

Případ pacientky s bilaterálními tumory ledvin s nutností jednostranné nefrektomie z vitální indikace

MUDr. Pavel Elexa¹, MUDr. Jiří Král¹, MUDr. Michal Pavlovský², MUDr. Milouš Derner⁴,
MUDr. David Škvára⁴, MUDr. Jan Schraml, Ph.D.⁵, MUDr. Ivan Čech⁷, MUDr. Martin Čegan⁶,
MUDr. Natálie Harmašová⁶, MUDr. Tomáš Waloschek³

¹Urologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Nemocnice Most, o.z.

²Patologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Nemocnice Most, o.z.

³Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁴Radiodiagnostické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁵Klinika urologie a robotické chirurgie, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁶Patologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

⁷Radiodiagnostické oddělení, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Most, o.z.

V článku prezentujeme kazuistiku 78leté pacientky s bilaterálními tumory ledvin. Vlevo provedena nefrektomie z vitální indikace pro spontánní rupturu tumoru s významným krvácením do retroperitonea. Histologicky byl následně identifikován angiomyolipom. Vpravo byla pacientka indikována k biopsii a radiofrekvenční ablaci tumoru. Zde byl histologicky potvrzen dobře diferencovaný, světlobuněčný konvenční renální adenokarcinom.

Klíčová slova: bilaterální tumor ledvin, ruptura tumoru ledviny s krvácením do retroperitonea, nefrektomie z vitální indikace, angiomyolipom, renální karcinom, radiofrekvenční ablace.

A patient with bilateral kidney tumours requiring unilateral nephrectomy from vital indication

The case report presents a 78-year-old female patient with bilateral kidney tumours. On the left, nephrectomy was performed due to vital indication for spontaneous tumour rupture with significant bleeding into the retroperitoneum. Histologically, angiomyolipoma was subsequently identified. On the right, the patient was indicated for biopsy and radiofrequency ablation of the tumour. Here, a well-differentiated, clear-cell conventional renal adenocarcinoma was confirmed histologically.

Key words: bilateral renal tumor, kidney tumor rupture with bleeding into the retroperitoneum, nephrectomy of vital indication, angiomyolipoma, renal cell cancer, radiofrequency ablation.

Urol. praxi, 2015; 16(5): 222–225

Úvod

Nádory ledvin tvoří asi 1–3% ze všech zhoubných nádorů. Z urologických maligních nádorů zaujímají incidencí třetí místo po karcinomu prostaty a uroteliálních karcinomech. Mortalitou však patří mezi nej malignější urologické nádory. Onemocnění postihuje častěji muže (2 : 1) a největší výskyt je mezi 40. a 60. rokem života. Česká republika patří mezi země s největší incidencí karcinomu ledviny. Obecně jsou nádory ledvin široká skupina onemocnění různého biologického potenciálu vycházející z mezenchymových a epitelových buněk ledvin. Tuto širokou skupinu nádorů je možno dále klasifikovat podle toho, zda vycházejí z parenchymu ledvin, tedy nejčastěji z vývodných tubulů ledvin nebo z výstelky vývodných cest močových (uroteliální nádory), mající zcela odlišné biologické chování.

Pozitivní rodinná anamnéza karcinomu ledviny v první linii příbuzenstva navyšuje riziko

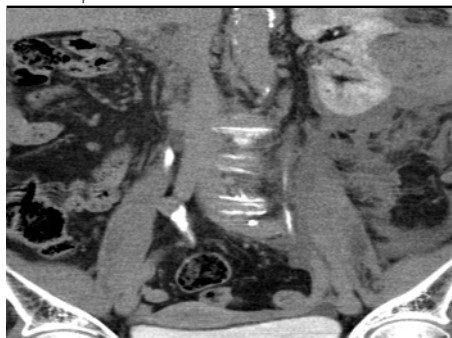
rozvoje nádoru ledviny 4,3krát. Pacienti s Von Hippel-Lindau syndromem mají asi 40% riziko vzniku světlobuněčného karcinomu ledviny. Von Hippel Lindauova choroba je hereditární autozomálně dominantní syndrom charakterizovaný predispozicí k některým nádorovým onemocněním jako jsou hemangioblastomy, feochromocytomy, konvenční renální karcinomy, cystózy ledvin, pankreatu a nadvarlete a tumory endolymfatického vaku. Von Hippel Lindauova choroba je relativně vzácné onemocnění s prevalencí 1 : 36 000 – 1 : 85 000.

