

LEIOMIOMATOZNI KARCINOM BUBREŽNIH STANICA – PRIKAZ BOLESNIKA

LEIOMYOMATOUS RENAL CELL CARCINOMA – CASE REPORT

MONIKA ULAMEC, IGOR TOMAŠKOVIĆ, JURE MURGIĆ, BOŽO KRUŠLIN*

Deskriptori: Bubrežni tumori – patologija; Karcinom bubrežnih stanica – patologija; leiomiom – patologija

Sažetak. Prema klasifikaciji WHO-a histološki tipovi karcinoma bubrega, podrijetla epitela bubrežnih tubula, svijetlostanični su, papilarni i kromofobni. Karcinomi koji ne zadovoljavaju kriterije i ne mogu se svrstati u postojeće tipove opisuju se kao neklasificirani podtip. U novijoj literaturi spominju se novi, rjeđi podtipovi; folikularni; svijetlostanični papilarni i cistični; onkocitni papilarni i leiomiomatozni karcinom bubrežnih stanica. Posljednji spomenuti ima dvije komponente, pokazuje klasičnu sliku svijetlostaničnog karcinoma, ali i zrelu glatkomišićnu komponentu benigna izgleda. U literaturi postoji nekoliko manjih serija koje opisuju bolesnike s takvim tumorom, do sada ih je ukupno opisano 14. Ovdje donosimo prikaz bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica obilne leiomiomatozne strome koji je u trenutku dijagnoze imao već razvijene metastaze u oba plućna krila.

Descriptors: Kidney neoplasms – pathology; Carcinoma, renal cell – pathology; Leiomyoma – pathology

Summary. According to WHO tumor classification histological subtypes of renal cell carcinoma are clear cell, papillary and chromophobe carcinoma. Carcinomas that do not fit readily into one of the categories should be assigned as unclassified. In recent literature new and emerging entities are described; follicular, clear cell papillary and cystic, oncocytic papillary and leiomyomatous renal cell carcinoma. The last one is microscopically composed of areas resembling clear cell carcinoma with sheets of epithelial cells having abundant clear cytoplasm and areas of mature smooth muscle. There are few articles describing above mentioned new entity. Altogether 14 cases are reported. In time of the diagnosis our patient had leiomyomatous renal cell carcinoma and metastatic tumors in both pulmonary lobes.

Liječ Vjesn 2011;133:190–193

Karcinom bubrežnih stanica maligna je neoplazma bubrega, podrijetla epitela bubrežnih tubula, a čini više od 90% svih malignih tumora bubrega u odraslih.¹ Uobičajeni histološki tipovi karcinoma bubrežnih stanica jesu svijetlostanični, papilarni i kromofobni tip od čega je karcinom svijetlih stanica daleko najčešći.¹ Mikroskopski se spomenuti karcinom karakteristično sastoji od solidnih nakupina, acinarnih i alveolarnih struktura obloženih tumorskim stanicama svijetle ili lagano eozinofilne citoplazme, jasnih staničnih granica, a između opisanih nakupina nalazi se mreža malih krvnih žila tanke stijenke. Karcinom bubrežnih stanica najčešće metastazira hematogeno, putem šuplje vene, u pluća, iako često metastazira i limfom, a također je poznat po nastanku »kasnih« metastaza, nakon 10 godina i više. Njegova prognoza određena je stadijem bolesti i gradusom tumora.¹ U literaturi se posljednjih godina sve više opisuje posebna vrsta karcinoma bubrežnih stanica; leiomiomatozni karcinom bubrežnih stanica.² Ovdje prikazujemo jednog takvog pacijenta, s karakterističnom histološkom slikom.

