

Συμβατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα με ραβδοειδή χαρακτηριστικά με συνύπαρξη δηλώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος - Περιγραφή περίπτωσης

Γιασλακιώτης Κ., Ανδρουλάκη Α., Κυριάκου Β., Δελλαδέτσιμα Ι.

Conventional renal cell carcinoma with rhabdoid features coexistent with papillary renal cell carcinoma – Report of a case

Giaslakitotis K., Androulaki A., Kyriakou B., Delladetsima I.

Department of Pathology, Laikon General Hospital, Athens, Greece

Renal cell carcinomas with rhabdoid features in adults are rare, while the synchronous development of a second carcinoma in the same kidney has not been reported in the reviewed literature. We present a case of a 58-year-old man, who was admitted to the Urologic Department of the General Hospital of Athens "Laiko" for evaluation of a kidney mass, which was found incidentally on ultrasound examination. Histologic examination of the right nephrectomy specimen disclosed a conventional renal cell carcinoma with rhabdoid features, in which the rhabdoid element was the main component of the tumor, while a papillary renal cell carcinoma was present within the same kidney.

Key words: *conventional renal cell carcinoma, rhabdoid tumor, papillary renal cell carcinoma*

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα με ραβδοειδή χαρακτηριστικά απαντάται σπάνια στους ενήλικες, ενώ η ταυτόχρονη ανάπτυξη ενός δεύτερου καρκινώματος στον ίδιο νεφρό δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Παρουσιάζουμε περίπτωση ενός ασθενή ηλικίας 58 ετών, ο οποίος εισήχθη στην Ουρολογική κλινική του Νοσοκομείου Αθηνών "Λαϊκό" για διερεύνηση νεφρικής μάζας, ανευρεθείσας σε τυχαίο υπερηχοτομογραφικό έλεγχο. Η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος της δεξιάς νεφρεκτομής αποκάλυψε την ύπαρξη στον άνω πόλο νεφροκυτταρικού καρκινώματος με ραβδοειδή κυτταρικά χαρακτηριστικά ως κυρίαρχη συνιστώσα, σε συνδυασμό με σύγχρονη ανάπτυξη δηλώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος στον κάτω πόλο.

Λέξεις κλειδιά: συμβατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ραβδοειδής όγκος, δηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ραβδοειδείς όγκοι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα κακοήδων νεοπλασμάτων με κύριο χαρακτηριστικό την παρουσία κυττάρων, τα οποία μορφολογικά ομοιάζουν με ραβδομυοβλάστες. Πρωτοπεριγράφησαν σε παιδιά ως “ραβδομυοσαρκωματοειδείς όγκοι” των νεφρών, αργότερα όμως έγινε αντιληπτό ότι ανάλογοι όγκοι αναπτύσσονται και σε άλλα όργανα, όπως στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, οφθαλμό, καρδία, θύμο αδένα, ελάσσονες σιελογόνους αδένες, γαστρεντερικό σύστημα, ήπαρ, πάγκρεας, ουροδόχο κύστη, προστάτη αδένα, μαλακά μόρια, καθώς και σε ενήλικες¹⁻⁶. Παρά την ετερογένεια, κοινό χαρακτηριστικό των ραβδοειδών όγκων αποτελεί η παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων με έκκεντρο πυρήνα, εμφανές πυρήνιο και ηωσινόφιλο παραπυρηνικό έγκλειστο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, το τελευταίο αντιστοιχεί σε ενδιάμεσα ινίδια με στροβιλοειδή διάταξη ή σε συμπυκνωμένα κυτταροπλασματικά οργανίδια. Παρόλο που δεν υπάρχει καμία ένδειξη ραβδομυοβλαστικής διαφοροποίησης ο όρος “ραβδοειδής” παραμένει σε χρήση¹⁻⁷. Έχουν αναφερθεί αμιγείς όγκοι και σύνδετοι ή μικτοί όγκοι, όπου το ραβδοειδές στοιχείο αναπτύσσεται ταυτόχρονα με ένα άλλο νεόπλασμα. Η συμπεριφορά τους είναι συνήθως επιθετική και η πρόγνωση πτωχή⁶.

