

Metastazující světlobuněčný renální karcinom bez zjevného primárního ložiska v ledvině imitující pokročilé stadium plicní malignity

Metastatic Clear Cell Renal Carcinoma Without Evidence of a Primary Renal Tumour Mimicking Advanced Stage of Malignant Lung Tumour

Kolečková M.¹, Tichý T.¹, Melichar B.², Veverková L.³, Hes O.⁴, Kolek V.⁵, Kolář Z.¹

¹ Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

⁵ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal carcinoma – ccRC) představuje 65–70 % karcinomů ledvin s maximem výskytu v 6. a 7. deceniu věku a s predominancí u mužského pohlaví. V době diagnózy bývá metastatický rozsev potvrzen přibližně u třetiny případů, predilekčně v plicích. Popsány byly rovněž i pozdní metastázy, a to i několik desetiletí po nefrektomii. U našeho případu svědčil klinický obraz pro primární plicní původ tumoru. Diferenciálně diagnostická histologická rozvaha zahrnovala maligní mezoteliom pleury, adenokarcinom a spinocelulární karcinom plic se světlobuněčnou diferenciací či primární světlobuněčný karcinom plic. Zjištěný imunohistochemický profil nádoru však tyto diagnózy nepotvrzoval. **Popis případu:** Muž ve věku 62 let s anamnézou 3 měsíce trvající progresivní dušnosti provázené kašlem a recidivujícími pleurálními výpotky. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovaný proces s pravostranně akcentovaným zesílením pleury, ložiskovým postižením obou plic, mediastinálních, krčních, břišních paraaortálních i pánevních lymfatických uzlin a skeletu. Pacient zemřel náhle 1 den po zahájení paliativní chemoterapie. Pitva prokázala maximum změn v pravém hemitoraxu podmíněných difúzní infiltrací parietální a viscerální pleury pravé plíce extrémně tuhým tumorem světle žluté barvy s adhezemi k okolí, který obliteroval truncus pulmonalis. V levé plíci a kůře obou ledvin byla pouze drobná ložiska imitující svým vzhledem metastázy plicního tumoru. Při hlu levé ledviny bylo bez návaznosti na renální parenchym přítomno neobvyklé homogenní ložisko tkáně bílé barvy velikosti 80 × 86 × 72 mm, histologicky identické. Rozsáhlý imunohistochemický profil (pozitivita CK18, PAX8, vimentinu, androgenového receptoru, napsinu A, negativita mezotelových markerů, TTF-1, CK7, CK20, CDX-2, CD10, PSA, CK-v a PAS-D) nasvědčoval pro metastazující ccRC. **Závěr:** Uvedli jsme extrémně vzácný případ biopticky i autopticky verifikovaného metastazujícího ccRC bez zjevného primárního ložiska v ledvině. Spekuluje se o možném projevu spontánní regrese primárního renálního tumoru. V našem případě však nelze vzhledem k přítomnosti izolované masy nádorové tkáně při hlu levé ledviny vyloučit ani generalizaci tumoru z ektopické ledviny.

Klíčová slova

světlobuněčný renální karcinom – pleurální novotvary – karcinom plic – sekundární nádory plic – neznámý primární tumor

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Markéta Kolečková
Ústav klinické a molekulární
patologie
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: m.koleckova@email.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 2. 2019

Přijato/Accepted: 27. 2. 2019

Summary

Background: Clear cell renal carcinoma (ccRC) accounts for 65–70% of renal carcinomas with peak occurrence at the 6th and 7th age decade, predominantly in males. At the time of diagnosis, especially pulmonary metastases can be found in one-third of patients. There have also been described as late metastases for several decades after nephrectomy. In our case report, clinical course indicated primary lung tumour. Histological differential diagnosis included malignant pleural mesothelioma, lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma with clear cell differentiation or primary clear cell adenocarcinoma of the lung. However, using immunohistochemistry, all these possible diagnoses were excluded. **Case report:** We present a case of 62-year old man with 3 months history of progressive dyspnea accompanied with a cough and recurrent pleural effusions. PET/CT scan revealed metastatic tumour spread with right-sided pleural thickening, multiple pulmonary tumour foci, mediastinal, cervical, abdominal para-aortic and pelvic lymph node involvement and skeletal metastasis. The patient died one day after administration of palliative chemotherapy. The autopsy showed the majority of changes in the right hemithorax, was caused by a diffuse yellowish, extremely tough tumour infiltrating parietal and visceral pleura with adhesions and obliteration of truncus pulmonalis. In left lung and both renal cortices we could see scant nodules, mimicking primary lung tumour metastasis. In close proximity to the left renal hilum we found unusual homogeneous white round to oval tissue of 80 × 86 × 72 mm in diameter, with identical histological pattern. Extensive immunohistochemical profile (positivity of CK18, PAX8, vimentin, androgen receptor, napsin A; negativity of mesothelial markers, TTF-1, CK7, CK20, CDX-2, CD10, PSA, CK34B12 and PAS-D) was compatible with metastatic ccRC. **Conclusion:** We present an extremely rare case of morphologically verified metastatic ccRC without evidence of primary lesion in the kidneys. There is speculated the possibility of spontaneous regression of primary tumour. In our case, however, we cannot exclude the possibility of generalized primary tumour of ectopic kidney. This hypothesis is based on the finding of isolated tumour mass adjacent to left renal hilum.

