Karcinom ledviny s Xp 11.2 translokací

MUDr. Zuzana Kováčová-Majerová, FEBU, MUDr. Radomír Zachoval, Ph.D., Dr.h.c., MUDr. Yaroslav Andriychuk
Urologické oddělení nemocnice Třebíč

Prezentace kazuistiky mladého pacienta, přijatého s příznaky renální koliky, u kterého následné zobrazovací vyšetření odhalilo objemný tumor ledviny. V čase diagnózy již byla přítomna metastáza v regionální lymfatické uzlině. U pacienta byla provedena radikální nefrektomie a lymfadenektomie s histologickým nálezem karcinomu ledviny z renálních buněk s Xp 11,2 translokací, pT2a N1 M0 G3. Pacient je dále sledován na urologické a onkologické ambulanci, kde mu byla nasazena cílená léčba v rámci klinické studie a je bez známek generalizace onemocnění.

Klíčová slova: translokační karcinom ledviny Xp 11.2, cílená léčba.

Xp 11.2 translocation renal cell carcinoma

A case report of a young patient with an image of a renal colic, with a finding of a huge renal tumour. A metastasis in a regional lymph node was present at time of diagnosis. The patient has undergone a radical nephrectomy and lymphadenectomy with a histological finding of a renal cell carcinoma with a Xp 11,2 translocation, pT2a N1 Mo G3. Patient has started a target therapy as a part of a clinical trial and he is without signs of metastases.

Key words: Xp 11,2 translocation renal cell carcinoma, target therapy.

Urol. praxi, 2014; 15(4): 182–184

Úvod

Karcinom ledviny tvoří přibližně 2–3 % všech solidních nádorů dospělé populace s incidencí 5,8 a mortalitou 1,4 na 100 000 obyvatel (1). Nejvyšší incidence na světě je v České republice, kde byla v roce 2010 incidence 14,62 a mortalita 5,17 na 100 000 obyvatel (2). Muži jsou postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy, někdy se uvádí poměr 3:2 (3). U jedné třetiny nemocných je dosud onemocnění diagnostikováno v lokálně pokročilém nebo metastazujícím stadiu. U 20–40 % nemocných se dříve či později po chirurgickém výkonu objeví metastatický rozsev. Nejčastějšími místy metastatického postižení jsou plíce, kosti, lymfatické uzliny, nadledviny, játra, měkké tkáně a mozek (4). Kompletní patologický staging dosud nejlépe slouží k posouzení výsledků léčby a odhadu prognózy v individuálních případech. Nádorové postižení lymfatických uzlin je často spojeno s velmi špatnou prognózou. Přes určitou problematičnost při jeho stanovení je možné považovat grading malignity za jeden z nejvýznamnějších prediktorů prognózy nemocných s karcinomem ledviny (5). V současné době je pohled na renální karcinom ovlivněn průkazem genetických faktorů, které hrají klíčovou úlohu při jeho rozvoji. Asi nejznámějším genem je von Hippelův-Lindauův gen (6). „MiTF/TFE family" translokační karcinomy jsou poměrně nově vytvořenou skupinou, jež zahrnuje nádory spojené s translokacemi některých oblastí chromozomů (7). Translokace zahrnující gen TFE3 indukují nadprodukci proteinů a ty mohou být specificky stanoveny imunohistochemicky, a to i z archivovaných parafinových bloků (8).

Klasická triáda příznaků pochází ještě z doby před nástupem moderních zobrazovacích metod, kdy nález hmatného tumoru, hematurie a bolesti v bederní krajině zpravidla vedl k diagnóze renálního nádoru. V dnešní době je klasická triáda příznaků přítomna jen u pokročilých nádorů. V ojedinělých případech může mikrohematurie nebo kolikovitá bolest při ucpání močovodu koagulem upozornit i na relativně časné stadium nemoci. U našeho pacienta se tyto symptomy objevily – vzhledem k věku pacienta a absenci potíží v minulosti byly tyto příznaky přisuzovány spíše renální kolice než nádorovému onemocnění.