Příčinou vzniku von Hippel Lindauova syndromu je zárodečná mutace genu zvaného VHL. VHL je tumor supresor gen lokalizovaný na krátkém raménku chromozomu 3 v oblasti p25–26. Skládá se ze tří exonů a kóduje protein, jehož hlavní funkcí je regulace odpovědi na hypoxické stavy organismu. Za normálního stavu

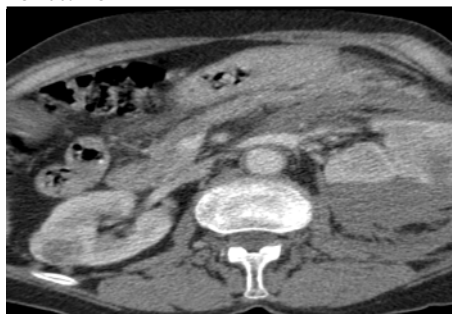
protein VHL a v komplexu s proteiny elongin B, C a cullin 2 (VCB-CUL2) váže alfa podjednotku proteinu HIF (hypoxia inducible factor) a umožňuje její ubiquitem zprostředkovanou degradaci. Za hypoxického stavu protein HIF uniká komplexu VCB-CUL2 a po heterodimerizaci s beta podjednotkou aktivuje řadu angiogenních, růstových a mitogenních faktorů jako např. vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor beta (PDGF beta), transforming growth factor alfa (TGF alfa), erythropoetin atd.

Situace podobná stavu při hypoxii může však nastat i tehdy, dojde-li k mutaci či ztrátě genu pro VHL. VHL protein pak není schopen zprostředkovat degradaci proteinu HIF alfa a ten tak může prostřednictvím jím regulovaných genů přispět k procesům, které v konečném důsledku vedou k neoplazii. Hereditární papilární karcinom ledviny je spojený s mutací protoonkogenu

Obrázek 1. CT obraz tumoru ve střední části levé ledviny se spontánní rupturou a krvácením do retroperitonea



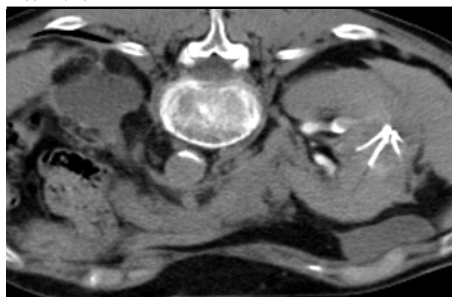
Obrázek 2. CT nález bilaterálních tumorů, vlevo krvácející tumor s perirenálním a pararenálním hematodem



Obrázek 3. CT – poloha na břiše, odběr vzorku jehlou 16 G z tumoru pravé ledviny na histologii; vlevo stav po nefrektomii



Obrázek 4. CT v poloze na břiše – RFA tumoru pravé ledviny s rozvinutými nožičkami elektrody v tumoru



c-MET a projevuje se mnohočetnými a bilaterálními papilárními renálními karcinomy ledvin.

Nejvýznamnějšími rizikovými faktory podílejícími se na vzniku nádorů ledvin je cigaretový kouř a obezita. Tyto faktory se podílejí na vzniku nádorů ledvin až ze 40%. Obezita jako rizikový faktor byla jasně prokázána u žen, u mužů je statistická síla rizika méně průkazná. Zbylou část rizika tvoří nejspíše genetické faktory.

Obecné poznámky

V diagnostice tumorů ledvin je cílem všech předoperačních vyšetření, zejména pak zobrazovacích metod, odlišit expanze benigní od maligních a adekvátně posoudit velikost nádoru, lokalizaci a orgánové ohraničení, identifikovat lymfatické uzliny anebo detekovat viscerální metastázy, posoudit výskyt a rozsah případného nádorového trombu a ozřejmit infiltraci či metastázu v oblasti nadledvin.

