

Világossejtes vesesejtes karcinóma koroideális melanómát utánozó áttéte

TÓTH GÁBOR¹, HÉCZ RÉKA², TÓTH JEANNETTE³, PENCZ BIANKA³, SZABÓ ANTAL¹, LUKÁTS OLGA¹, SZŰCS MIKLÓS⁴, DANK MAGDOLNA², NAGY ZOLTÁN ZSOLT¹, CSÁKÁNY BÉLA¹

Semmelweis Egyetem, ¹Szemészeti Klinika, ²I. Sz. Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, ³II. Sz. Patológiai Intézet, ⁴Urológiai Klinika, Budapest

Anyagi támogatás: Készült „Az orvos-, egészségtudományi- és gyógyszerészeti tudományos műhelyeinek fejlesztése” című projekt támogatásával (azonosítószám: EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009; Dr. Tóth Gábor).

Levelezési cím:

Dr. Tóth Gábor, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika,
1085 Budapest, Mária utca 39. E-mail: gabortothgabor@gmail.com,
tel.: +36-1-210-0280; fax: +36-1-210-0309

Közlésre érkezett:

2021. június 4.

Elfogadva:

2021. július 1.

Míg a metastázisok a leggyakrabban előforduló intraokuláris malignus daganatok, a vesesejtes karcinóma okuláris áttétei ritkák. A szemben megjelenő leggyakoribb primer malignus daganat az uveális melanóma. Mind az áttétek, mind a melanóma leggyakoribb okuláris lokalizációja a koroidea. A vesesejtes karcinóma koroideális metastázisának és a koroideális malignus melanómának a klinikai elkülönítése igazi kihívás a szemészorvos számára. Közleményünkben két olyan esetet mutatunk be, ahol vesesejtes karcinóma az érhártyába adott áttétet. A 61 és a 71 éves férfibeteg esetében a biomikroszkópos és az ultrahangos vizsgálatot követően előrehaladott koroideális malignus melanóma gyanújával enukleációt végeztünk, azonban a hisztopatológiai vizsgálat mindkét esetben világossejtes vesedaganat áttétét igazolta. Világossejtes veserák metastázisának klinikai és ultrahangos megjelenése is utánozhatja koroideális malignus melanóma képét. Vesesejtes karcinóma okuláris metastázisának felismerése még ismert vesesejtes karcinóma esetén is nehézséget okozhat. *Magy Onkol* 66:157-161, 2022

Kulcsszavak: okuláris metastázis, koroideális metastázis, ultrahang, vesesejtes karcinóma

While metastases are the most common intraocular malignancies, ocular metastases of renal cell carcinoma are rare. The most frequent primary malignancy of the eye is uveal melanoma. The common ocular localization is the choroid in both cases. The clinical differentiation of choroidal metastasis from renal cell carcinoma and choroidal melanoma malignum is a diagnostic challenge for the ophthalmologist. We present two cases where renal cell carcinoma had metastasized to the choroid. Enucleation was performed in a 61- and a 71-year-old male patient with suspected advanced choroidal malignant melanoma following biomicroscopic and B-scan ultrasonography examination. Histopathological examination confirmed clear-cell renal cell carcinoma in both cases. The clinical and ultrasonographic appearance of clear-cell renal cell carcinoma metastasis may mimic choroidal malignant melanoma, and may only be suspected if a primary renal cell carcinoma is already established.

*Tóth G, Hécz R, Tóth J, Pencz B, Szabó A, Lukáts O, Szűcs M, Dank M, Nagy ZZ, Csákány B. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: a potential mimicker of choroidal melanoma. *Magy Onkol* 66:157-161, 2022*

Keywords: ocular metastasis, choroidal metastasis, ultrasonography, renal cell carcinoma

BEVEZETÉS

A koroideális metasztázis a leggyakoribb okuláris malignus daganat, míg a koroideális melanóma a leggyakoribb primer okuláris malignus daganat (1). Intraokuláris áttét megjelenésekor a primer tumor helye 37,4%-ban az emlő, 26,6%-ban a tüdő, 4,1%-ban a vese, 3,6%-ban a gasztrointesztinális traktus, 2,4%-ban bőrmelanóma, 2,2%-ban tüdőkarcinoid, 2,1%-ban a prosztata, 1,4%-ban a pajzsmirigy és 0,7%-ban a hasnyálmirigy, míg az esetek 15,9%-ában a primer daganat ismeretlen (2).