Prikaz bolesnika

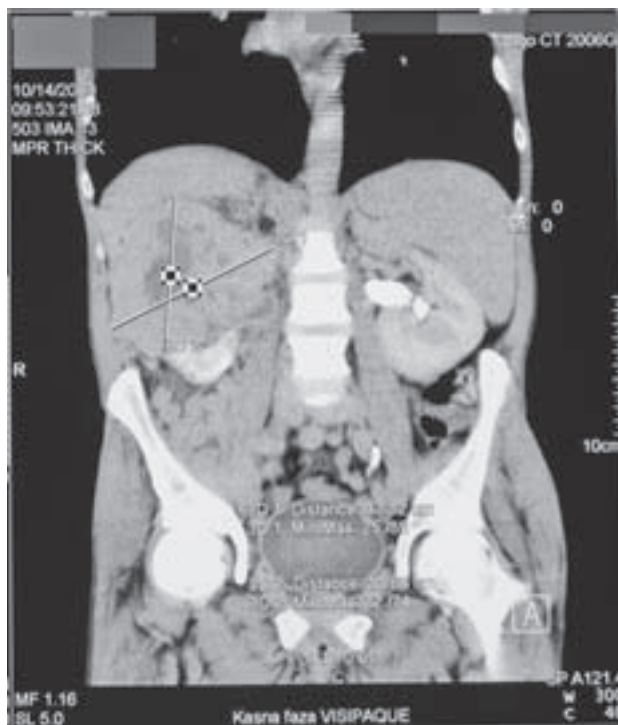
Tridesetpetogodišnji muškarac, po zanimanju poljoprivrednik, u listopadu 2009. godine prvi put dolazi na pregled zbog makrohematurnije s krvnim ugrušcima i tupe boli lumbalno desno te se dijagnostički obradi. Pacijent negira pušenje i konzumaciju alkohola, do sada zdrav. U obiteljskoj anamnezi, u bližjoj obitelji, nema podataka o bilo kakvoj malignoj bolesti. Učinjen je UZ i CT pregled koji pokazuje tumorsku tvorbu u gornjem polu i srednjoj trećini bubrega, a mjeri do 14 cm, s centralno vidljivom nekrozom (slika 1). U oba plućna režnja, na bazi, nalaze se metastaze prethodno opisanog tumora, a paraaortalni limfni čvorovi su povećani. Bolesnik se hospitalizira u Urološkoj klinici KBC-a »Sestre

milosrdnice« i učini se desnostrana radikalna nefrektomija s ureterektomijom i kavotomijom zbog vidljivog tromba u bubrežnoj i donjoj šupljoj veni. Na patohistološku analizu primljen je bubrež s okolnim masnim tkivom i dijelom uretera. Sam bubrež bio je veličine 14 x 10 x 10 cm, na reznoj plohi sa smeđastim, relativno neoštro ograničenim, čvršćim tumorom, promjera do 12 cm, koji zauzima oko 80% bubrega, uz očuvan samo dio jednog pola. Tumor je za dva centimetra manji nego što je to bilo procijenjeno slikovnim metodama tijekom dijagnostičke obrade. Tumor makroskopski nije probijao bubrežnu kapsulu, niti se nalazio u kanalnom sustavu bubrega, ali se nalazi u lumenu i stijenci te oko bubrežne vene (slika 2). Mikroskopski je opisani tumor građen od solidnih nakupina atipičnih stanica svijetle citoplazme, s jezgrićom vidljivom pod većim povećanjem mikroskopa (400x), a nalaze se i područja u kojima opisane stanice imaju eozinofilnu citoplazmu (slika 3). Opisana područja odgovarala bi uobičajenom karcinomu bubrega, svijetlih stanica, ali između nakupina tumorskih stanica nalazi se obilna stroma građena od unimorfni vretenastih stanica koje imunohistokemijski pokazuju pozitivnu reakciju na vimentin i SMA (glatkomišićni aktin) (slika 4), a negativnu reakciju na HMB-45. Na jednom od prereza vide se i krvne žile debelih stijenki. Imunohistokemijski, epitelne tumorske

* Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice« (Monika Ulamec, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice« (mr. sc. Igor Tomašković, dr. med.), Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice« (Jure Murgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Ulamec, Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Sestre milosrdnice« Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: mulamec@kbsm.hr

Primljeno 26. listopada 2010., prihvaćeno 30. ožujka 2011.

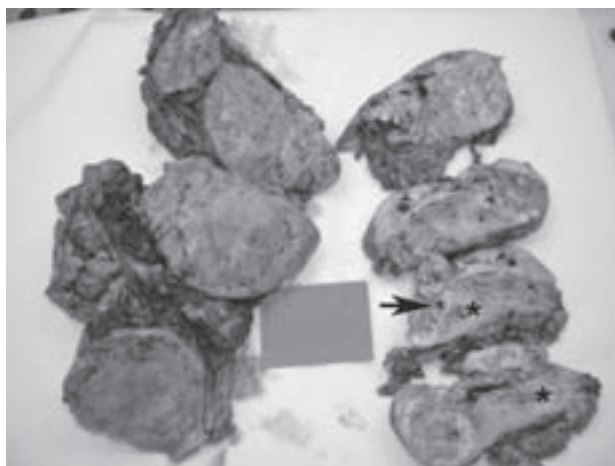


Slika 1. CT prikaz tumora, vidi se tumorska tvorba desnog bubrega koja gotovo u cijelosti ispunjava bubreg, očuvan je manji dio donjeg pola
Figure 1. CT finding of tumor; tumorous mass in the right kidney is completely replacing kidney parenchyma, with only part of the lower pole left