Další neméně důležitou oblastí při diagnostice tumorů ledvin je jejich bioptická verifikace. V literatuře se v poslední době čím dál častěji objevují studie zabývající se touto problematikou. Nejčastější důvody vedoucí k indikaci perkutánní renální biopsie jsou narůstající výskyt malých incidentalomů ledvin a zjištění, že významný počet těchto ložisek (20%) je benigního původu. Dále dostupnost nových metod ablativní miniinvazivní chirurgie, před jejichž indikací je nutná histologická verifikace tumoru, a dále také možnost sledování těchto malých ložisek zejména u pacientů neúnosných klasického chirurgického zákroku. Dalším faktorem k indikaci bioptické verifikace tumoru je skutečnost, že zobrazovací metody, až na známé výjimky zatím nejsou schopny precizně rozlišit benigní a maligní tumory ledviny. Při použití techniky „fine needle biopsy“ je průkaznost biopsie pro velké (≥ 5 cm) nádory ledvin 89%, pro malé (< 5 cm) nádory ledvin 64% a pro komplexní cysty 50%. Přestože míra velkých komplikací nepřesahuje 5%, relativně nízká senzitivita metody a vysoký záchyt nevalidních výsledků pak ve výsledku nevedl ke snížení operačních výkonů na ledvinách pro benigní nádory. Ovšem při validním výsledku biopsie tumoru ledviny s průkazem karcinomu je téměř 100% jistota správnosti stanovené diagnózy.

Ultrasonografie, výpočetní tomografie (CT) i magnetická rezonance (MRI) mají své limitace v odlišení benigních a maligních urologických lézí, snad kromě angiomyolipomů. Správný diagnostický algoritmus zobrazovacích metod obsahuje na prvním místě využití ultrazvuku pro jeho senzitivitu, dostupnost, příznivou cenu a neinvazivnost. Power-dopplerovská ultrasonografie s barevným mapováním zlepšuje posouzení vaskularity renálních expanzí. Zlatým standardem je CT vyšetření a v současnosti je nej přesnější vyšetření pro diagnostiku a staging. Na rozdíl od sonografie dokáže odhalit i léze mezi 5–10 mm. Určitou nevýhodou CT je užití kontrastní látky s rizikem nefrotoxicity a alergické reakce. Druhou nevýhodou je expozice ionizujícímu záření. Magnetická rezonance poskytuje multiplanární obrazy s vysokou

rozlišovací schopností. Poskytuje morfologické i funkční informace. Je nezbytná tam, kde USG a CT nestanoví diagnózu s dostatečnou jistotou. Pomáhá při stagingu a je použitelná u jedinců alergických na kontrastní látku nebo u pacientů s renální insuficiencí.

