OBOSTRANI KARCINOM BUBREŽNIH STANICA I ISTODOBNI UROTELNI KARCINOM NAKAPNICE I MOKRAĆOVODA: PRIKAZ BOLESNIKA

BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA AND CONCOMITANT UROTHELIAL CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS AND URETER: CASE REPORT

MONIKA ULAMEC, GORAN ŠTIMAC, OGNJEN KRAUS, BOŽO KRUŠLIN*

Deskriptori: Karcinom bubrežnih stanica – patologija, kirurgija; Urotelni karcinom – patologija, kirurgija; Bubrežni tumori – patologija, kirurgija; Bubrežna zdjelica – patologija, kirurgija; Ureterni tumori – patologija, kirurgija; Tumori, multipli, primarni – patologija, kirurgija

Sažetak. Prikazujemo bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i urotelnim karcinomom nakapnice i mokraćovoda lijevog bubrega. Bolesniku je prije devet godina odstranjen desni bubreg zbog karcinoma bubrežnih stanica. Do sada je u literaturi opisano 25 slučajeva istodobne pojave karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma nakapnice ili uretera istostranog bubrega. Srednja dob u vrijeme postavljanja dijagnoze je oko 65 godina, najčešći klinički simptom je hematurija, a 24% pacijenata ima metastaze pri prvom pregledu. Otprilike četvrtina pacijenata su pušači. Nema dokaza da se pri zajedničkom pojavljivanju tih dvaju tumora nalazi viši stupanj malignosti, niti specifičan histološki obrazac. Prema podacima iz literature do sada nije opisana istodobna pojava karcinoma bubrežnih stanica i istostranih urotelnih karcinoma nakapnice i mokraćovoda.

Descriptors: Carcinoma, renal cell – pathology, surgery; Carcinoma, transitional cell – pathology, surgery; Kidney neoplasms – pathology, surgery; Kidney pelvis – pathology, surgery; Ureteral neoplasms – pathology, surgery; Neoplasms, multiple primary – pathology, surgery

Summary. We report a patient with ipsilateral synchronous renal cell carcinoma and urothelial carcinoma of the left renal pelvis and ureter. The patient underwent nephrectomy 9 years earlier due to renal cell cancer of the right kidney. Only 25 cases of ipsilateral synchronous renal cell carcinoma and urothelial carcinoma have been reported in the literature. The median age at diagnosis was 65 years, hematuria was the most common presentation and 24% of patients had metastases at first examination. Approximately one fourth of the patients had a history of cigarette smoking. There is no proof about higher histopathological grade of malignancy or specific histological pattern of these tumors when they occur synchronously. In the literature there is no report on the synchronous occurrence of renal cell carcinoma and urothelial carcinoma of both the renal pelvis and ipsilateral ureter.

Liječ Vjesn 2007;129:70–73

Primarne multiple neoplazme nalaze se u otprilike 3–10% svih pacijenata s tumorom mokraćnog sustava.[1] Istodobno pojavljivanje karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma u istom bubregu veoma je rijetko.[1–4] Taj entitet može prouzročiti dijagnostičke teškoće jer se uz tumor bubrežnog parenhima primarna neoplazma odvodnog sustava bubrega lako može previdjeti.

Neki autori smatraju da pojava multiplih tumora u različitim dijelovima istog bubrega ima lošiju prognozu od svakog tumora pojedinačno.[3,5,17] Prikazujemo pacijenta s istodobnom pojavom karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma nakapnice lijevog bubrega te istostranog mokraćovoda. Bolesniku je devet godina prije odstranjen desni bubreg zbog karcinoma bubrežnih stanica.

Prikaz bolesnika

Bolesnik je rođen 1932. godine, pušač (do tri kutije cigareta na dan), umirovljenik.