stanice pokazuju pozitivnu reakciju na CK7, EMA, CD10 i vimentin. Uz prethodno opisani tumor primljena su i 4 interaortokavalna te 14 parakavalnih limfnih čvorova, promjera 0,3–2 cm, a u kojima se histološki tumor ne nalazi. Prema trenutno važećoj klasifikaciji WHO-a za tumore bubrega, iz 2004. nalaz odgovara karcinomu bubrega, neklasificiranog tipa. Bolesnik je upućen na dodatni pregled onkologu i pulmologu radi odluke o daljnjoj terapiji. Pacijent je primio dva ciklusa kemoterapije sunitinibom, a naknadnom reevaluacijom stanja, uz uredan CT nalaz bubrežne lože, bez znakova recidiva bolesti i dalje uz vidljive stacionarne metastaze na plućima, primio je još dva ciklusa kemoterapije. Nakon 16 mjeseci pacijent se subjektivno dobro osjeća, bez znakova relapsa i bez znakova progresije metastatske bolesti.

Rasprava

Karcinom bubrega koji se svojom histološkom slikom ne može potpuno uklopiti u bilo koji od podtipova (svijetlostanični, papilarni i kromofobni) ili je građen od nekoliko različitih komponenata, prema trenutno važećoj klasifikaciji WHO-a iz 2004., odgovara karcinomu bubrega neklasificiranog tipa.¹ U novijoj literaturi sve se više spominju novi, rjeđi podtipovi karcinoma bubrežnih stanica: folikularni; svijetlostanični papilarni i cistični; onkocitni papilarni i leiomiomatozni karcinom bubrežnih stanica.² Posljednji podtip sastoji se od dvije histološke komponente, područja koja potpuno odgovaraju slici klasičnoga svijetlostaničnog karcinoma bubrega i glatkomišićne strome koja je benigna histološkog izgleda, dijelom nalikuje angiomiolipomu.^{2,3} Tumor s takvom, bifazičnom histološkom slikom opisuju se u pojedinim radovima još od 1987. godine gdje Govaerts i sur.⁴ opisuju gnijezda karcinomskih stanica unutar angiobroma te razmatraju ideju da bi se moglo raditi o karcino-



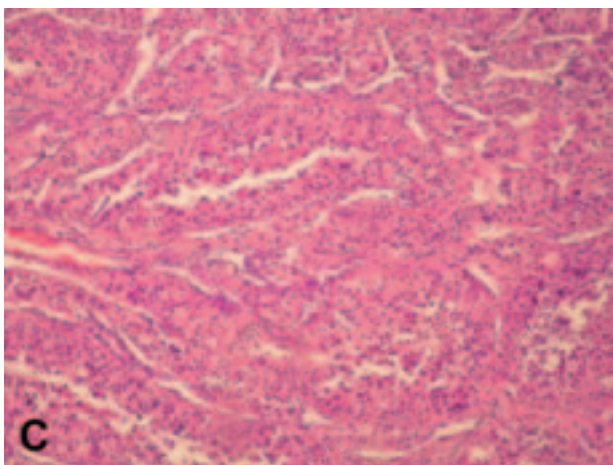
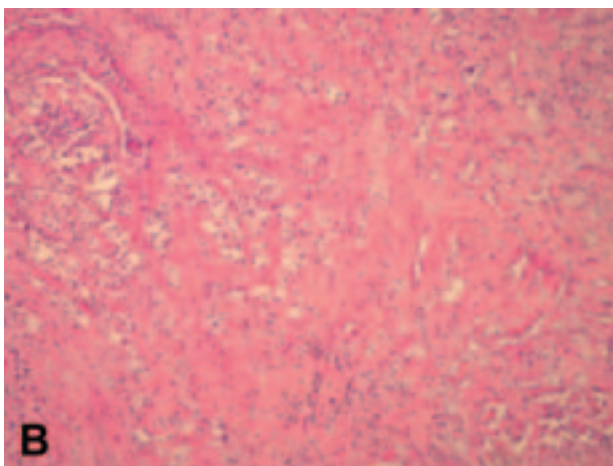
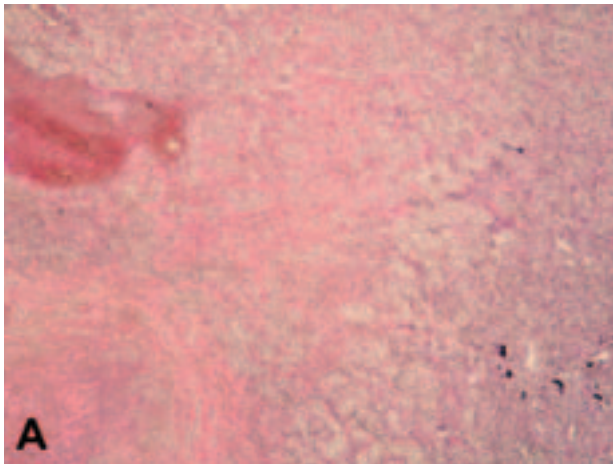
Slika 2. Makroskopski prikaz bubrega s neoštro ograničenom tumorskom tvorbom i vidljivom infiltracijom bubrežne vene (strelica), bubrežni parenhim očuvan je tek rubno (zvjezdica)