A vesesejtes karcinóma (RCC) világszerte az összes daganatos betegség 2%-áért felelős (3) és a kilencedik leggyakrabban előforduló daganattípus (4). Hazánkban évente kb. 1900 páciensnél fedeznek fel RCC-t és 700 beteg hal meg minden évben e betegségből kifolyólag. Az RCC leggyakrabban előforduló szövettani altípusa a világossejtes veserák (80%) (5). A diagnózis felállításakor a páciensek kb. 20-30%-ának már van valamilyen távoli metasztázisa, a korai stádiumban diagnosztizált esetek egyötödében pedig később, az RCC diagnózisát követően alakul ki áttét (6). A metasztatikus RCC 5 éves túlélési rátája 11,7%, a medián túlélés pedig 27 hónap (7). Az RCC leggyakrabban a tüdőbe (45%), csontba (30%), májba (20%), mellékvesébe (9%) és az agyba (9%) ad távoli áttétet (8). Az okuláris metasztázis igen ritka, a kétoldali okuláris áttét pedig irodalmi ritkaság. A leközölt 4 kétoldali esetből 1 páciensnél jelent meg áttét a koroideában (9), 1 esetben az íriszben (10), 1 esetben a külső szemizomban (11) és 1 esetben nem közölték a metasztázis pontos lokalizációját (1).

Közleményünkben két olyan páciens esetéről számolunk be, akiknél az RCC koroideális metasztázisa malignus melanóma képet utánozta.

ESETBEMUTATÁSOK

Első eset

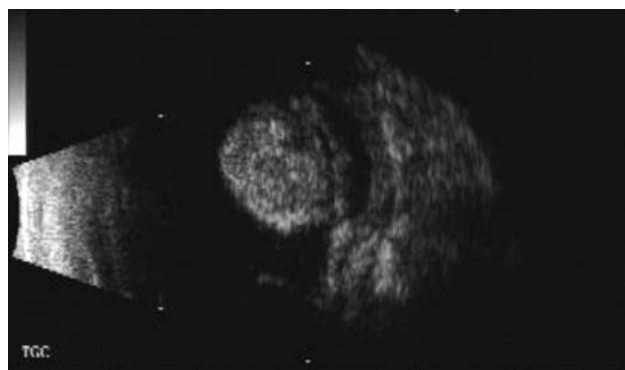
A 71 éves férfibeteg másfél hónapja kezdődő jobb oldali szemfájdalommal jelentkezett 2017-ben klinikánk ambulanciáján. Ekkor a legjobb korrigált látóélesség 5/5, a szemnyomás 15 Hgmm volt az érintett szemben. Anamnézisében 2011-ben végzett bal oldali nefrektómia szerepelt, a szövettani vizsgálat „hipernefrómát” igazolt. 2013-ban fronto-centrális agyi áttét miatt sztereotaxiás sugársebészeti kezelése történt. Szemfenékvizsgálat során felül-temporálisan makulatáját nem érintő szürkés, előemelkedő növedéket láttunk. Az ultrahang B-szken vizsgálat bikonvex alakú, szolid, üvegtesti térbe emelkedő szövetszaporulatot mutatott, melynek felszíni reflektivitása magas, belső reflektivitása közepes volt. A tumor állományában több helyen ekhómentes területek és flickerszerű mozgás volt megfigyelhető. A tumor magassága a szklerával együtt 7,6 mm, alapja 15,7 mm volt. A daganat mellett kíséző retinaleválás volt látható. A tumor alakja, színe és ultrahanggal észlelt reflektivitása alapján koroideális malignus melanóma gyanúja vetődött fel, emiatt enukleációt végeztünk. Az eltávolított bulbusz szövettani vizsgálata

azonban nem primer koroideális melanocitás tumort, hanem daganatáttétet igazolt. Hematoxin-eozin festéssel a koroidea tumora fészkesen rendeződő világos citoplazmájú sejtekből épült fel, a fészkek között kapillárisokban gazdag finom kötőszövetes hálózattal. Immunhisztokémiai vizsgálattal a tumorsejtek citokeratin, karboanhidráz IX (CAIX) és vimentin elleni antitestekkel pozitivitást mutattak. Az eltávolított szemgolyóból világossejtes veserák koroideális metasztázisa igazolódott. Ezt követően a páciens az onkoteam által javasolt terápiás lehetőségektől elzárkózott.