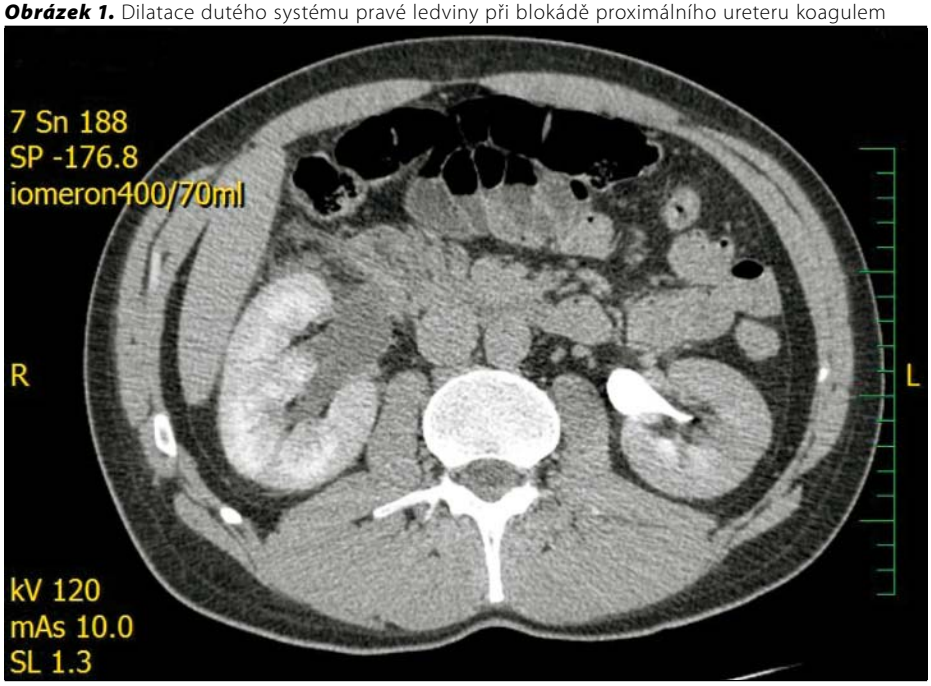
Kazuistika

Pacient, 36 let, byl přijat na urologické oddělení pro týden trvající makroskopickou hematurii a dysurické potíže s akutně zhoršenou bolestí v bederní krajině vpravo s nauzeou a třesavkou.

Rodinná i osobní anamnéza byly negativní, pacient byl nekuřák v dobrém biologickém stavu. Fyzikální nález odpovídal pravostranné renální kolice, v laboratorních odběrech byly zvýšeny zánětlivé parametry a mikrohematurie. Dusíkaté látky, jaterní enzymy a krevní obraz byly v normě. S podezřením na renální koliku bylo provedeno UZ vyšetření urotraktu s nálezem suspektní expanze, vycházející z dolního polu pravé ledviny, bez známek litiázy. Následně bylo provedeno CT ledvin s vylučovací fází, které potvrdilo expanzní útvar s maligním sycením v oblasti dolního polu ledviny velikosti 85 x 68 x 71 mm, s dilatací dutého systému (pánvička 26 mm, proxim. ureter 8 mm), lumen ureteru vyplněn koagulem. Nebyly přítomny známky trombózy v. renalis, játra byla bez metastáz, LU nezvětšené. Byla zahájena analgetická a hemostyptická terapie s dobrým efektem. Po odchodu starých koagul byl pacient bez bolestí a bez hematurie propuštěn do domácí péče. Ambulantně byla následně doplněna stagingová a předoperační vyšetření. Rtg snímek hrudníku ani scintigrafie skeletu nevykazovaly přítomnost metastáz. Předoperačně provedená fázová scintigrafie ledvin prokázala podíl funkce zdravé ledviny 60 %. Týden od diagnózy byl pacient opětovně přijat na urologické oddělení, kde byla vzhledem k makroskopické hematurii provedena diagnostická uretrocystoskopie s negativním nálezem a operační revize pravé ledviny. Vzhledem k palpačně suspektní hilové lymfatické uzlině byla provedena radikální nefrektomie s regionální lymfadenektomií. Celková krevní ztráta byla do 150 ml. Peroperační průběh byl bez komplikací, laboratorní odběry prokazovaly lehkou renální insuficienci a pokles zánětlivých parametrů, ostatní výsledky byly v normě. Operační rána se zhojila bez komplikací a pacient byl v dobrém klinickém stavu propuštěn 9 dní po operaci.

Histologický nález potvrdil světlebuněčný karcinom z renálních buněk, průměru 85 mm,

Obrázek 1. Dilatace dutého systému pravé ledviny při blokádě proximálního ureteru koagulem



Obrázek 2. Ložiskově prokrvácený tumor pravé ledviny s četnými nekrózami

ložiskově prokrvácený, s četnými nekrózami, eosinofilní cytoplazmou, bez invaze do okolí. Odstraněná hilová lymfatická uzlina průměru 18 mm prokázala metastázu téhož karcinomu, ostatní uzliny byly bez přítomnosti metastáz. Podrobné histologické vyšetření odhalilo karcinom s papilární architekturou a psammomatózními tělísky, typickými pro karcinomy spojené s Xp 11,2 translokací, pT2a N1 M0, Fuhrmannové grade III. Vzhledem k povaze tumoru a pozitivní hilové uzlině byl následně pacient odeslán k uroonkologické komisi a zařazen do klinické studie cílené biologické léčby (dvojitě zaslepená studie s pazopanibem oproti placebu). V současnosti pokračuje v onkologické léčbě v rámci studie v dávce 800 mg léčiva/den s dobrou tolerancí a je bez známek generalizace onemocnění.