U 6. mjesecu 1996. godine prvi put dolazi na pregled zbog hematurije i tupe boli lumbalno desno te se pregleda i dijagnostički obradi. Ultrazvučno se nalazi solidan proces donjeg pola desnog bubrega veličine oko 6 cm te dvije ciste lijevog bubrega, što je potvrđeno nalazom CT-a. Nakon ultrazvučnog nalaza učinjena je intravenska urografija te se nalazi ekspanzivni proces desnog bubrega uz potisnuće kanalnog sustava. Lijevo je nalaz bio uredan. Učinjena je i angiografija koja pokaže patološku vaskularizaciju u desnom bubregu te se postavi sumnja na tumor tipa karcinoma bubrežnih stanica, najvećeg promjera do 7 cm.

Učinjena je desnostrana radikalna nefrektomija s ureterektomijom (ureter se odstrani u cijelosti) te se patohistološki postavi dijagnoza adenokarcinoma bubrega tipa svijetlih stanica, nuklearnog gradusa 2. Tumor mjeri 5 cm u najvećem promjeru, dijelom je cističan, dijelom nekrotičan s nešto krvarenja, ne probija kapsulu bubrega i ne zahvaća kanalni sustav bubrega ni bubrežnu venu te se ne nalazi u limfnim čvorovima.

Tijekom razdoblja 1999. do 2002. godine pacijent je bio hospitaliziran u tri navrata i obrađivan zbog hematurije. Citološkom analizom urina iz lijevog bubrega nalazi se upala i nešto atipičnih stanica, ali CT-om, intravenskom i retrogradnom urografijom nije nađen tumorski proces lijevog bubrega ni mokraćnog mjehura.

U petom mjesecu 2003. godine bolesnik se ponovno hospitalizira. Retrogradnom urografijom nalazi se defekt pu-

* **Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Monika Ulamec, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.), **Klinika za urologiju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (Goran Štimac, dr. med.; prof. dr. sc. Ognjen Kraus, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Ulamec, Zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb, e-mail: mulamec@kbsm.hr

Primljeno 11. listopada 2005., prihvaćeno 17. listopada 2006.

njenja gornjeg kaliksa lijevog bubrega, a separatornom citologijom urina iz lijevog bubrega nađu se maligne stanice. Učinjena je parcijalna resekcija gornjeg pola bubrega. Patohistološki radi se o solidnim nakupinama i cističnim područjima adenokarcinoma bubrega tipa svijetlih stanica s opsežnom nekrozom i krvarenjem te se zaključuje da se najvjerojatnije radi o metastazi prije opisanog tumora iako se ne može sa sigurnošću isključiti primarni karcinom bubrežnih stanica lijevog bubrega.

Krajem godine učinjena je kontrolna obrada. Nalazi CT-a i cistoskopije bili su uredni. Citološki se nalazi upala i nešto atipičnih suspektnih stanica. Rendgenogram pluća bio je uredan.

Početkom 2004. godine verificira se recidiv tumora u srednjem odsječku preostalog dijela lijevog bubrega te proces na plućima. S obzirom na dob pacijenta te odstranjen desni bubreg i moguće metastaze na plućima odlučuje se za konzervativnu terapiju. Cistoskopski nalazi se hematurija iz lijevog ušća. Citološki se postavlja dijagnoza urotelnog karcinoma.

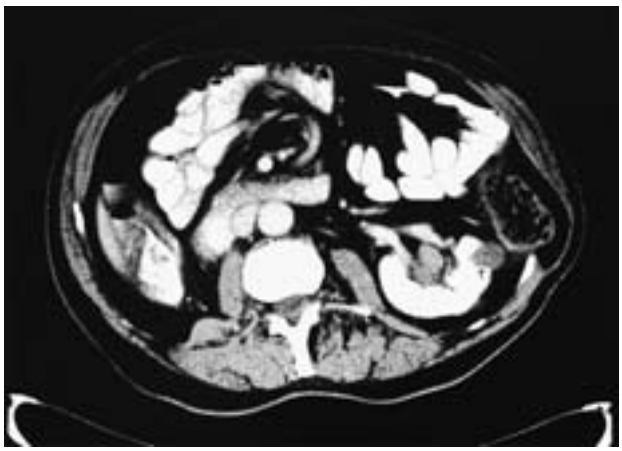
U 6. mjesecu 2005. godine bolesnik se hospitalizira zbog makrohematurije. Cistoskopski nalazi se papilarna promjena sluznice mokraćnog mjehura te ugrušak koji viri iz lijevog ureteralnog ušća. Na CT-u se u oba plućna krila vide promjene veličine do l cm koje bi mogle odgovarati metastatskom procesu, u jetri i slezeni uredan nalaz, a desna bubrežna loža je nakon prijašnje nefrektomije uredna. U području pijelona lijevo nalazi se solidna ekspanzivna lezija veličine oko 3 cm koja se imbibira kontrastom (slika 1). Nema povećanih limfnih čvorova. Mokraćni mjehur pokazuje uredan nalaz, bez povećanih čvorova u zdjelici. Citološki se nalazi urotelni karcinom. Učinjena je transureteralna resekcija promjene sluznice mokraćnog mjehura gdje se patohistološki nalazi papilarna hiperplazija urotela. Učinjena je i lijevostrana nefroureterektomija te klinička obrada bolesnika zbog predstojeće hemodijalize.