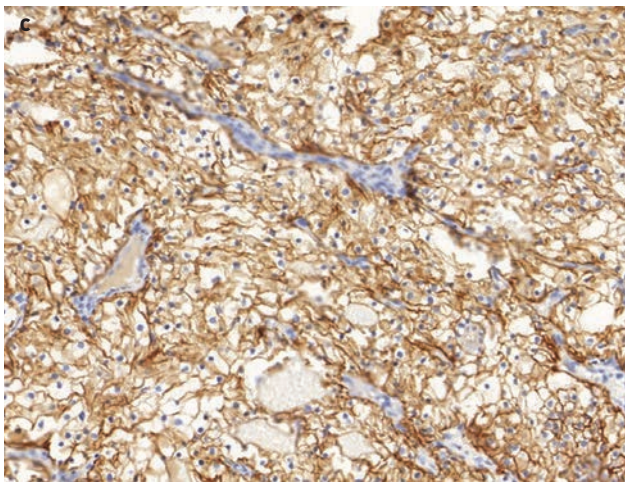
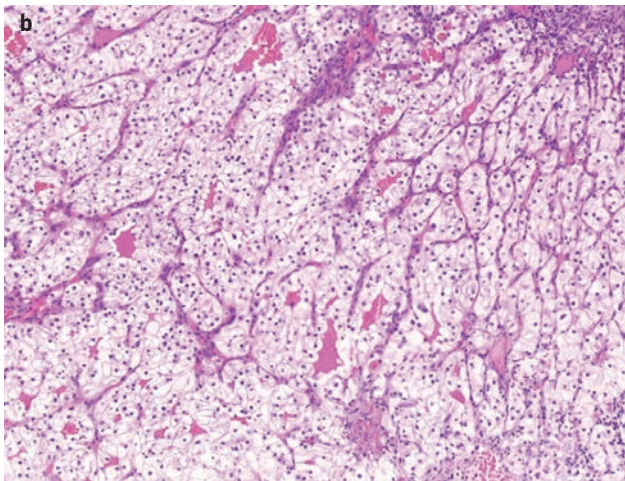
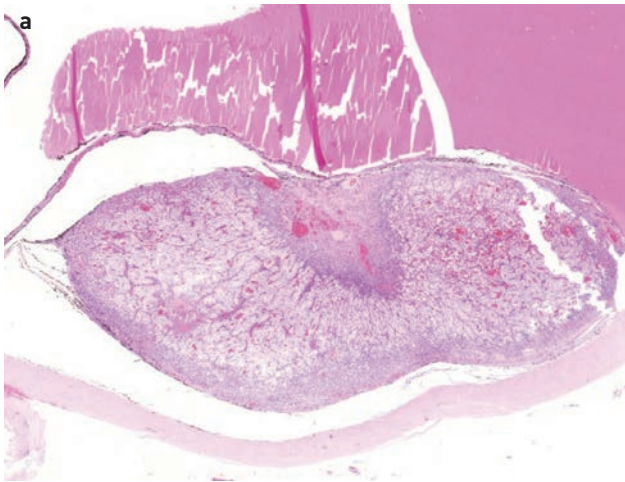
Második eset

