

264 Asynchronní výskyt triplicitních nádorových onemocnění – popis tří kazuistik.

Prošvic P.

Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod, Primář MUDr. Abdulbaset Hafuda

Úvod

V úvodu autoři shrnují výskyt a pravděpodobnou etiologii vícečetných malignit, které patří k vzácným nálezům, avšak na našem pracovišti byl zjištěn výskyt triplicitní malignity u třech pacientů.

Materiál a metody**Kazuistika č. 1:**

Pacient 71 let, krevní skupina B, Rh faktor pozitivní, přichází pro lymfedém zevního genitálu. Biopsicky zjištěn špatně diferencovaný adenokarcinom prostaty Gleasonovo skóre 6. Dle CT pánevní uzliny nezvětšeny, prostata ohraničená, při vyšetření per rectum nález odpovídá T3a, Nx, M1b. V dubnu 1999 provedena bilaterální orchiektomie a nasazen cyproteronacetát. Následně pokles PSA na 0.02 ng/ml v červnu 1999. V říjnu 2003 došlo k vzestupu PSA na 8.44 ng/ml, cyproteronacetát vysazen a nasazen flutamid. Přesto v březnu 2004 dochází k dalšímu vzestupu PSA na 10.3 ng/ml, proto nasazen bicalutamid, došlo ke stabilizaci PSA. Scan kostí z května 2004 bez prokazatelných metastáz. Per rectum nález svědčí pro lokální progresi onemocnění, provedena transuretrální resekce prostaty. V září 2004 další vzestup na 20.7 ng/ml, prosinci 2004 PSA 29.9 ng/ml. Dle sonografie jater 2 hypodenzní ložiska jater suspektní z metastáz. V únoru 2005 provedena radioterapie ve FN HK v dávce 50 Gy na oblast pánve + 10 Gy boost na prostatu a močový měchýř. V říjnu 2005 vzestup PSA na 98 ng/ml, v listopadu 2005 na 139 ng/ml. Dle CT jater nalezeno 6 metastatických ložisek. RTG plic bylo bez metastatického postižení. Scan kostí bez známek metastatického postižení. V únoru 2006 prokázáno metastatické postižení plic a mediastinálních hilových uzlin – ve FN HK provedena paliativní radioterapie. Pro hyperazotémii a anémii byla chemoterapie kontraindikována. V září 2006 byla hladina PSA 695 ng/ml, nasazen estramustin fosfát 2x280 mg p. o. V říjnu 2006 došlo k poklesu PSA na 367 ng/ml, v prosinci PSA vzrostlo na 525 ng/ml – estramustin vysazen a doporučena symptomatická terapie. V červnu 2007 byl nasazen dexametazon 1 mg ob den, terapie byla ukončena z září 2007 pro trvající progresi.

Od roku 2002 dle sonografie, angiografie a CT vyšetření cystické útvary obou ledvin, v oblasti dolního pólu levé ledviny atypická cysta. Nález se dlouhodobě nemění. Vzhledem k trvalému podezření z malignity provedeno NMR vyšetření, které v únoru 2004 prokázalo cystický nádor levé ledviny. V březnu 2004 provedena levostranná nefrektomie, histologicky prokázán 2 cm velký papilární karcinom ledviny, buněčný grading 1. Staging uzavřen jako pT1, N0, M0.

Pro ataku makrohémie provedena v lednu 2005 cystoskopie s odběrem biopsie, histologicky uroteliální karcinom GX, staging pTa, Nx, Mx. Dále bez recidivy tumoru.

Pacient dosud žije s generalizovaným karcinomem prostaty v terminálním stádiu onemocnění. Poslední hladina PSA byla 3296 ng/ml v lednu 2008.

Kazuistika č. 2:

Pacient 71 let, stopkuřák, krevní skupina A, Rh faktor negativní. V říjnu 2005 provedena radikální cystektomie pro uroteliální karcinom – pTis, pN0, M0, G2. Stav se pooperačně komplikoval oboustrannou bronchopneumonií a následně dehiscencí uretroneovezikální anastomózy, pro kterou provedena v listopadu 2005 operační revize a resutura. Pacient plně rehabilitován a propuštěn kontinentní do domácího ošetřování. Dále se stav zkomplikoval zlomeninou krčku pravého femuru (provedena osteosyntéza) a následně peritonitidou počátkem ledna 2006. Provedena operační revize pro podezření z ruptury neoveziky. Pooperačně zjištěn ascites a tumor hepatální flexury (provedena resekce) a tumor na rozhraní jejunu a ilea (provedena exstirpace). Histologicky byl prokázán tubulózní adenokarcinom tlustého střeva – pT2, pN0, M0, G2 a gastrointestinální stromální tumor velmi nízkého rizika. Následně se stav opět zkomplikoval oboustrannou bronchopneumonií a pacient koncem ledna 2006 umírá.