Key words

clear cell renal carcinoma – pleural neoplasms – lung cancer – secondary lung tumours – no evidence of primary tumour

Východiska

Karcinomy ledviny (renal carcinoma – RC) tvoří 2–3 % solidních tumorů dospělé populace a > 90 % všech zhoubných novotvarů ledvin s největším výskytem mezi 50.–70. rokem života a s predominancí u mužského pohlaví [1]. Histologicky se rozlišuje několik typů, které se liší svým imunohistochemickým profilem i biologickým chováním. Prognóza pacientů s touto diagnózou se odvíjí od histologického podtypu, stadia onemocnění, jaderné morfologie a přítomnosti invaze do renální žíly. Mezi nepříznivé ukazatele odpovědi na terapii patří velikost nádoru > 10 cm, výskyt nekrózy ve > 10 % objemu nádoru či sarkomatoidní a rhabdoidní diferenciace [2]. Za hlavní rizikové faktory vývoje tohoto onemocnění jsou považovány kouření a arteriální hypertenze. Zvýšená incidence RCs byla však rovněž popsána u pacientů se syndromy von Hippel-Lindau, Cowden či Birt-Hogg-Dubé, tuberózní sklerózou a adultní formou polycystických ledvin [3]. Světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal carcinoma – ccRC) představuje 65–70 % RCs [2]. U převažujících sporadických forem tohoto onemocnění se v 84–98 % případů uplatňuje delece alely von Hippel-Lindau tumor-supresorového genu regulujícího transkripční faktor indukovaný hypoxií [1]. Familiární

výskyt byl zaznamenán pouze u 4 % případů. V době diagnózy bývá u jedné třetiny nemocných zjištěna invaze do perirenální tukové tkáně a/nebo metastázy do regionálních lymfatických uzlin [4]. Generalizace do plic bývá zaznamenána až u 75 % pacientů [3]. V rámci kazuistik se setkáváme rovněž s případy pozdních metastáz do plic, a to u pacientů i 25 let po nefrektomii [5]. U námi popisovaného případu se klinicky i při pitvě zdálo, že se jedná o primární plicní nádor, a jakákoliv souvislost s ledvinou se nepředpokládala. Diferenciálně diagnosticky jsme zvažovali maligní mezoteliom pleury, adenokarcinom a spinocelulární karcinom plic se světlobuněčnou diferenciací či primární světlobuněčný adenokarcinom plic. Rozsáhlé imunohistochemické vyšetření nádoru však tyto diagnózy nepotvrzovalo.

Popis případu

Muž ve věku 62 let s 3 měsíce trvající progresivní dušností, kašlem a recidivujícími pleurálními výpotky byl přijat na příslušné oddělení z důvodu suspektní pleurální či plicní malignity. V průběhu hospitalizace byly provedeny dvě trans-torakální biopsie pleury. PET/CT vyšetření prokázalo generalizovaný proces s pravostranně akcentovaným zesílením pleury až na 19 mm, multifokální akumulací 18F-fluorodeoxyglukózy v levé

