</sup>, Skubák M.<sup>5</sup>, Kaldarárová M.<sup>6</sup>, Makaiová I.<sup>7</sup>, Kováčová S.<sup>7</sup>, Belan S.<sup>8</sup>, Plank L.<sup>9</sup>, Hes O.<sup>10</sup>, Arpášová M.<sup>11</sup>, Mardiak J.<sup>12</sup>, Šefrānek V.<sup>13</sup>

- 1) *Detská onkologická klinika LFUK a DFNSP*
- 2) *Urologické oddelenie DFNSP*
- 3) *Klinika detskej chirurgie LFUK a DFNSP*
- 4) *Urologická klinika FNSP ak.L.Dérera*
- 5) *Rádiodiagnostické oddelenie DFNSP*
- 6) *Detské kardiocentrum*
- 7) *Klinika nukleárnej medicíny LFUK a Oúsa*
- 8) *Rádiodiagnostické oddelenie FNSP ak. L.Dérera*
- 9) *Ústav patologickej anatómie MFN Martin*
- 10) *Šiklův patologicko-anatomický ústav FN a LF UK Plzeň*
- 11) *Oddelenie nukleárnej medicíny FN, Staré Mesto*
- 12) *Národný onkologický ústav*
- 13) *NÚSCH Bratislava*

**Úvod**

Karcinómy obličiek patria v detskom veku k zriedkavým nádorom. V prípade lokalizovaného postihnutia je prognóza dobrá, základom úspechu je vo väčšine prípadov radikálny chirurgický výkon. Adjuvantná liečba pri pokročilých nádoroch nie je dostatočne efektívna, prognóza pacientov s neresekovateľnou chorobou je zlá.

**Kazuistika**

16 ročné dievča bolo prvýkrát vyšetrené nefrológom v máji 2005 pre hematúriu a renálnu koliku. Na USG sa zistila zdvojená oblička vľavo. Po antibiotickej a spazmolytickej liečbe akútne ťažkosti ustúpili, pretrvávali intermitentné bolesti v ľavom boku pri námahe a chôdzi do schodov. Pre zvyrazňovanie ťažkostí bola znovu vyšetrená v marci 2006 – na USG sa zistil rozsiahly nádor v hornej a strednej tretine ľavej obličky, s prerastaním do v. renalis vľavo, m.psoas, s metastázami do nadobličky a paravertebrálnych lymfatických uzlín (LU). CT vyšetrením sa potvrdila prítomnosť nádora veľkosti 5,8x4,5x4,2 cm a metastatické postihnutie parakaválnych LU – paket cca 8,9x2,3x3,6 cm. Dopplerova USG potvrdila parciálnu trombózu v. renalis vľavo s prominenciou do vena cava inferior (VCI). Vzdialené metastázy sa nezistili. Podľa zobrazovacích vyšetrení a vzhľadom na vek pacientky sme diferenciálne diagnosticky zvažovali diagnózu nefroblastómu versus karcinómu obličky. Vzhľadom na prerastanie nádora do okolitých štruktúr a spornú operabilitu sme indikovali predoperačnú liečbu (VCR, daktinomycín) pre nefroblastóm s cieľom chemoredukcie. V priebehu 14 dní sa však nepozorovala regresia nádora, zjavila sa makroskopická hematúria, preto sa 3.5.06 vykonala nefrektómia a epinefektómia vľavo, extirpácia paketov parakaválnych LU, nádorového trombu z ľavej renálnej vény a VCI.

Histologicky sa potvrdil karcinóm z renálnych buniek variantu z kolektujúcich Belliniho duktov, TNM pT3bpN2pMx, grade 4. Histológiu potvrdil aj prof.Hes zo Šiklova patologicko-anatomického ústavu v Plzni – zle diferencovaný RCC, v dif. dg. zle diferencovaný papilárny karcinóm versus karcinóm z Belliniho duktov, sarkomatoidný. Doplnené PDGFRA ukázalo e12, e14, e18-wild type, teda neboli dokázané mutácie doštičkového faktora alfa.