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα με ραβδοειδή χαρακτηριστικά στους ενήλικες είναι σπάνιο^{4,6}, ενώ η ταυτόχρονη ανάπτυξη δεύτερου ανεξάρτητου νεοπλάσματος στον ίδιο νεφρό δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Περιγράφουμε περίπτωση διαιγυκοκυτταρικού (συμβατικού) νεφροκυτταρικού καρκινώματος με ραβδοειδή χαρακτηριστικά με σύγχρονη ανάπτυξη δηλώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος στον ίδιο νεφρό σε ασθενή ηλικίας 58 ετών.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

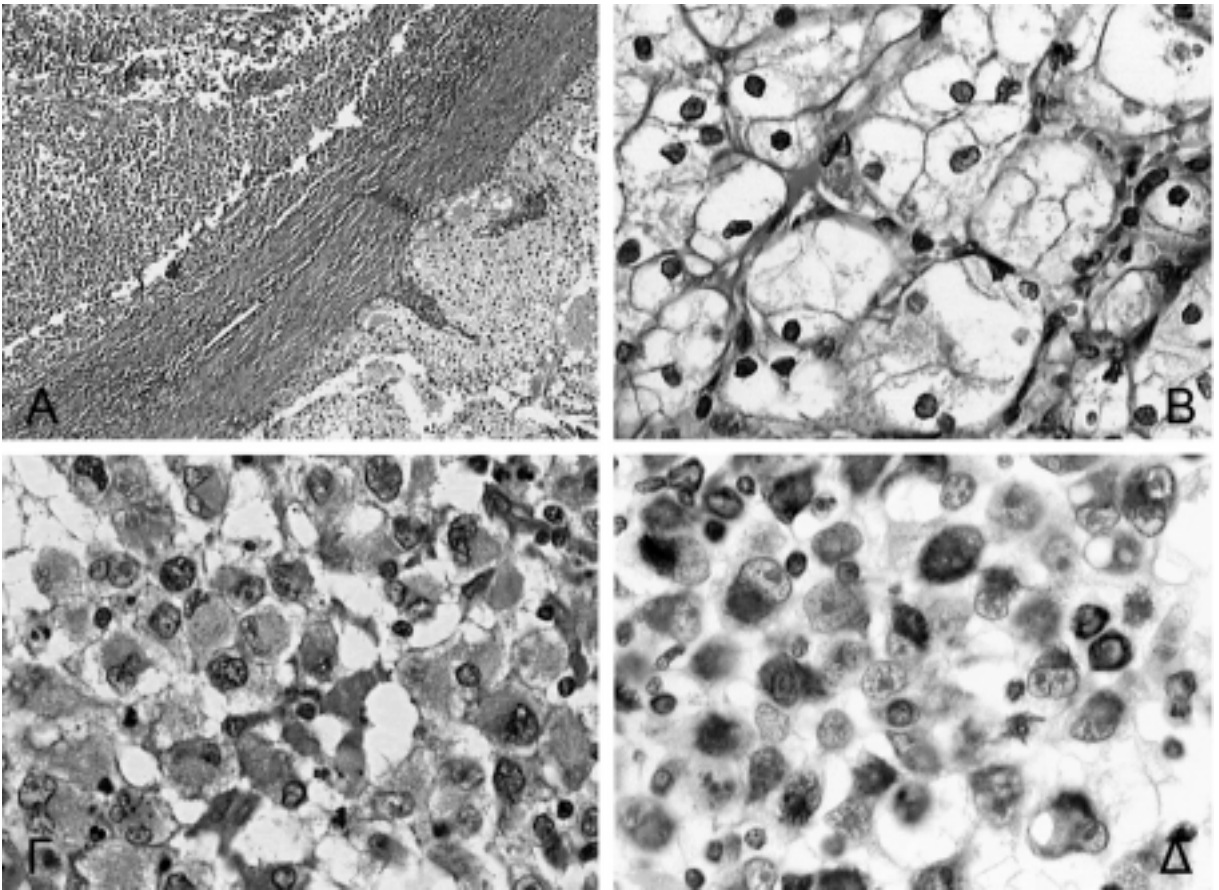
Άνδρας ηλικίας 58 ετών εισήχθη στην Πανεπιστημιακή Ουρολογική κλινική του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Λαϊκό” λόγω ανεύρεσης ύποπτης δεξιάς νε-