Při srovnání těchto tří zobrazovacích technik a rozdílů v zobrazení mezi angiomyolipomem a renálním karcinomem je suverénní metodou ultrasonografie zobrazující angiomyolipom jako hyperechogenní lézi danou vysokým obsahem tuku a odlišuje jej tak od USG obrazu renálního karcinomu, který nemá typický sonografický obraz a může být izoechogenní, hypoechogenní i komplexní. Cystický renální karcinom má často vnitřní echa. Při CT vyšetření a diagnostice angiomyolipomu jsou vodítkem opět denzity odpovídající tukové tkáni (záporné hodnoty HU – Hounsfield Unit). Dále je možno nalézt denzity odpovídající svalové tkáni, cévám a hemoragiím. Po nitrožilní aplikaci kontrastní látky se sytí komponenty neobsahující tuk. Podle mínění radiologů je CT obraz angiomyolipomu natolik patognomonický, že podle něj lze stanovit histologickou diagnózu. Ačkoliv diagnóza pomocí CT je relativně snadná a velice specifická, mohou vzniknout rozpaky nebo omyly při odlišení od liposarkomů, případně lipomů. Na nativním CT obraze renálního karcinomu mohou být léze izodenzní, hypodenzní i hyperdenzní vůči okolnímu parenchymu ledviny. Po podání kontrastní látky se renální karcinom stává v nefrografické fázi proti okolnímu parenchymu hypodenzní. Časté nálezy v nádoru jsou nekrózy a hemoragie. Centrální lokalizace léze vzbuzuje podezření na uroteliální karcinom a vyžaduje pak doplnění vyšetření o vylučovací fázi (CT – IVU). Magnetická rezonance (MRI) je využitelná zejména pro nejasné nálezy expanzí neklasifikovatelných při ultrasonografii nebo CT vyšetření. Dále jako metoda volby pro určení kraniální hranice žilní nádorové trombózy. Rutinní sekvence snímků bez kontrastní látky nemají dostatečnou specifitu nebo senzitivitu pro posouzení charakteru renální expanze. Po intravenózním podání kontrastní látky (gadoliniové cheláty) ukazuje angiografická MRI v T1 modu přesvědčivě vaskularitu expanze ledviny. Vysoký kontrast vyšetření je informativnější než na CT zobrazení a dovoluje lépe diferencovat např. mezi benigní komplikovanou cystou a cystickým karcinomem. V T2 modu může dokonce vizualizovat pseudopouzdro nádoru.

Mezi maligní nádory ledvin řadíme světlobuňčný konvenční renální karcinom, chromofobní karcinom, papilární renální karcinom, karcinom

ze sběrných kanálků, medulární karcinom ledviny a dále neklasifikované nádory jejichž klasifikace se teprve vytváří.

Benigní nádory jsou pak klasifikovány na adenofibrom, papilární renální adenom, metanefritický adenom, onkocytom a angiomyolipom.

Konvenční renální karcinom zastupuje asi 75 % všech ledvinových nádorů. Je tvořen epitelálními buňkami s jasnou cytoplazmou, proto bývá též nazýván světlobuněčný renální karcinom. Typická pro tento typ nádoru je ztráta 3p chromozomu, dále pak zdvojení 5q22 a ztráta krátkých ramének 6q, 9q, 14q a dlouhého 8p.

Angiomyolipom je benigním nádorem ledviny mezenchymového původu, tvoří cca 3 % nádorů ledvin. Nádorová masa se skládá zejména z krevních cév, hladké svaloviny a tukové tkáně. Tomu odpovídá i typický hyperechogenní ultrazvukový obraz ložiska. Indikací k operačnímu řešení je přítomnost symptomů, jako bolesti nebo krvácení do tumoru, řešení se též doporučuje u nádorů přesahujících velikost 4–5 cm a u žen ve fertilním věku. Variantou k chirurgické léčbě je provedení selektivní embolizace nádoru angiograficky. Touto metodou lze ve vysoké míře zabránit do budoucna riziku krvácení a až u 96 % pacientů zabránit nutnosti chirurgické intervence.

Vzhledem k radiorezistenci a chemorezistenci patří chirurgická léčba karcinomu ledviny mezi základní způsoby terapie, a to jak u lokalizovaného, tak i u metastatického karcinomu ledviny.

Stejně onkologické výsledky jako radikální nefrektomie má v léčbě nádorů ledvin – příznivě uložených – tzv. „nephron sparing surgery“, čili nefron šetřící operace. Jedná se o operační techniku zachovávající zdravý parenchym ledviny s cílem odstranění/enukleace, extirpace, resekce/ pouze ložiska nádoru ledviny s lemem zdravé tkáně. Resekce by měla být provedena u tumoru pT1a prakticky vždy, když je to technicky možné. Absolutní indikací k zařazení do této skupiny jsou pak pacienti se solitární ledvinou či bilaterálními tumory ledvin.

Alternativou chirurgických miniinvazivních způsobů léčby malých nádorů ledvin jsou i některé další metody jako: perkutánní radiofrekvenční ablace (RFA), kryoablace, ablace mikrovlnnou technologií, ablace s použitím laseru nebo HIFU (high-intensity focused ultrasound). Nevýhodou těchto metod je, že destrukce nádoru ledviny nepřináší histologickou verifikaci ložiska ledviny. Před zahájením léčby je proto třeba provést biopsii nádoru pod USG či CT kontrolou.