Operačný výkon sa hodnotil ako radikálny (radikálna nefrektómia, resekcia LU a nádorového trombu z renálnej vény), adjuvantná liečba nebola indikovaná. Pooperačné zobrazovacie vyšetrenia – Dopplerova USG + CT ale ukázali trombus vo VCI nejednoznačnej etiológie, podľa MR bol pôvod trombu prevažne nádorový (VCI subhepatálne, ako aj v intrahepatálnom priebehu, v kraniokaudálnom rozsahu do 6 cm).

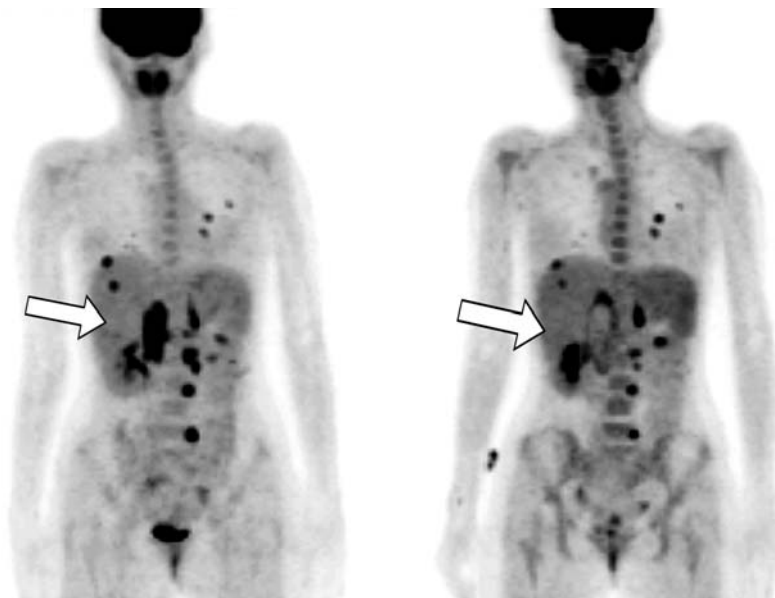
Na odlišenie pôvodu trombu sa urobila aj scintigrafia značkovanými trombocytmí <sup>99m</sup>Tc tromboscint, ktorá ukázala len prítomnosť 2 lineárnych ložísk projikujúcich sa do dolného okraja pečene a horného okraja pravej obličky. Mohli by svedčiť pre ložisko aktívnej trombózy, čo v korelácii s MR nálezom zodpovedá nálezu vo VCI. V priebehu ďalšieho týždňa sa už zreteľne verifikoval echogénny trombus do 5,8x2,1x2,5 cm. Začala sa antikoagulačná liečba kontinuálnym heparínom s následným prechodom na LMWH, neskôr warfarín. V priebehu mesiaca od operačného výkonu sa zistili obojstranné pľúcne metastázy, progresia útvaru vo VCI, s minimálnym tokom okolo neho a tvoriace sa kolaterály. Na <sup>18</sup>FDG-PET bolo aktívne vychytávanie v paraaortálnych LU, VCI, pečeni a pľúcach. Vzhľadom na progresiu ochorenia sme sa rozhodli po konzultácii s doc. Mardiakom z NOÚ pre adjuvantnú chemoterapiu v kombinácii: gemcitabín +5 FU +Ca Leucovorin. Pri kontrolnom USG prešetrení po 3 cykloch sa zistila veľkostná progresia trombu a ložisko v hornej tretine pravej solitárnej obličky, ktoré ale CT vyšetrenie vylúčilo. Pľúcne metastázy boli stacionárne, paraaortálne a parakaválne LU sa zmenšili (do 12 mm). Na MR bola ale progresia veľkosti trombu (3,5x4,0x8,0 cm) (obr.1), ktorý zasahoval až do v. renalis vpravo a pod jej odstup, ale už bez enhancementu (netumorózny?). Na kontrolnej <sup>18</sup>FDG-PET sa znázornilo ložisko vo VCI s centrálnym výpadom (nekrotizácia?) (Obr.2), ale pretrvávala zvýšená aktivita v LU paravertebrálne. U pacientky sa začali prejavovať známky sekundárnej chronickej tubulointersticiálnej nefritídy s počí-

atočným štádiom renálnej insuficiencie a rozvinula sa hypertenzia, s dobrou odpoveďou na kalciové blokátory a nízke dávky diuretik. Tolerancia chemoterapie bola pomerne dobrá (občas febrilná reakcia po gemcitabíne napriek premedikácii), s dobrou kvalitou života. Preto sme po konzultácii s urológmi indikovali paliatívnu extrakciu trombu z pravej renálnej vény, s cieľom zachovať funkciu solitárnej obličky. Parciálna extripácia trombu z renálnej vény vpravo a z VCI sa vykonala 23.10.2006. Histologicky sa potvrdili metastázy sarkomatoidne dediferencovaného karcinómu z renálnych buniek, varianta z kolektujúcich Belliniho duktov.