Figure 2. Macroscopic appearance of kidney with uncircumscribed tumor and visible infiltration of renal vein (arrow), renal tissue is seen on the specimen margin (asterix)

sarkomu. Do sada je, po našim spoznajama, pregledom literature u engleskome govornom području (Pub Med) opisano 14 tumora s odgovarajućom histološkom i imunohistokemijskom slikom, a u hrvatskoj literaturi ovo je prvi opisani slučaj. U literaturi se naziva različitim imenima: karcinom bubrežnih stanica s obilnom leiomiomatoznom stromom, karcinom bubrežnih stanica s prominentnom proliferacijom nalik angioliomiomu te bubrežni angiomioadenomatozni tumor.²⁻⁷ Tumor se češće pojavljuje u žena, u široku dobno rasponu (opisani su slučajevi od 18 do 93 godine). Naš je pacijent muškarac u dobi od 35 godina. U većini slučajeva nije bilo značajnijih prethodnih bolesti u anamnezi, kao što je bilo i u našeg bolesnika. Dvije su pacijentice imale istodobne karcinome drugih organa (dojka i bubreg), a jedan pacijent imao je tuberoznu sklerozu.² U većini slučajeva tumor je bio incidentalni nalaz, a troje se očitovalo hematurnom, kao i ovdje opisani bolesnik.

Makroskopski su tumori veličine 1,8–14 cm, a većina ih je bila manja od 4 cm, na prerezu svijetlosmeđi do žuti, najčešće s makroskopski vidljivom debelom vezivnom kapsulom.²⁻⁹ Kod našeg bolesnika tumor je mjerio 12 cm, na prerezu je bio svijetložute boje, relativno neoštro ograničen prema bubrežnom parenhimu, bez jasno vidljive kapsule u cijelom opsegu tumora. Tumor se makroskopski nije širio u okolno masno tkivo, ali se nalazio u lumenu bubrežne vene. Mikroskopski su se u literaturi opisani tumori sastojali od gnijezda, tračaka i nakupina atipičnih epitelnih stanica, tvoreći često solidne nakupine, tubularne formacije i papilarne strukture. Atipične epitelne stanice imaju obilnu svijetlu citoplazmu, s minimalnom pleomorfijom jezgara, a što odgovara slici klasičnog karcinoma bubrega svijetlih stanica. Stroma ima zreli glatkomišićni izgled, često s dilatiranim vaskularnim prostorima i mjestimice s krvnim žilama debele stijenke. Udio leiomiomatozne strome varira, od 10 do 70%.²⁻⁹ I u našem slučaju tumor se sastojao od obje opisane komponente, klasične slike karcinoma bubrežnih stanica, svijetle citoplazme, a na pojedinim prerezima atipične epitelne stanice imale su i eozinofilnu citoplazmu te glatkomišićne strome benigna izgleda.