Na analizu je primljen resecirani bubreg s krvnim žilama i ureterom i s okolnim masnim tkivom u kojem se nalaze ostaci nadbubrežne žlijezde veličine 3×1,5×1 cm. Bubreg bez masne čahure mjeri 11×4,5×5 cm, a u kanalnom sustavu nalazi se mekši, mrvičasti tumor promjera do 3 cm koji ne infiltira bubrežni parenhim (slika 2.A i C). Supkapsularno se vide dvije ciste glatke stijenke promjera 1,6 cm i 2 cm, neravne unutrašnje površine (slika 2. B).

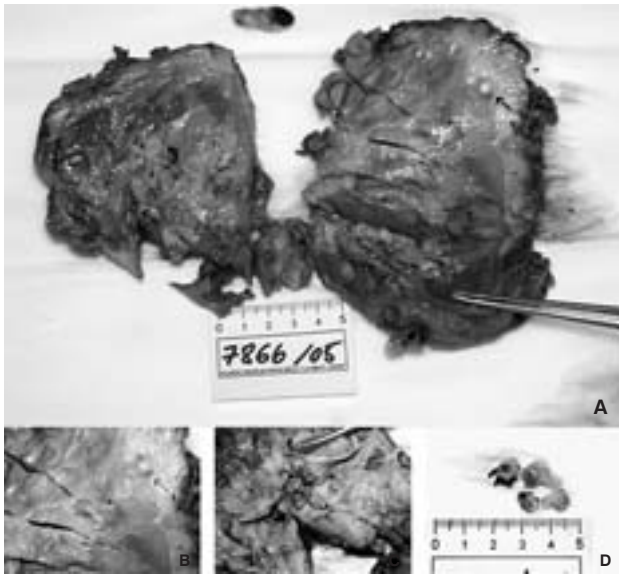
Mikroskopski nalazi se tumor nakapnice građen od atipičnih, slabo diferenciranih epitelnih stanica tipa urotela koje infiltriraju stijenku nakapnice i mišićni sloj, ali ne prodiru u okolni parenhim. Tumorski trombi urotelnog karcinoma nalaze se i u lumenu manjih ogranaka bubrežne vene (slika 3. B), ali se ne vide u resekcijskom rubu krvnih žila. Tumor ne zahvaća nadbubrežnu žlijezdu. Manja cista odgovara jednostavnoj cisti bubrega. Veća je cista mjestimice obložena atipičnim epitelnim stanicama s obilnom, svijetlom citoplazmom i jezgrom u kojoj se vidi jezgrica pod većim povećanjem. U ostalim dijelovima parenhima vidi se umnoženo vezivo s nakupinama mononukleara te atrofični kanalići ispunjeni homogenim, eozinofilnim sadržajem. U primljenim limfnim čvorovima ne nalazi se tumora.

Patohistološki nalaz odgovara invazivnom urotelnom karcinomu visokog stupnja (prema WHO 2004) te karcinomu bubrežnih stanica, tipa svijetlih stanica, cističnog načina rasta, nuklearnog stupnja 2 (slika 3. A i B).