Obr. 1

MR – Intraluminárny trombus vo VCI

Obr. 2 – <sup>18</sup>F-FDG PET

Pred začatím chemoterapie, rozsiahly nález s vysokou aktivitou vo VCI, ložiská v pečeni, pľúcach, paravertebrálne

Kontrola po 3 cykloch chemoterapie, pokles aktivity v centre trombu, ostatné ložiská bez podstatnej zmeny

Pooperačný stav bol dobrý, obličkové funkcie aj hypertenzia sa upravili. Pokračovala v chemoterapii, v januári 2007 po 3. pooperačnom cykle sa urobilo plánované prešetrenie. Na CT pľúc bola mierna mierna progresia metastáz, na MR regresia veľkosti trombu, na PET výrazne znížená aktivita v pečeni a pľúcach, paravertebrálne vľavo aktivita pretrváva. Performance status veľmi dobrý. Pacientka zvažuje ukončenie chemoterapie.

### Diskusia

Karcinóm z renálnych buniek (RCC) sa v detskom veku vyskytuje zriedka, podľa najnovších publikovaných údajov ide v porovnaní s ochorením u dospelých o osobitné ochorenie. Predstavuje približne 2-6% nádorov obličiek u detí. Kým u dospelých sa ako prvé prejavujú symptómy v súvislosti s metastatickým postihnutím alebo paraneoplastické syndrómy, u detí súvisia prvé príznaky s primárnym nádorom. V porovnaní s nefroblastómom sa RCC vyskytuje vo vyššom veku a je častejšie sprevádzaný hematuriou, nálezom abdominálnej masy, bolesťou, triáda príznakov je výnimočná. Zastúpenie chlapcov a dievčat je vo viacerých referovaných detských súboroch bez prevalencie chlapcov, v niektorých je výraznejšie v prospech dievčat. Podobne ako u dospelých incidencia stúpa.

Takmer u tretiny pacientov býva súčasne prítomné iné základné ochorenie: tuberózna skleróza, neuroblastóm, Saethreho-Chotzenov syndróm, chronické renálne zlyhávanie. Hereditárna forma nádora sa vyskytuje pri von-Hippel Lindauovej chorobe.

V detskom veku sa z histologických podtypov častejšie ako clear cell karcinóm vyskytuje karcinóm papilárny, karcinóm zo zberných kanálikov (Belliniho duktov) je raritný aj u detí. Makroskopicky býva nádor zvyčajne solídny, zriedka je s cystickými léziami súvisiacimi s krvácaním alebo nekrozou, občas s kalcifikáciami.

Najčastejšou genetickou zmenou pri konvenčnom RCC je strata krátkeho ramienka chromozómu 3, najmä strata 3p12-14, 3p21 a 3p25, pričom 3p21 je obligatórna. Väčšina papilárnych karcinómov je charakterizovaná trizómiou 17 a stratou Y chromozómu. Mutácie a straty 17p (spojené s alteráciou supresorového génu p 53) sú spojené s horšou prognózou.

Nedávne genetické štúdie odhalili tumor špecifickú mutáciu zahŕňajúcu translokáciu transkripčného faktora TFE3 t(X;1)(p11.2;q21). v určitej skupine pacientov s papilárnym RCC Vyskytujú sa prednostne u mladých dospelých a detí. Mutáciou tumor suprimujúceho génu na chromozóme 3p25-26 vzniká von-Hippel Lindauova choroba. Ide o autozómovo dominantné ochorenie asociované s rôznymi nádormi a cystami v CNS a viscerálnych orgánoch.