plicí o průměru do 13 mm, v lymfatických uzlinách mediastina velikosti do 44 × 25 mm, v levostranných krčních uzlinách o velikosti do 25 × 17 mm, v pánevních, levostranných břišních paraaortálních uzlinách o velikosti do 72 × 64 mm a dále ve skeletu páteře, pánve a obou femurech. Pacient umírá náhle 1 den po zahájení paliativní chemoterapie paclitaxelem a karboplatinou. Patologicko-anatomická pitva, indikovaná zejména pro stále ne zcela jasný primární původ zhoubného novotvaru, prokázala maximum změn v pravém hemitoraxu, podmíněně difuzní infiltrací parietální a viscerální pleury pravé plice extrémně tuhým tumorem světle žluté barvy s pleurálními a perikardiálními adhezemi a nádorovou obliterací truncus pulmonalis. V levé plicí a kůře obou ledvin byly změny pouze drobně ložiskového charakteru o průměru 10–15 mm imitující svým makroskopickým vzhledem metastázy tumoru primární plicní lokalizace. Při hilu levé ledviny byla bez návaznosti na renální parenchym přítomna homogenní okrouhlá tkáň bílé barvy velikosti 80 × 86 × 72 mm. V mikroskopickém obraze plicního ložiska dominovala tukově vazivová tkáň s hyperplazií nervových vláken přecházející v nádorové struktury solidně alveolárního a tubulárního uspořádání tvořené kohezivními polygonálními buňkami se zvýšeným

nukleocytoplazmatickým poměrem a zvětšenými nukleoly spolu se středně intenzivní kulatobuněčnou zánětlivou celulizací v okolí invazivních partií. Některé z tubulů měly výstelku formovanou ze světlých buněk s obsahem glykogenu. Histologické vyšetření ostatních ložisek prokázalo obdobnou morfolonii. Mitotická aktivita byla ve vzorcích minimální. Imunohistochemicky exprimovalo 90 % nádorových buněk cytokeratin 18, PAX8, vimentin a androgenový receptor. Napsin A byl slabě pozitivní do 10 %. Mezetelové markery D2-40, calretinin a CK5/6 stejně jako TTF-1, cytokeratin 7, cytokeratin 20, CDX-2, CD10, PSA a vysokomolekulární cytokeratin byly negativní. Vyloučen byl tedy případný původ nádoru z oblasti pleury, horního i dolního gastrointestinálního traktu vč. pankreatobiliární oblasti či prostaty. V buňkách nebyla prokázána přítomnost kyselých mucinů (negativita barvení alcianovou modří). Daný imunohistochemický profil tedy s největší

pravděpodobností nasvědčoval pro metastazující ccRC. Ke smrti pacienta vedla masivní trombembolie kmene levé pulmonální arterie.

Závěr

Uvedli jsme extrémně vzácný a sporadicky publikovaný případ biopticky i autopticky verifikovaného metastazujícího ccRC bez zjevného primárního ložiska tumoru v ledvině. Při pitvě byla zjištěna infiltrace kůry obou ledvin bez typického obrazu solitárního, uzlovitého renálního tumoru okrově žluté barvy s hemoragiemi a nekrotizací. Multifokální či bilaterální výskyt bývá poměrně vzácný ($u < 5\%$ těchto karcinomů), a to zejména u hereditárních forem [2]. Případ generalizovaného RC imitujícího stadium IV plicního karcinomu popsal rovněž Griniatsos et al [6]. Existuje několik teorií vysvětlujících vznik tohoto jevu [7]. Kromě možného selhání detekčních modalit během klinické diagnostiky se nejčastěji spekuluje o možnosti spontánní regrese

primárního renálního ložiska. U našeho pacienta však s ohledem na přítomnost izolované masy nádorové tkáně při hilu levé ledviny nevyklučujeme ani možnost vývoje tumoru z ektopické ledviny.

Literatura

1. Bukowski RM. Metastatic clear cell carcinoma of the kidney: therapeutic role of bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 83–96.
2. Moch H, Amin MB, Argani P et al. Renal cell tumors. In: Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th ed. IARC Press: Lyon 2016: 18–21.
3. McKenney JK. Kidney: Tumors and tumorlike condition. In: Goldblum JR, McKenney JK, Lamps LW et al (eds). Rosai and Ackerman's surgical pathology. 11th ed. Elsevier Inc.: Philadelphia 2018: 1025–1040.
4. Beneš P. Metastazující karcinom ledviny – současné možnosti léčby. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(1): 38–46.
5. Shiono S, Yoshida J, Nishimura M et al. Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34(1):46–49.
6. Griniatsos J, Michail PO, Menenakos C et al. Metastatic renal clear cell carcinoma mimicking stage IV lung cancer. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(1): 15–17.
7. Kumar RM, Aziz T, Jamshaid H et al. Metastatic renal cell carcinoma without evidence of a primary renal tumour. *Curr Oncol* 2014; 21(3): e521–e524. doi: 10.3747/co.21.1914.