Također je na patohistološku analizu primljen mokraćovod dužine 8,5 cm i promjera do 1 cm. U središnjem proširenom dijelu vidi se u lumenu resičasta tvorba promjera



Slika 1. *Nalaz CT-a: U području pijelona lijevog bubrega nalazi se ekspanzivna tvorba (veća strelica) te supkapsularno dvije ciste (manja strelica)*
Figure 1. *CT finding: In left pyelon there is an expansive mass (bigger arrow) and two subcapsular renal cysts (smaller arrow)*



Slika 2. *Makroskopski prikaz bubrega s dva tumora (A); cistični karcinom bubrežnih stanica (B) i tumor pijelona (C). Tumor uretera (D).*
Figure 2. *Macroscopic appearance of kidney with two tumors (A); cystic renal cell carcinoma (B) and tumor of the renal pelvis (C); ureteral tumor (D).*

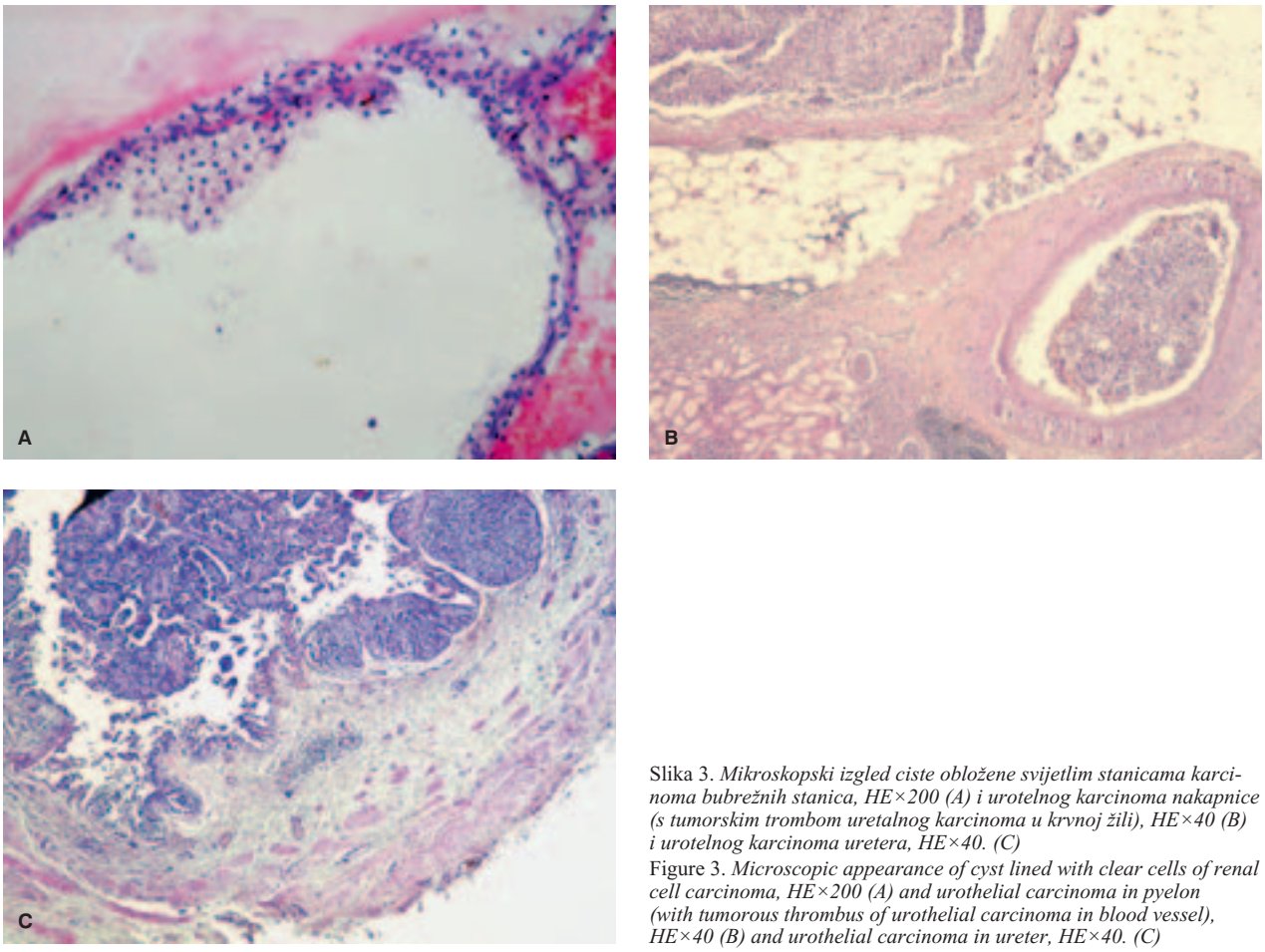
do 2,4 cm (slika 2. D). Mikroskopski se nalazi tumor građen od atipičnih, slabo diferenciranih urotelnih stanica koje oblažu resičaste strukture fibrovaskularne strome. Tumor ne infiltira stijenku uretera i ne dopire do pregledanih resekcijskih rubova.