Diskuze

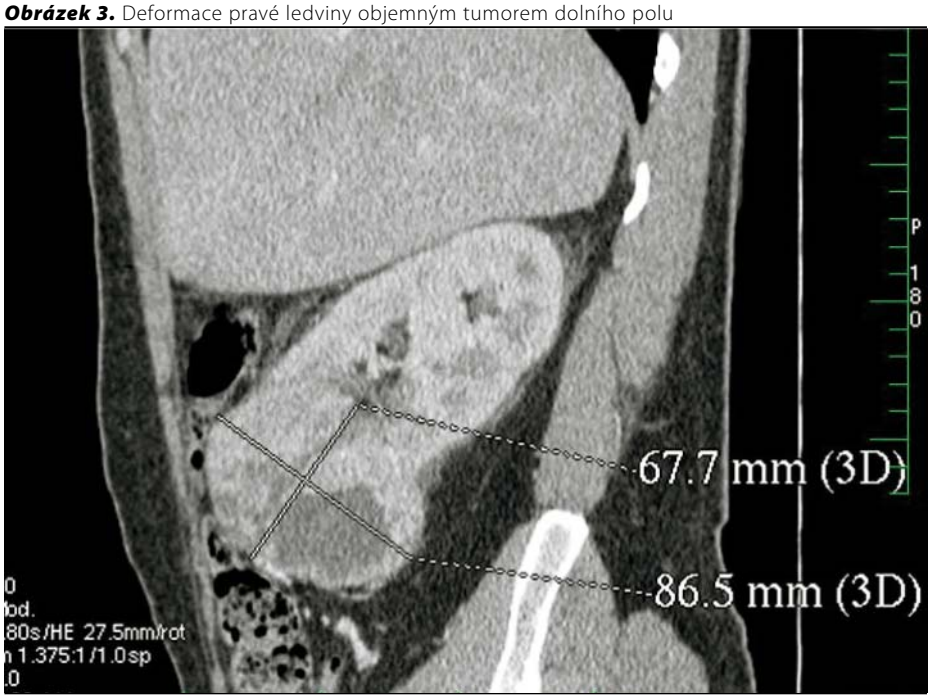
Karcinom s translokací Xp 11 je vzácný tumor, definovaný různými translokacemi chromozomu Xp 11.2, které vedou ke genové fúzi části krátkého raménka chromozomu X v lokusu 11.2 zahrnující TFE3 gen. Translokací dochází k rekombinaci nepříbuzných sekvencí z různých chromozomů a tvorbou hybridních genů. Tyto geny se mohou chovat jako onkogeny. Jedná se o tumory se značným maligním potenciálem, postihující převážně mladší věkové skupiny (9). U dětí tvoří nejméně třetinu pediatrických renálních karcinomů (10). Makroskopicky je žlutohnědý, často nekrotický a prokrvácený. Mikroskopicky tvoří papily se světlými nádorovými buňkami. Může metastazovat do regionálních lymfatických uzlin, vzácně do jiných orgánů (11). Základní terapií je léčba chirurgická s odstraněním primárního tumoru a v případě suspekce i odstraněním regionálních lymfatických uzlin. Vzhledem k často agresivnímu průběhu onemocnění je v indikovaných případech nasazena adjuvantní léčba. Rozpoznání molekulární patogeneze světlebuněčného renálního karcinomu umožnilo rozvoj molekulárně cílené biologické terapie. VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor) je pravděpodobně nejdůležitější růstový faktor angiogeneze. Zmapování dostředivých signálních tras počínajících VEGF receptory umožnilo definovat terčové struktury, jejichž zásah může vést k přerušení signální trasy pro angiogenezi (12), a tím dostat pod kontrolu růst nádoru.

Vzhledem k nízkému věku, dobrému výkonnostnímu stavu a histologicky potvrzenému postižení regionální lymfatické uzliny včetně nepříznivého gradingu byl pacient indikován k nejmodernější dostupné léčbě a již 5 týdnů po operaci byl zařazen do jedné z klinických studií.