φρικής μάζας σε τυχαίο υπερηχοτομογραφικό έλεγχο. Από το κλινικό ιστορικό δεν προέκυψε άλλη πάθηση και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα ήταν φυσιολογικά. Αιματοουρία δεν παρατηρήθηκε. Ο απεικονιστικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένων της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας, απέκαλυψε την παρουσία συμπαγούς μάζας μεγίστης διαμέτρου 8εκ στον άνω πόλο και περίγραπτης βλάβης διαμέτρου 1,2 εκ. στον κάτω πόλο του δεξιού νεφρού. Ο έλεγχος για μεταστατική νόσο ήταν αρνητικός. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε δεξιά νεφρεκτομή.

Το χειρουργικό παρασκεύασμα είχε βάρος 650 γρ, διαστάσεις 10×8×6 εκ. και παρουσίαζε στον άνω πόλο και στη μεσότητα νεοπλασματικό όγκο διαστάσεων 8×6×6 εκ. με ασαφές περίγραμμα, ο οποίος στις διατομές ήταν κατά τα 2/3 λευκόφαιος συμπαγής και εν μέρει σαδρός, ενώ στην υπόλοιπη έκταση είχε κιτρινωπή χροιά και όψη ομοιογενή με αιμορραγικές περιοχές. Οι δύο συνιστώσες διαχωρίζονταν στη μεγαλύτερη έκταση από ινώδες διάφραγμα εύρους 2-3mm. Η μάζα διασπούσε εστιακά τη νεφρική κάψα και επεκτεινόταν στο περινεφρικό λίπος, ενώ η νεφρική φλέβα, οι κλάδοι της και η νεφρική πύελος ήταν ελεύθερες νεοπλασματικής διήθησης.

Στον κάτω πόλο, υπήρχε ένας δεύτερος περίγραπτος λευκόφαιος χροιάς νεοπλασματικός όγκος διαμέτρου 1,8 εκ., ο οποίος διασπούσε εστιακά τη νεφρική κάψα και εισχωρούσε στο περινεφρικό λίπος.

Ο όγκος του άνω πόλου ήταν μορφολογικά ετερογενής και σε ιστολογικό επίπεδο (Εικ. 1). Η υπολειπόμενη συνιστώσα εμφάνιζε χαρακτηριστικά διαιγυκοκυτταρικού (συμβατικού) νεφροκυτταρικού καρκινώματος, εν μέρει ηωσινόφιλης παραλλαγής, ο δε βαθμός πυρηνικής ατυπίας κυμαινόταν από 1 έως 4 κατά Fuhrman. Το κυρίαρχο στοιχείο του νεοπλάσματος ήταν αποδιαφοροποιημένο και προσελάμβανε ραβδοειδή κυτταρικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, χαρακτηριζόταν από συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης με σχηματισμό όζων και εκτεταμένες κεντρικές νεκρώσεις, ενώ τα κύτταρα ήταν ευμεγέδη με διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και εμφανές πυρήνιο, αρκετά δε περιέκλειαν σφαιρικό ηωσινόφιλο έγκλειστο. Συ-



Εικόνα 1. Όγκος άνω πόλου. Συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) καρκίνωμα με ραβδοειδή χαρακτηριστικά. Α. Περιοχή μετάπτωσης διαυγοκυτταρικού καρκινώματος σε ραβδοειδή όγκο (A&H x40). Β. Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα (A&H x400). Γ. Ραβδοειδής όγκος (A&H x400). Δ. Ραβδοειδής όγκος, ανοσοϊστοχημική έκφραση βιμεντίνης (x400).

νυπήρχε πυκνή φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική αντίδραση. Το ραβδοειδές στοιχείο διηθούσε τη νεφρική κάψα και επεκτεινόταν σε μικρό βάθος στο περινεφρικό λίπος. Η νεφρική φλέβα και οι λεμφαδένες δεν παρουσίαζαν νεοπλασματική διήθηση.

Ο ανοσοφαινότυπος των δύο κυτταρικών πληθυσμών αναγράφεται στον Πίνακα 1.