Prema WHO klasifikaciji 2004. patohistološki nalaz odgovara neinvazivnom papilarnom urotelnom karcinomu visokog stupnja.

Godinu dana nakon operacije pacijent je na hemodijalizi, dobro se osjeća, nema hematurije ni znakova recidiva bolesti i metastaza.

Rasprava

U literaturi su opisane pojave različitih vrsta malignih tumora bubrega u kombinaciji s karcinomom bubrežnih stanica ili s urotelnim karcinomom (sarkom, fibrosarkom, sar-



Slika 3. *Mikroskopski izgled ciste obložene svijetlim stanicama karcinoma bubrežnih stanica, HE×200 (A) i urotelnog karcinoma nakapnice (s tumorskim trombom uretalnog karcinoma u krvnoj žili), HE×40 (B) i urotelnog karcinoma uretera, HE×40. (C)*
Figure 3. *Microscopic appearance of cyst lined with clear cells of renal cell carcinoma, HE×200 (A) and urothelial carcinoma in pyelon (with tumorous thrombus of urothelial carcinoma in blood vessel), HE×40 (B) and urothelial carcinoma in ureter, HE×40. (C)*

kom vretenastih stanica, planocelularni karcinom, leiomiosarkom).[6–9] S obzirom na nedostatak standardizirane nomenklature u takvim slučajevima rabili su se opisni termini, a kako tada nije bilo imunohistokemijskih metoda bojenja, nije uvijek moguće isključiti da se radilo o izrazito anaplastičnoj varijanti urotelnog karcinoma. Izuzetno se u istom bubregu može naći neovisni karcinom bubrežnih stanica zajedno s urotelnim karcinomom odvodnog sustava. Do sada je u literaturi opisano 25 slučajeva istodobne pojave karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma istostrane nakapnice ili uretera.[2,3] Još je neobičniji nalaz jednog tumora s kombiniranom slikom karcinoma prijelaznog epitela i karcinoma bubrežnih stanica koji je vjerojatno primjer sudarajućeg tumora (engl. collision tumor).[3] Kod ovdje opisanog pacijenta radilo se o karcinomu bubrežnih stanica i sinkronom urotelnom karcinomu nakapnice i uretera. U literaturi su opisana tri slučaja pojave karcinoma bubrežnih stanica sinkrono s urotelnim karcinomom uretera istostranog bubrega,[1] a nije opisan ni jedan slučaj pojave karcinoma bubrežnih stanica sinkrono s urotelnim karcinomom i nakapnice i uretera iste strane. Prema našim spoznajama ni u Hrvatskoj do sada nije opisan ni jedan takav slučaj.