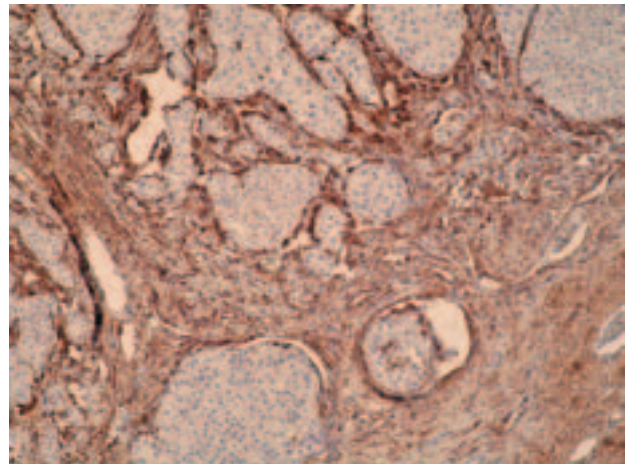
Epitelna komponenta tumora opisanih u literaturi imunohistokemijski je pokazivala pozitivnu reakciju na cito-



Slika 3. Mikroskopski izgled tumora; A. i B. 40x HE i 100x HE, nakupine atipičnih svijetlih stanica unutar obilne glatkomišićne strome; C. 200x HE, tumorske stanice s eozinofilnom citoplazmom

Figure 3. Microscopic tumor features; A. and B. 40x HE and 100x HE, sheets of epithelial cells having abundant clear cytoplasm within areas of mature smooth muscle. C. 200x HE, cells with eosinophilic cytoplasm

keratin-PAN, citokeratin 7, CD 10, S-100, EMA i vimentin, a glatkomišićni aktin (SMA) i HMB-45 su bili negativni. Stromalna komponenta pokazivala je pozitivnu reakciju na SMA, kaldezon, dezmin i vimentin, a negativnu na HMB45, CD117, citokeratine, EMA, estrogenske i proge-



Slika 4. 200x SMA, stroma pokazuje pozitivnu reakciju na glatkomišićni aktin

Figure 4. 200x SMA, positive stromal reaction to smooth muscle actin

steronske receptore.²⁻⁸ U našem slučaju epitelnja komponenta pokazivala je pozitivnu reakciju na citokeratin 7, EMA, CD10 i vimentin, a negativnu na RCC, SMA i HMB-45. Stromalna komponenta imunohistokemijski je bila pozitivna na vimentin i SMA te negativna na HMB-45.

Istraživanja genskih aberacija u ovim su tumorima limitirana, izvedena su na sveukupno 7 slučajeva te u jednoj seriji pokazuju gubitak VHL i FHIT s gubitkom kromosoma 3 u dva slučaja, dok u drugoj seriji tih promjena nema.^{2,8,10} U našem slučaju nije rađena genska obrada pacijenta.

U diferencijalnoj dijagnostici ovih tumora, uz klasičan karcinom svijetlih stanica, treba razmotriti angiomiolipom (koji daje pozitivnu reakciju na HMB-45) s koegzistirajućim karcinomom svijetlih stanica i karcinosarkom (gdje obje komponente, epitelnja i stromalna, imaju maligne karakteristike). Miješani epitelnostromalni tumor bubrega također se sastoji od dvije komponente, epitelnje i stromalne, ali obje su benigna histološkog izgleda. Epitel je splošten, cilindričan ili kubičan, tek rijetko urotelni, svijetle do eozinofilne citoplazme, a stroma ima izgled strome jajnika i uz SMA, imunohistokemijski daje pozitivnu reakciju na estrogenske i progesteronske receptore.¹

Michal i sur. opisuju seriju od 5 pacijenata⁹ s tumorima bubrega čije histološke slike pokazuju obje komponente, a nazivaju ih bubrežni angiomioadenomatozni tumori. U tih tumora i kapsula je glatkomišićna, a uz područja izgleda svijetlostaničnog karcinoma nalaze se tubularne strukture obložene manjim, unimorfnim stanicama, sitnih, bazalno smještenih, jezgara nalik zubalu morskog psa (»shark smile«). Michal i sur. smatraju da su ti tumori poseban entitet koji je morfološki, imunohistokemijski i genetski različit od konvencionalnog svijetlostaničnog karcinoma i miješanog epitelnostromalnog tumora bubrega te karcinoma bubrega s obilnom glatkomišićnom stromom.^{6,9} Također smatraju da je bubrežni angiomioadenomatozni tumor najvjerojatnije benigna tijeka,⁹ što je teško utvrditi na tako malenom uzorku, osobito s obzirom na to da se u svih nalaze područja izgleda svijetlostaničnog karcinoma bubrega.

Slučajevi koji su do sada opisani u literaturi većinom su odgovarali stadiju T1 i u trenutku objavljivanja bili su bez pojave metastatske bolesti ili recidiva.²⁻⁹ Kuhn i sur.³ također su opisali pet slučajeva tumora koje oni nazivaju karcinom

bubrežnih stanica s proliferacijom nalik angioleiomiomu. Jedan od opisanih pacijenata preminuo je zbog koštanih metastaza.