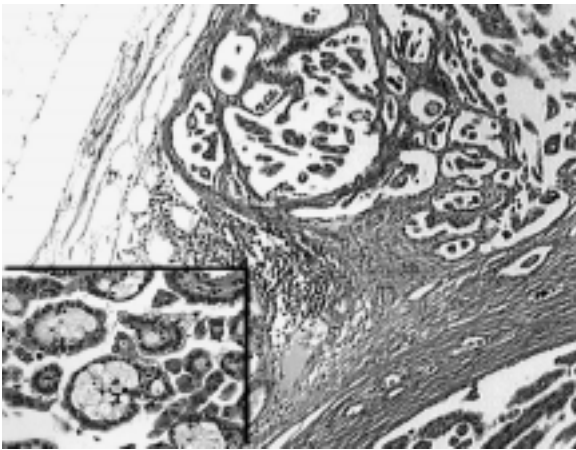
Ο νεοπλασματικός όγκος του κάτω πόλου είχε μορφολογία δηλώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος με κύριο χαρακτηριστικό σύνδετους δηλώδεις σχηματισμούς επενδυόμενους από ένα στοιχείο κυττάρων με οξύφιλο ή διαυγές κυτταρόπλασμα. Μέρους της ιστολογικής εικόνας του νεοπλάσματος αποτελούσαν τα αφρώδη ιστοκύτταρα στους αγγειοσυνδετικούς άξονες και τα ψαμμώδη σωμάτια (Εικ. 2).

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ανοσοθεραπεία με ιντερφερόνη για ένα έτος. Δύο χρόνια μετά

την επέμβαση παραμένει σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς ένδειξη μεταστατικής νόσου.

Πίνακας 1. Ανοσοφαινότυπος των διαυγών και ραβδοειδών κυττάρων.

Αντίσωμα	Διαυγοκυτταρικές περιοχές	Ραβδοειδείς περιοχές
AE1/AE3	+	+
CD 10	+	+
EMA	+	+
Vimentin	+	+
Desmin	-	-
SMA	-	-
myoglobin	-	-
S-100 protein	-	-
NSE	-	+
chromogranin A	-	-
HMB-45	-	-



Εικόνα 2. Όγκος κάτω πόλου. Θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα τύπου I. Διήθηση της νεφρικής κάψας και δηλώδεις σχηματισμοί (A&H x40). Αφρώδη ιστιοκύτταρα στους αγχειοσυνδετικούς άξονες (ένδεται, A&H x400).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ραβδοειδείς όγκοι του νεφρού είναι σπάνια νεοπλάσματα και αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία όγκων στα παιδιά με επιδεικτική βιολογική συμπεριφορά. Ανάλογοι όγκοι έχουν περιγραφεί σε ποικίλες δέσεις και σε ενήλικες. Οι περισσότεροι ραβδοειδείς όγκοι των ενηλίκων αντιστοιχούν σε νεοπλάσματα, τα οποία συνδυάζουν ραβδοειδή χαρακτηριστικά με έναν άλλο τύπο νεοπλάσματος. Οι αμιγείς ραβδοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι. Έχει υποστηριχθεί ότι οι σύνδετοι όγκοι αποτελούν στην πραγματικότητα μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων και ότι το ραβδοειδές στοιχείο αντιπροσωπεύει έναν φαινότυπο αποδιαφοροποιημένων νεοπλασματικών κυττάρων ποικίλης ιστογενετικής προέλευσης¹⁻⁶. Ενδιαφέρον είναι ότι στους σύνδετους όγκους τα ραβδοειδή κύτταρα συχνά διατηρούν χαρακτηριστικά του αρχικού νεοπλάσματος. Οι Wick και Swanson⁹ υποστηρίζουν την ύπαρξη πολυδύναμων κυττάρων, τα οποία έχουν δυνατότητα επιδηλιακής, μεσεγχυματικής ή και διττής διαφοροποίησης, ενώ διαδοχικές μεταλλάξεις οδηγούν στη δημιουργία νέων νεοπλασματικών κλώνων. Έχει παρατηρηθεί επίσης, ότι η ετερογένεια ενός νεοπλάσματος είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης νέων μεταλλάξεων και προοδευτικής διαφοροποίησης συγκεκριμένων νεοπλασματικών κυττάρων σε φαινοτυπικά διαφορετικούς τύπους. Είναι πιθανόν, ότι το ρα-

βδοειδές στοιχείο στους σύνδετους όγκους αντιπροσωπεύει στην πραγματικότητα κλωνική εξέλιξη και επέκταση κυτταρικών πληθυσμών με ιδιαίτερη μορφολογία και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά^{7,8}.