A 61 éves férfibeteg látáspanaszai 10 nappal a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján történt jelentkezése előtt kezdődtek 2019 márciusában. Jobb szemével először fényes, majd pókhálószerű foltokat látott, végül jobb oldali teljes látásvesztés következett be. A páciens anamnézisében tumoros betegség nem szerepelt, látásromlását először a magas vérnyomása miatt szedett gyógyszer mellékhatásának tartotta. A klinikánkon történt első vizsgálaton a jobb szem legjobb korrigált látóélessége kézmozgáslátás, szemnyomása 18 Hgmm volt. Réslámpás vizsgálat során az érintett oldali lencse hátsó felszínén sűrű pigmentszóródás volt látható, ami miatt a hátsó szegmentumot biomikroszkóposan nem tudtuk vizsgálni. Az ultrahang B-szken vizsgálat dóm alakú, szolid, üvegtesti térbe emelkedő szövetszaporulatot mutatott, melynek a felszíni és belső reflektivitása közepes volt, a daganat belsejében flickerszerű mozgások voltak láthatóak. A tumor magasságát bulbuszfállal együtt 10,7 mm-nek mértük, környezetében szerózus retinaleválással. Az ultrahangos vizsgálat alapján (1. ábra) a betegnél előrehaladott koroideális malignus melanóma klinikai gyanúja miatt enukleációt végeztünk.

Az eltávolított szemgolyó kórszövettani vizsgálata (2. ábra) a koroideát infiltráló, a retinát is érintő, nagyrészt fészkesen rendeződő, világos citoplazmájú, kis kerek bazofil vagy nagy világos maggal rendelkező, poligonális sejtekből felépülő áttéti daganatot igazolt. Az immunhisztokémiai vizsgálat



1. ÁBRA. Második eset, a beteg jobb szeméről készült ultrahang B-szken felvétel, mely koroideából kiinduló metasztázist mutat



2. ÁBRA. Második eset, a koroideában a szklera és retina között bikonvex alakú, világos sejtekből felépülő daganat (hematoxilin-eozin festés) (a). Nagy nagyítással (200-szoros) a daganat fészkesen rendeződő, világos citoplazmájú, apró kerek maggal rendelkező sejtekből épül fel. A sejtészkeket keskeny kötőszövetes szeptumok veszik körül (b). Karboanhidráz IX (CAIX) immunhisztokémiai reakcióval a daganatsejtek membránja egyöntetű pozitívást mutat (c)

során a tumorsejtek CAIX- és CD10-pozitivitást mutattak. Az eltávolított bulbuszból világossejtes vesedaganat koroideális áttéte igazolódott.

A páciens azonnal onkológiai központba irányítottuk. Mellkas-, has- és kismedence-CT-vizsgálat során a jobb vesében nagyméretű szoliter tumor, a tüdőben, supra- és infradiafragmatikus nyirokcsomókban, hasnyálmirigyben, epehólyagban multiplex, a májban, mezentériumban, csípőcsontban, musculus erector spinae-ben, mellékvesében és a lépben szoliter metasztázisok ábrázolódtak. 2019 májusában onkológus kezelőorvosa tirozinkináz-inhibitor kezelést (szunitinib) indított. 2019 júliusában a koponya-MR-vizsgálat a temporális lebenyben szoliter áttét kialakulását mutatja, emiatt CyberKnife sztereotaxiás agyi fotonbesugárzást kapott. Az alkalmazott terápia hatására kontrollok során a primer daganat és az áttétek méretbeli regressziója mutatkozott, azonban 2020 augusztusában progresszió volt látható, továbbá bal szemében 3 mm magas, szürkés színű új koroideális metasztázist (3. ábra) láttunk. A progresszióra



3. ÁBRA. Második eset, a beteg bal szeméről készült ultrahang B-szken felvétel, mely koroideaáttétet mutat

való tekintettel onkológus kezelőorvosa 2020 novemberében másodvonalbeli nivolumab-immunterápiát indított. A 2021. januárban végzett szemészeti kontrollon az okuláris áttét teljes regressziót mutatott, ultrahanggal és funduszvizsgálattal nem volt detektálható.

DISZKUSSZIÓ

Esetismertetésünk az RCC okuláris metasztázisát leíró első magyar nyelvű közlemény, amely bemutatja, hogy az ultrahangos vizsgálat segítheti a koroideális malignus melanóma és az RCC koroideális metasztázisának elkülönítését.