Závěr

Z dostupné literatury lze shrnout, že translokační karcinom Xp 11.2 je vzácný typ nádoru s výskytem pod 1 %. Jejich nízký počet může být dán i tím, že tyto nádory byly po minulá léta patology diagnostikovány jako jiné entity. V současnosti může patolog potvrdit diagnózu na základě imunohistochemie (13). Přínosná je práce Campara et al. z roku 2008, kdy popisuje případ 31 pacientů (13 mužů a 18 žen) s prokázaným translokačním karcinomem Xp 11,2. Průměrný věk byl 24,6 roku (0,9 až 64 let). Pouze 3 pacienti byli starší 40 let, 58 % mělo lokalizované onemocnění, 35,5 % metastázy do regionálních uzlin, 6,5 % viscerální metastázy. Průměrná doba sledování u 29 z nich byla 29,5 měsíce (5 až 92). Jeden měl za 36 měsíců recidivu v lymfatických uzlinách, další za 9 měsíců metastázy plic a jater, další za 2 roky mnohočetné metastázy. Celkem 16 % (5 pacientů) zemřelo za 3, 6, 6, 24 a 36 měsíců (8). Prognóza našeho pacienta je zatím nejistá. U metastatického karcinomu ledviny je nová cílená léčba schopna prodloužit celkové přežití z 6–8 měsíců na 4–6 let. Tento úspěch je však spojen s vysokou cenou léčby, a proto by mělo být jasně určeno, kdo bude mít z léčby největší

Obrázek 3. Deformace pravé ledviny objemným tumorem dolního polu



Tabulka 1. Systémová terapie pacientů s RCC dle doporučení EAU pro rok 2013 (1b)

Typ RCC	Riziková skupina dle MSKCC	Léčba 1. linie	Léčba 2. linie po TKI:	Léčba 3. linie po TKI:
Světle-buněčný	příznivá / intermediální	Sunitinib IFN-alfa + bevacizumab Pazopanib	Axitinib Sorafenib Everolimus	Everolimus
		u vybraných pacientů: IFN-alfa IL-2 – vysoké dávky	po cytokinech: Sorafenib Axitinib Pazopanib	
	nepříznivá (dle MKSCC + metastázy)	Temsirolismus		
Nesvětle-buněčný	všechny skupiny	*Standardní terapie není dostupná* *Pacienti léčeni v klinických studiích*		

benefit (14). Vzhledem k netypickému tumoru byl pacient dle doporučení EAU (tabulka 1) zařazen do klinické studie. Cílená biologická léčba je v České republice dostupná v komplexních onkologických centrech. Nejmodernější dostupná léčba zatím probíhá formou klinických studií, do kterých je také možné pacienty zařadit. Seznam probíhajících studií je dostupný na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (15).

Literatura

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr; 61(2): 69–90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010 Mar; 46(4): 765–781.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin, 1999; 49: 8–31.
4. Novotvary 2007 ČR. ÚZIS ČR 2010. www.svod.cz
5. Kawaciuk I, Hyršl L, Dušek P, Jarolím L, et al. Rozměr nádoru, staging a grading malignity v prognóze karcinomu ledviny. Ces. Urol 2005; 9(3): 42.
6. Lonser RR, Glenn GM, Walther MM, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003; 361: 2059–2067.
7. Branžovský J, Martínek P, Baulet K. Využití molekulární genetiky v diferenciální diagnostice nádorů ledvin. Ces Urol 2012; 16(4): 214–221.
8. Camparo P, Vailiu V, Molinie V, et al. Renal translocation carcinomas. Clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profi ling analysis of 31 cases with a review of the literature. Am J Surg pathol 2008; 35: 656–670.
9. Salles PGO, Soto M jr. Kidney carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 (ASPL-TFE3) gen vision. Int Braz J Urol 2005; 31: 251–255.
10. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathological, and genetic spectrum. Am J Surg Pathol 2007; 31: 1149–1160.
11. Podhola M. Karcinom ledvin dospělých. Onkologie 2009; 3(2): 80–82.
12. Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer 2002; 2: 673–682.
13. Hora M, Hes O, Eret V, et al. Translokační renální karcinom Xp11.2 typu ASPL/TFE3.Ces Urol 2008; 12(3): 186–193.
14. Szakácsová, M. Nádory ledvin v Přehled novinek z 9. konference ESOU. Ces Urol 2012; 16(2): 130–136.
15. Študentová H, Algoritmus léčby metastatického karcinomu ledviny. Urol. praxi, 2011; 12(3): 152–157.

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2013
Článek přijat k publikaci: 28. 11. 2013

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Zuzana Kováčová-Majerová
Urologické oddělení nemocnice Třebíč
Purkyňovo nám. 133/2, 674 01 Třebíč
akosua@post.sk