Kazuistika č. 3:

Pacient 66 let, stopkuřák, pracoval jako horník, krevní skupina 0, Rh faktor pozitivní. V prosinci 1998 zjištěn tumor konečníku v devíti centimetrech. Neoadjuvantně provedena radioterapie a LD 15 Gy na pánev. V únoru 1999 provedena resekce rektosigmatu se sigmoideorektoanastomózou. Histologicky zjištěn středně diferencovaný tubulární adenokarcinom tlustého střeva – pT3, pN0, M0. Adjuvantně podána chemoterapie. Pacient dosud sledován bez známek recidivy či generalizace onemocnění.

V listopadu 1994 zjištěna expanze dolního pólu pravé ledviny velikosti 46x52 mm. Na CT potvrzen tumor pravé ledviny. V prosinci 1994 provedena pravostranná transperitoneální nefrektomie. Histologicky prokázán dobře diferencovaný konvenční světlobuněčný karcinom ledviny – pT1, N0, M0. Pacient dosud pravidelně sledován bez známek recidivy či generalizace onemocnění.

V lednu 2006 provedena pro PSA 21 ng/ml biopsie prostaty. Histologicky zjištěn dobře diferencovaný tubuloacinózní karcinom prostaty – Gleasonův grade 1+3. V únoru 2006 provedena před plánovanou radioterapií pánevní lymfadenektomie – obou-

K A Z U I S T I K Y

stranně uzliny bez meta postižení (0/4 – 0/4). Vzhledem k ozáření pánve v roce 1999 byla radikální radioterapie zrušena. V dubnu 2006 provedena radikální prostatovesikulektomie – histologicky středně diferencovaný tubuloacinózní adenokarcinom – pT2c, pN0, M0.

Pacient dosud pravidelně sledován bez známek recidivy či generalizace onemocnění. Poslední hladina PSA < 0.003 ng/ml v listopadu 2007. Pacient velmi spokojen, subjektivně zcela bez obtíží, plně kontinentní.

Diskuse

V české literatuře jsem našel popis celkem 7 triplicit.

V roce 1973 zveřejnil Mayzlík asynchronní výskyt bilaterálního adenokarcinomu prsu a adenokarcinomu žlučníku a také asynchronní výskyt karcinomu nadledviny, karcinomu rekta a hepatální flexury kolon. Oba pacienti (žena a muž) zemřeli na progresi poslední malignity.

Pálková a Černý v roce 1979 publikovali současný nález tří malignit během sekce – spinocelulární karcinom plic, tubulózní adenokarcinom hepatální flexury a karcinomu pravé ledviny.

Krška v roce 1994 zveřejnil případ asynchronního výskytu karcinomu levé ledviny, uroteliálního karcinomu močového měchýře a pahýlu levého močovodu po nefrektomii.

Macák v roce 2001 popsal zcela raritní případ tří histologicky odlišných malignit (papilární karcinom, onkocytický karcinom a maligní lymfom) štítné žlázy u 51-tileté pacientky.

V roce 2003 publikoval Prošvic a kol. výskyt asynchronní triplicity – B chronické lymfatické leukémie, karcinomu ledviny a adenokarcinomu prostaty u 72-tiletého pacienta pracujícího celoživotně v chemických závodech.

V roce 2005 popsal Prošvic a kol. výskyt obdobné asynchronní triplicity – adenokarcinomu rekta, karcinomu ledviny a adenokarcinomu prostaty u 68-miletého pacienta, který zemřel na generalizaci karcinomu ledviny (druhá malignita) v 74 letech. Na rozdíl o naší kazuistiky byla odlišná stadia, léčba a vývoj jednotlivých maligních nádorových onemocnění.

Výskyt tří různých nádorových onemocnění patří k raritním nálezům. Zpravidla se jedná o kombinace nádorů GIT či hematologických malignit s nádory dýchacího (nejčastěji plic) či urogenitálního ústrojí, u pacientů ženského pohlaví také s nádory prsu. Byly popsány i samostatné multiplicitní výskyty nádorů GIT (kolorektální tumory a žaludek) a urogenitálního ústrojí (nejčastěji karcinom močového měchýře, adenokarcinom prostaty a karcinom ledviny). Častěji jsou multiplicitními nádory postiženi muži a nádory jsou asi v 80 % asynchronní. Vyskytují se zpravidla ve vyšším věku (nad 70 let). Urogenitální nádory bývají nejčastěji sdruženy s dalšími urologickými malignitami, s nádory plicními (možný vliv kouření), s nádory GIT (možný vliv dietního režimu a genetických faktorů) a s hematologickými malignitami. Karcinom prostaty bývá poměrně často sdružen s nádory močového měchýře a s hematologickými malignitami.