Η ανεύρεση χαρακτηριστικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο χρωματόσωμα 22q11.2 στους ραβδοειδείς όγκους της παιδικής ηλικίας, η οποία συνοδεύεται από την παρουσία μετάλλαξης στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο hSNF/INI1, καθώς και ο καθορισμός συνδρόμου με γενετική προδιάθεση, έχει βοηθήσει στην προσπάθεια κατανόησης της ιστογένεσης των παραπάνω νεοπλασμάτων¹⁰⁻¹².

Υπάρχουν ελάχιστες αμφιλεγόμενες αναφορές αμιγών ραβδοειδών όγκων του νεφρού σε ενήλικες, ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε νεφροκυτταρικά καρκινώματα με ραβδοειδείς χαρακτήρες^{4,6}. Σε μια μελέτη 480 καρκινωμάτων νεφρού οι ραβδοειδείς όγκοι αντιπροσώπευαν το 5% των περιπτώσεων. Όλοι οι περιγραφέντες όγκοι ήταν σύνδετοι, με το συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) νεφροκυτταρικό καρκίνωμα να συνδυάζεται συχνότερα με το ραβδοειδές στοιχείο⁴. Επισημαίνεται ότι η παρουσία του τελευταίου σχετίζεται με επιδεικτική συμπεριφορά του νεοπλάσματος και πτωχή πρόγνωση⁹.

Η περιγραφείσα περίπτωση πληροί τα κριτήρια συμβατικού (διαυγοκυτταρικού) καρκινώματος με ραβδοειδή χαρακτηριστικά. Ενδιαφέρον είναι ότι ο όγκος είχε ευρήματα σύνδετου νεοπλάσματος με τοπογραφικό διαχωρισμό των δύο στοιχείων και επικρατούσα συνιστώσα τον ραβδοειδή όγκο, γεγονός που πιθανότητα υποδηλώνει αυτόνομη εξέλιξη σε ένα πρώιμο στάδιο. Η σπανιότητα της περίπτωσης έγκειται επίσης στην ταυτόχρονη παρουσία ενός δεύτερου καρκινώματος με μορφολογικά χαρακτηριστικά δηλώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος τύπου I. Η συνύπαρξη αυτή μπορεί να είναι τυχαία, παρόλα αυτά ένας κοινός μεταλλαξιογόνος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας δεν μπορεί να αποκλειστεί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beckwith BJ. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott&Wilkins, Philadelphia, 2004.
2. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, et al. Rhabdoid tumor of kidney: A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study

- Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 13:439-458, 1989.
3. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Rhabdoid tumour of the kidney: a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology* 28:333-340, 1996.
 4. Gokden N, Nappo O, Swanson P et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Am J Surg Pathol* 24:1329-1338, 2000.
 5. Shannon B, Stan Wisniewski Z, Bentel J, Cohen RJ. Adult rhabdoid renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 126(12):1506-10, 2002.
 6. Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm. *Histopathology* 41:538-548, 2002.
 7. Haans JE, Palmer NF, Weinburg AG et al. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of kidney: A distinct renal tumor of the children. *Hum Pathol* 12:646-657, 1981.
 8. Dexter DL, Calabresi P. Intraneoplastic diversity. *Biochim Biophys Acta* 695:97-112, 1982.
 9. Wick MR, Swanson PE. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Sem Diagn Pathol* 10:118-127, 1993.
 10. Roberts CW, Orkin SH. The SWI/SNF complex: chromatin and cancer. *Nat Rev Cancer* 4:133-142, 2004.
 11. Biegel JA, Kalpana G, Knudsen ES et al. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res* 62:323-328, 2002.
 12. Hoot AC, Russo P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hsnf5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol* 28(11):1485-1491, 2004.

Corresponding author:

Giaslakitios Konstantinos, Department of Pathology, Laikon General Hospital, Mikra Asias 75, 11527 Athens, Tel: 210-7456259

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Γιασλακιώτης Κωνσταντίνος, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό", Μικράς Ασίας 75, 11527 Αθήνα, Τηλ.: 210-7456259