Tri najčešća nalaza koja se navode u literaturi prilikom prvog pregleda su hematurija, tupa bol i palpabilna masa.[3] Najčešći klinički simptom bila je hematurija (u više od 90% slučajeva)[3] kao što je to bio slučaj i s našim pacijentom. Karcinom bubrežnih stanica, kao i urotelni karcinom općenito je tumor odraslih (prosječna dob kod postavljanja dijagnoze je 55 do 60 godina). Kod sinkrone pojave ovih tumora srednja dob dijagnoze je oko 65 godina,[2] ali opisani su slučajevi od 51 do 87 godina.[1] Prije opisani pacijent je u vrijeme posljednje operacije imao 73 godine. Postoji predominacija muškaraca (2:1), a tumori su lokalizirani češće na lijevoj strani (3:1).[2,17] I u našem slučaju radilo se o muškarcu i o tumorima lijeve strane. U većini opisanih slučajeva multiplih neoplazmi oba su karcinoma bila dobro do srednje diferencirana, a kod ovog pacijenta su urotelni karcinomi bili slabo diferencirani. Iako se smatralo da sinkrona pojava tih dviju neoplazmi utječe na prognozu i ponašanje tumora, nema dokaza da se pri zajedničkom pojavljivanju urotelnog karcinoma i karcinoma bubrežnih stanica nalazi specifičan histološki obrazac.[1,2]

Podaci o postoperativnom praćenju tih pacijenata u literaturi su manjkavi. Pri prvom pregledu 24% pacijenata imalo je metastaze, a 34% imalo je tumor mjehura.[3] Ovdje opisan pacijent prilikom prvog pregleda nije imao metastaze, ali prilikom sljedećih pregleda u bolnici otkriveni su suspektni procesi na plućima. U većini opisanih slučajeva uzrok smrti bio je u direktnoj vezi s opisanim malignitetima koji nisu bili odstranjeni u cijelosti ili je došlo do relapsa u obliku tumora mjehura ili kontralateralnog odvodnog sustava bubrega.[1]

Slučajevi koji su opisani u literaturi liječeni su radikalnim kirurškim zahvatom; nefrektomijom ili nefrektomijom s ureterektomijom,[1–3] a u jednom slučaju nakon kirurškog zahvata provedena je i radioterapija.[1] Opisan je i jedan slučaj kod kojeg je uz kirurški zahvat provedena i kemoterapija[1] zbog udaljenih metastaza. Kod pacijenata kojima je učinjena samo nefrektomija zbog karcinoma bubrežnih stanica,

bez ureterektomije (dva pacijenta), previdio se tumor uretera[1] koji je otkriven kasnije zbog lokalne progresije. Kod ovdje prikazanog pacijenta 2003. godine učinjena je parcijalna resekcija bubrega radi očuvanja bubrežne funkcije s obzirom na to da je devet godina prije već učinjena desnostrana nefrektomija. Ovdje ostaje otvoreno pitanje bi li za pacijenta bilo prognostički povoljnije da je već tada učinjen opsežniji kirurški zahvat. U literaturi se izvještava o podjednakim rezultatima i preživljenju pacijenata kod kojih je učinjen radikalan zahvat i onih kod kojih je učinjena parcijalna resekcija,[18] ali to se odnosi na pacijente kod kojih se tumor nije širio izvan bubrega, kao što je slučaj s našim bolesnikom.

Ostaje nepoznato je li istodobna zajednička pojava karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma slučajnost ili je rezultat određenih etioloških faktora. Faktori rizika od pojave urotelnog karcinoma mjehura su pušenje,[1,10,11] uporaba nekih analgetika (kao što je fenacetin)[12,17] i pojedina zanimanja.[13,14] Utjecaj drugih faktora rizika još se istražuje. U posljednje vrijeme pušenje je povezano i s urotelnim karcinomom nakapnice i uretera[15] te se smatra da je pušenje zajednički etiološki čimbenik za te tumore. Faktori rizika povezani s karcinomom bubrežnih stanica su izloženost azbestu, zlouporaba nekih analgetika (Phenacetin) i pušenje.[16] Otprilike četvrtina opisanih pacijenata u literaturi bili su pušači,[1] a i ovdje prikazani pacijent konzumirao je do tri kutije cigareta na dan; pušio je od srednje škole te je prestao unatrag dvije godine, a negirao je prekomjernu uporabu analgetika, kao i izloženost drugim potencijalnim faktorima rizika tijekom života. U pacijenata s istodobnom pojavom urotelnog karcinoma i karcinoma bubrežnih stanica opisanih u literaturi nedostaje podataka o predisponirajućim čimbenicima, međutim jedino je pušenje etiološki faktor koji je vjerojatno povezan s pojavom obaju tipova karcinoma.[1] Oko 24% slučajeva opisanih u literaturi sa sinkronim urotelnim karcinomom i karcinomom bubrežnih stanica ima podatak o pušenju.[3]

Možemo zaključiti: iako je istodobna pojava karcinoma bubrežnih stanica i urotelnog karcinoma odvodnog sustava istostranog bubrega izrazito rijetka te se lako može previdjeti jedan od tumora, treba misliti na takvu mogućnost i što ranije ju prepoznati.