Jako urologické malignity nejčastěji spojené s dalšími nádory se jeví karcinom prostaty a karcinom močového měchýře.

Triplicita čistě urologických malignit (karcinomu ledviny, karcinomu prostaty a uroteliálního karcinomu močového měchýře, ureteru a renální pánvičky) byla popsána u dlouhodobého silného kuřáka, který přežil výbuch atomové bomby. Shodná, čistě urogenitální, triplicita byla popsána i Dasem v roce 1976.

V roce 1995 Koyama publikoval rozsáhlou studii urogenitálních multiplicit. Popsal celkem 104 multiplicit s malignitou alespoň jednoho urogenitálního orgánu. Tyto multiplicity se vyskytovaly u 0.9 % všech malignit a asi u 9 % malignit urologických. U 24 pacientů byl popsán výskyt urogenitální duplicity a u 10 urogenitální triplicity. Mnohočetné malignity byly ve velké většině u mužů (85.6 %) a ve většině případů u pacientů starších 61 let (u mužů v 85.4 %, u žen v 73.3 %). Nejčastěji se společně vyskytovaly karcinom prostaty a močového měchýře (9.6 %), dále karcinom prostaty a žaludku (8.7 %), karcinom močového měchýře (7.7 %) nebo prostaty (6.7 %) spolu s karcinomem kolorektálním. Synchronní výskyt byl popsán ve 27.9 % a v 76 % byla druhá malignita popsána dříve než za 5 let po diagnóze malignity první (průměrný interval mezi první a druhou malignitou byl 4.4 roku).

Mnohočetné primární malignity se vyskytují s prevalencí mezi 0.734 % až 11.7 % a s věkem incidence vzrůstá. Vyšší podíl vícečetných malignit u mužů je podle Demandante dán vysokou incidencí karcinomu prostaty.

Nutno také zmínit mnohočetné endokrinní neoplázie, kam patří MEN typ 1 a 2, syndrom von Hippel-Lindau, neurofibromatóza a Carneyův komplex. U těchto syndromů je genetický vliv jednoznačně potvrzen.

Pro většinu triplicit je typické zkracování intervalu mezi první a druhou a druhou a třetí malignitou a současně i nepříznivá prognóza spojená s třetím výskytem malignity. Všeobecně platí, že následná malignita bývá diagnostikována ve vyšším stádiu (dle TNM klasifikace), než malignita primární. Dle souboru Vítové z roku 2003 je rizikový interval vzniku sekundární malignity cca 8 let a pacienti s malignitou primární mají signifikantně vyšší riziko vzniku malignity následné. Shikhani zjistil 1.29-tinásobné zvýšení rizika vzniku následné malignity (oproti zdravé populaci) u pacientů s prokázaným zhoubným tumorem hlavy a krku. Koyama však pro urogenitální nádory toto vysoké riziko nepotvrdil (celkové relativní riziko 1.05). Jako urologické malignity nejčastěji spojené s dalšími nádory se jeví karcinom prostaty a karcinom močového měchýře. Nejpravděpodobnější etiologický faktor vzniku vícečetných malignit je synergický kancerogenní vliv zevního prostředí spojený s genetickou predispozicí, nelze však opomenout vliv UV záření, chemoterapie a radioterapie prvotních malignit, jejichž vliv na rozvoj následných malignit je potvrzený. Pravděpodobnou genetickou etiologii evokuje nejčastější výskyt multiplicitních malignit u nemocných s krevní skupinou A v ABO systému.

Závěr

Průkaz první malignity již významně zvyšuje riziko výskytu malignity následné. Typické je vícečetné maligní onemocnění pro pacienty s krevní skupinou A. Charakteristické je také zkracování intervalu mezi první a druhou, druhou a třetí, příp. třetí a čtvrtou malignitou a také vyšší stádia následných malignit.

Jak lze prokázat naší sestavou nemusí však ani opakovaná diagnóza maligního onemocnění znamenat výrazně špatnou prognózu nemocného. Potvrzuje se oprávněný opakovaný radikální terapeutický přístup při nesimultánním výskytu maligního nádorového onemocnění. Za zvážení stojí zavedení onkologického skríningu u všech malignit, neboť riziko vzniku následné malignity je u většiny z nich vyšší než ve zdravé populaci. Celková prognóza nemocných se tak může příznivě ovlivnit.

Vztah jednotlivých malignit v případě multiplicitního výskytu si vyžádá další podrobné zkoumání jejich etiologie a vzájemných vztahů.