Sledujú sa tzv. biomolekulárne markery, prídavné prognostické faktory, ktoré poskytujú presnejšiu prognostickú informáciu. Stanovenie proliferatívnej aktivity buniek – index Ki-67, t.j. percento nádorových buniek s exprimovaným proteínovým Ki-67 antigénom počas mitózy buniek je silným prognostickým znakom.

Štádium ochorenia je najdôležitejším prognostickým faktorom. Takmer 3/4 pacientov majú v čase stanovenia diagnózy lokalizovanú chorobu, vzdialené metastázy má do 10% pacientov.

Postihnutie lokoregionálnych LU u detských pacientov nemusí, v prípade neprítomnosti vzdialených metastáz, znamenať horšiu prognózu. Naproti tomu pacienti s postihnutím žíl, infiltráciou uzlín a so vzdialenými metastázami majú prognózu podstatne horšiu.

Pre liečbu RCC v detskom veku nie sú stanovená jednoznačne odporúčané liečebné postupy. Štandardnou liečbou je chirurgický výkon, radikálna nefrektómia. Je postačujúcou liečebnou modalitou pri lokalizovaných nádoroch. Vo vhodne indikovaných prípadoch sú dobré výsledky aj pri nefrón-šetriaciach prístupoch. Disekcia lymfatických uzlín nezlepšuje zásadne prežívanie, aj keď u detí sa udáva jej pozitívny vplyv na prežívanie. Trombektómia nádorového trombu má naproti tomu na prežívanie jednoznačne dokázaný priaznivý vplyv. Adjuvantná liečba pokročilých štádií nie je jednoznačne definovaná.

V chemoterapii sa používajú schémy s daktinomycínom, cisplatinou, 5 FU. Kombinácia gemcitabínu a 5-FU u pacientov s metastatickým postihnutím navodila parciálnu remisiu v 17%. Imunoterapia pri RCC v detskom veku je stále experimentálnou možnosťou (Interferon alfa, IL 2).

Svetlobunkový karcinóm nadobličky ako vysoko vaskularizovaný typ nádora, s poruchou odbúravania HIF (hypoxia-inducible factor) a následnou zvýšenou transkripciou VEGF, PDGF, TGFβ (angiogénnych faktorov) sa stáva terčom pre antiangiogénnu liečbu. Skúšajú sa talidomid, bevacizumab, sorafenib, sunitinib.

Najvýznamnejším prognostickým faktorom je štádium a resekabilita. Kým 5 ročné prežívanie pri prvom štádiu presahuje 90%, pri 4. štádiu je to len okolo 10%.

### Záver

Nedávno publikované údaje naznačujú, že RCC v detskom veku je rodlišnou entitou ako u dospelých, s rozdielmi v klinickej manifestácii a správaní sa, špecifickými genetickými abnormalitami i odlišnými histologickými charakteristikami. Súbory referujúce o RCC u detí sú malé, terapeutický prístup založený na poznatkoch zo štúdií u dospelých môže byť preto nevhodný. Z uvedených dôvodov je preto potrebná medzinárodná štúdia, ktorá by pomohla zohľadniť špecifiká tohto ochorenia v detskom veku v jeho liečbe.

### Literatúra

1. Carlos R. Estrada, Anjali M. Suthar, Samuel H. Eaton: Renal cell Carcinoma: Children's Hospital Boston experience. *Urology* 66:1296-1300, 2005
2. Masatoshi Jibiki, Takehisa Iwai, Yoshinori Inoue, Norihide Sugano: Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into Inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2004;39:829-35
3. Ebert A, Gravou C., Stumpfl M., Rosch WH.: Renal carcinoma in childhood. Case Report and review. *Urologe A*, 2003 Feb;42(2):263-8
4. Sanchez-Ortiz RF, Rosser CJ., Madsen LT., Swanson DA., Wood CG: Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic RCC. *J Urol.* 2004 Jun; 171(6pt1):2160-5
5. Geller JJ, Dome JS: Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric RCC. *Cancer* 2004 Oct 1;101(7):1575-83
6. Selle B., Fuchtwangler R., Graf N., Kaatsch P., Bruder E., Leuschner I.: Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980-2005: more frequently localised tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer*, 2006 Dec 15;107(12):2906-14