Kazuistika

Pacientka, 78 let, byla přijata na urologii pro náhle vzniklé bolesti v bederní krajině vlevo s propagací do břicha, imitující renální koliku. Dle osobní anamnézy léčena pro hypertenzi, hypercholesterolemii a chronické bolesti páteře. Urologická anamnéza byla němá. V klinickém obraze dále celková slabost, vertigo, pocení, mikce a stolice v normě. Sonograficky levá ledvina s nejasným nálezem, hůře diferencovatelná, neohraničená s hypoechogenní kolekcí v okolí. Trauma či pád pacientka popírala. Doplněno CT vyšetření s nálezem oboustranné expanze na ledvinách. Oba tumory byly vstupně identifikovány rentgenologem jako spíše maligní povahy. Vlevo patrně spontánní ruptura tumoru (asi 4,5 cm v průměru, částečně extrarenálně se vyklenujícího) s krvácením a s objemným perirenálním a pararenálním hematodem zasahujícím od subfrenické oblasti až do malé pánve. Vpravo byl lokalizován tumor v horní polovině ledviny, průměru asi 2,7 cm, vyklenující se dorzálně. V laboratorních odběrech byla mírná renální insuficience a progredující sekundární hemoragická anémie s počínající oběhovou nestabilitou. Pacientka byla indikována z vitální indikace k operační revizi z lumbotomie a provedena levostranná nefrektomie.

Operačním nálezem byl ovoidní tumor se spontánní rupturou a se subkapsulárním, perirenálním a pararenálním hematodem. Na řezu tumor neměl charakter renálního karcinomu, pod fibrozní kapsulou patrná koagula. Peroperačně podány celkem 4x transfuze krve. Výkon i pooperační průběh byl dále bez komplikací. Histologicky byly nalezeny struktury angiomyolipomu, který je tvořen vřetenitými elementy, tukovou tkání a četnými silnostěnnými cévami. Tumor i tukové pouzdro ledviny bylo fokálně prokrvácené. Ohraničení od okolního parenchymu bylo ostré, vaskulární propagace ani propagace do pánvičky nezastižena.

Byla provedena revize CT dokumentace s rentgenologem k posouzení charakteru druhého tumoru pravé ledviny. Nádor je suspektní z malignity, neobsahuje tukovou složku. Doplněna stagingová vyšetření (CT hrudníku i scintigrafie skeletu) bez průkazu generalizace onemocnění. Po zhojení levostranné nefrektomie a nezbytné rekonvalescenci byla pacientka v celkově příznivém stavu indikována k biopsii a radiofrekvenční ablaci (RFA) tumoru solitární pravé ledviny. Při výkonu po biopsii se vytvořil laterálně od ledviny nevelký hematoma. Poté do tumoru zavedena Rita jehla, rozvinuty nožičky elektrody a provedena radiofrekvenční ablace

až na 180W. Na kontrolním CT v místě tumoru byla nekróza, pararenální hematoma se dále ne zvětšil, jinak hospitalizace při RFA bez komplikací. Histologicky byl v odebraném vzorku potvrzen dobře diferencovaný, světlobuněčný konvenční adenokarcinom ledviny.

Při poslední ambulantní kontrole byla pacientka v celkově dobrém zdravotním stavu, laboratorně renální parametry a krevní obraz v mezích normy. Klidné zhojení jizvy po lumbotomii vlevo a vpichu po perkutánní radiofrekvenční ablaci (RFA) v lumbální krajině vpravo. Ultrasonograficky byla solitární pravá ledvina dobrých parametrů, ohraničená, ve střední části a dorzálně patrné regredující změny po RFA. Byla doporučena kontrola za 3 měsíce s kontrolním CT retroperitonea a krevními testy.