Ovdje opisani bolesnik već je u trenutku pojave simptoma imao razvijene metastaze u plućima te se nakon resekcije makroskopski i histološki vidjela infiltracija bubrežne vene pa se, bez obzira na karakterističnu histološku sliku, po kliničkom ponašanju ne može svrstati u prethodno spomenute slučajeve koje su opisali Michal i sur.^{6,9}

U zaključku je potrebno naglasiti da su opisani novi entiteti tumora bubrežnih stanica (folikularni; svijetlostanični papilarni i cistični; onkocitni papilarni i karcinom bubrežnih stanica s leiomiomatoznom stromom) koji još nisu uvršteni u klasifikaciju WHO tumora bubrega, ali se sve češće raspoznaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Postoji mogućnost da će se s obzirom na histološku sliku ti tumori svrstavati u određene skupine koje će, uz stadij bolesti, biti jedan od prognostičkih pokazatelja. Novoopisane entitete treba registrirati i opisivati, ali s obzirom na malen broj objavljenih slučajeva u literaturi te manjkave podatke o praćenju pacijenata potreban je oprez pri bilo kakvom njihovu svrstavanju u prognostički povoljnije ili nepovoljnije podskupine.

Ovaj prikaz bolesnika djelomično je prikazan na VIII. urološkom skupu Alpe-Adria, u Zagrebu, 2. listopada 2010.

L I T E R A T U R A

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours 2004.
2. Strigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Path 2009;22suppl 2:S2–23.
3. Kuhn E, De Anda J, Manoni S, Netto G, Rosai J. Renal cell carcinoma associated with prominent angioleiomyoma-like proliferation: Report of 5 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 2006;30:1372–81.
4. Govaerts JJ, van Gooswilligen JC, Vooyts GP, Ramaekers FC, Herman CJ, Debruyne FM. Renal hamartoma associated with renal cell (Grawitz) tumor: another indication that Grawitz tumors are carcinosarcomas. Eur Urol 1987;13:276–80.
5. Canzonieri V, Volpe R, Gloghini A, Carbone A, Merlo A. Mixed renal tumor with carcinomatous and fibroleiomyomatous components, associated with angiomyolipoma in the same kidney. Pathol Res Pract 1993; 189:951–9.
6. Michal M, Hes O, Havlicek F. Benign renal angiomyoadenomatous tumor: a previously unreported renal tumor. Ann Diagn Pathol 2000; 4:311–5.
7. Shannon BA, Cohen RJ, Segal A, Baker EG, Murch AR. Clear cell renal cell carcinoma with smooth muscle stroma. Hum Pathol 2009;40: 425–9.
8. Kuroda N, Tamura M, Tanaka Y i sur. Adult-onset renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusion with smooth muscle stroma and abnormal vessels. Pathol Int 2009;59:486–91.
9. Michal M, Hes O, Nemcova J i sur. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. Virchows Arch 2009;454:89–99.
10. Brunelli M, Menestrina F, Segala D i sur. Renal cell carcinoma associated with prominent leiomyomatous proliferation appears not to be a variant of clear cell renal cell carcinoma. Mod Path 2009;22:160A–161A.



Vijesti News

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

»NATJEČAJ 2012.« za prijam novih članova u slijedeće Kolegije:

- Kolegij internističkih znanosti – 4 člana
- Kolegij kirurških znanosti – 3 člana

Prijava treba sadržavati:

- molbu kandidata
- kratak životopis
- fotokopiju diplome doktorata znanosti
- deset najboljih znanstvenih radova »In extenso« po izboru kandidata
- popis svih objavljenih stručnih i znanstvenih radova
(priložiti potvrdu Središnje knjižnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu o impact factoru i citiranosti)
- Ispunjeni upitnik – www.amzh.hr (Novosti)

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji i Senat Akademije
2. Znanstvene ustanove iz područja medicine i srodnih grana biomedicine
3. Stručna društva učlanjena u Hrvatski liječnički zbor ili druga liječnička stručna i znanstvena društva

NAPOMENA: Svu potrebnu dokumentaciju molimo dostaviti u **tri** primjerka, jer u protivnom molbe neće biti razmatrane.

Natječaj je otvoren od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

Prijave slati na adresu:

**Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
»za Natječaj 2012.«
Praška 2/III, 10000 Zagreb**