LITERATURA

1. *Wegner HE, Bornhöft G, Dieckmann KP.* Renal cell cancer and concomitant transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter in the same kidney – report of 4 cases and review of the literature. Urol Int 1993;51:158–63.
2. *Demir A, Önol FF, Bozkurt S, Türkeri L.* Synchronous ipsilateral conventional renal cell and transitional cell carcinoma. Int Urol Nephrol 2004;36:499–502.
3. *Hart AP, Brown R, Lechago J, Truong LD.* Collision of transitional cell carcinoma and renal cell carcinoma. An immunohistochemical study and review of the literature. Cancer 1994;73:154–9.
4. *Turčić M, Znaor A, Novosel I i sur.* Učestalost drugih primarnih tumora u bolesnika s primarnim karcinomom bubrežnih stanica. Acta Med Croat 2005;59:91–5.
5. *Lee JW, Kim MJ, Song JH, Kim JH, Kim JM.* Ipsilateral synchronous renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. J Korean Med Sci 1994;9:466–70.
6. *Weisel W, Dockerty MB.* Adenocarcinoma and fibrosarcoma in the same kidney: report of two cases. J Urol 1942;47:410–5.
7. *Bracken MM.* Hypernephroma and spindle-cell sarcoma of the kidney. Am J Cancer 1936;28:13–9.
8. *Valderama E, Kalra J, Badlani G, Kahn LB.* Simultaneous renal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of kidney. Urology 1987;29: 441–5.
9. *Yokose T, Fukuda H, Ogiwara A, Sakaki K, Saitoh K.* Myxoid leiomyosarcoma of the kidney accompanying ipsilateral ureteral transitional cell carcinoma – A case report with cytological, immunohistochemical and ultrastructural study. Acta Pathol Jpn 1991;41:694–6.
10. *Morrison AS, Burning JE, Yerhoek WG i sur.* An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 1984;131:650–4.
11. *Morrison AS.* Epidemiology and environmental factors in urologic cancer. Cancer 1987;60:632–4.
12. *Maclure M, MacMahon B.* Phenacetine and cancer of the lower urinary tract. N Engl J Med 1985:314:1479–83.
13. *Anthony HM, Thomas GM.* Tumors of the urinary bladder: An analysis of the occupation of 1030 patients. J Natl Cancer Inst 1970;45:879–95.
14. *DeCoufle P.* Cancer risk associated with employment in the leather products industry. Arch Environ Health 1979;34:33–7.
15. *McLaughlin JK, Siverman DT, Hsing AW i sur.* Cigarette smoking and cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1992;52:254–7.
16. *McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF.* A population-based case control study of renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1984;72:275–84.
17. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA.* Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARCPress; 2004, str. 9–44.
18. *Lundstam S, Jonsson O, Lyrdal D, Peeker R, Pettersson S.* Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma – long term results. Scand J Urol Nephrol 2003;37:299–304.

* * *

Vijesti
News

KVANTITATIVNA REUMATOLOGIJA

(poslijediplomski tečaj 1. kategorije)

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Teme tečaja: reumatoidni artritis, seronegativne spondiloartropatije, osteoartritis, sustavni eritemski lupus, vaskulitis

Mjesto održavanja: Edukacijski centar Rebro od **17. do 19. svibnja 2007. godine**

Voditelji tečaja: prof. dr. Đurđa Babić Naglić i doc. dr. sc. Branimir Anić

Tajnica tečaja: dr. Iva Žagar

Informacije: 01/2388172, 2421597; e-mail: dnaglic@kbc-zagreb.hr