Diskuze

Klinicky je většina nádorů ledvin asymptomatických, jen ojediněle se objevuje hematurie, lumbalgie či hmatná rezistence. Nádor může způsobit též hypertenzi a být i příčinou febrilií. Diagnostikovány jsou často náhodně při různých screeningových vyšetření anebo při vyšetření zobrazovací metodou z jiné indikace. Při známé diagnóze angiomyolipomu je doporučeno pravidelné sledování. Riziko krvácení u asymptomatických angiomyolipomů je v literatuře uváděno v závislosti na velikosti ložiska. Do 4 cm je 13 % riziko, nad 4 cm se riziko zvyšuje až na 51 %. Dalším posuzovaným parametrem je nárůst velikosti. Pokud roste více jak 4 cm za rok je velmi pravděpodobný vznik spontánního krvácení. Pak je doporučován aktivní přístup ve smyslu selektivní embolizace, radiofrekvenční ablace eventuálně parciální resekce ledviny. Mezi další rizikové faktory krvácení patří antikoagulační terapie, hematologické nemoci a těhotenství. V případě spontánní ruptury tumoru s krvácením by se mělo přistupovat k výkonu nejspíše jako u traumatu. Pokud není oběhová nestabilita pacienta znovu do popředí vystupuje indikace selektivní embolizace. Při indikaci operační revize je nutno nejprve zajistit hilové cévy a opět preferovat ledvinu šetřící strategii. Tento postup je ještě zdůrazněn při nálezů bilaterálních tumorů ledvin.

Angiomyolipom je svou povahou benigní tumor, při ruptuře s rozvojem krvácení však může pacienta ohrozit na životě a být indikací k operační revizi i s nutností radikální nefrektomie.

Závěr

Nález bilaterálních nádorů ledvin bývá jevem spíše výjimečným a je pro urologa vždy výzvou. Spolu s tumorem solitární ledviny je

absolutní indikací k zařazení do skupiny miniin-
vazivních metod terapie, kdy je třeba důsledné
posouzení všech modalit s individuálním přístu-
pem k pacientovi při zvažování nejvhodnějšího
způsobu řešení s důrazem na záchovné, nefron
šetřící výkony s ponecháním maxima funkčního
parenchymu.

Literatura

1. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. Praha: Galen 2005.
2. Kawaciuk I. Nádory ledvin. Urologie, HH, 2000.
3. Kawaciuk I. Urologie. Praha: Galen 2009.
4. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer – a quantitative review. Br J Cancer, 2001.
5. Moore KL. The urogenital system. In: The developing human, 3 edition. Philadelphia: Saunders.
6. Hes O, Michal M, Šulc M, et al. Onkocytom ledviny – morfolo-
gická variabilita 102 případů. Čes-slov Patol, 2001.
7. Michal M, Hes O, Mukenšnábl P. Nádory ledvin dospělého
věku, Euroverlag, 2000.
8. Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, et al. Surgical re-
section provides excellent outcomes for patients with cystic
clear cell renal cell carcinoma. Urology, 2007.
9. Hora M, Hes O, Klečka J. Miniinvazivní ledvinu šetřící meto-
diky v léčbě nádorů ledvin Urologické listy, 2003.
10. Heidenreich A, Hegele A, Varga R, Von Knobloch R,
Hoffman R. Nefron sparing Surgery for Renal Angiomyoli-
poma, Eur Urol, 2002.
11. Faddegon S, So A. Treatment of angiomyolipoma at a ter-
tiary care centre: the decision between surgery and angio-
embolization. Can Urol Assoc J 2011.
12. Teplan V, Fendrych P, Filipová H, Jarešová M, Kautznerová D,
Marečková O, Novotný J, et al. Praktická nefrologie 2. vydání,
Praha: Grada Publishing, 2006.
13. Vokurka M, Hugo J. Praktický slovník medicíny. Olomouc:
Maxdorf 2000.

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno žádnou společností.

MUDr. Pavel Elexa

Krajská zdravotní, a. s. – Nemocnice Most, o. z.
J. E. Purkyně 270, 434 64 Most
pavel.elexa@gmail.com