Egyes tanulmányok szerint az okuláris metasztázisok a leggyakoribb rosszindulatú szemészeti daganatok (1). Ezen állítás helytállósága azonban kérdéses, mert a vélelem posztmortem autopsziás vizsgálatokon alapul, mely szerint

a tumoros betegségekben elhunyt páciensek bulbuszainak 4%-ában mutatható ki áttét [12]. Az ismertett metasztázisok nagy része csak szövettani vizsgálattal kimutatható mikrometasztázis volt, továbbá a vizsgált páciensek jelentős része korábban nem járt szemészeti vizsgálaton vagy szemészeti panaszok hiánya miatt, vagy mert rossz általános állapotuk mellett szemészeti problémáik jelentéktelennek bizonyultak. Nelson 1983-ban az USA-ban évi 85/1 millió lakosra becsülte az okuláris áttétek incidenciáját [12], de a javuló terápiás lehetőségek megjelenése miatt a klinikailag detektálható okuláris metasztázisok incidenciája csaknem az ötödére csökkent az utóbbi évtizedekben [13]. Ennél az uveális melanóma incidenciája alacsonyabb, az európai népcsoport körében évi 6/1 millió főre tehető [14].

Egy 1111 pácienset feldolgozó tanulmány szerint az uveális áttétek megjelenési helye gyakorisági sorrendben a koroidea (90,4%), az írisz (7,5%) és a sugártest (2,1%).

Az érhártya gyakori érintettsége a perimakuláris régió sűrű érellátottságával magyarázható [2]. A nemzetközi irodalomban 110 RCC intra- vagy periokuláris metasztázisáról számolnak be. Ezek közül 64 esetben derül ki az áttét pontos lokalizációja, amely 51,6%-ban az uvea, 39,0%-ban az orbita, 3,1%-ban a szemhéj, 3,1%-ban a könnymirigy, 1,6%-ban a kötőhártya és 1,6%-ban valamelyik külső szemizom volt. RCC uveális metasztázisa esetében az áttét 66,7%-ban érintette a koroideát, 21,2%-ban az íriszt és 12,1%-ban a sugártestet [2, 7, 15, 16].

Az intraokuláris tumorok differenciáldiagnosztikájának fontos kérdése a koroideametasztázis és a primer koroideamelanóma elkülönítése. A malignus melanóma a leggyakoribb primer intraokuláris malignus daganat [17, 18], az enukleációk 36,6%-ában, illetve a tumor miatt elvégzett enukleációk 77,2%-ában ez a tumor tette szükségessé a szemgolyó eltávolítását [19]. A két tumor elkülönítése azért különösen fontos, mivel a két kórkép teljesen eltérő ellátást igényel. Míg uveális melanóma esetében primeren radioterápiás kezelést, transzpupilláris termoterápiát vagy enukleációt végzünk [14], addig az uveális metasztázisok kezelésében elsődleges fontosságú a primer tumor felkutatása és kezelése. Szemészeti radioterápiás kezelés, sztereotaxiás sugársebészet vagy transzpupilláris termoterápia lehetősége csak másodlagosan jön szóba, abban az esetben, ha a daganat nem reagál a szisztémás kezelésre vagy ha a tumor már a látást veszélyezteti. Az RCC viszonylag sugárrezisztens daganat, a koroideális metasztázisok kezelésében magasabb sugárdózissal történő irradiáció alkalmazható, ami azonban a radiogén toxicitás kialakulásának valószínűségét növeli az ideghártyában, a látóidegben és a látószerv többi részében [20, 21]. Okuláris metasztázis esetén a szemészeti kezelés a látás visszaállítására és a páciens életminőségének javítására korlátozódik. Enukleációt csak fájdalmas vak szem, kifejezett gyulladás vagy fájdalommal járó másodlagos zöldhályog esetén végzünk. Amennyiben a primer tumor felkutatása eredménytelen,

transzszklerális vékonytű-biopszia elvégzése és citológiai vizsgálat javasolt [16, 20].

Míg RCC szemészeti áttéttel leggyakrabban középkorúakban jelenik meg, Shome és mtsai közleményükben egy 23 éves nőbeteg esetéről is beszámoltak. Az RCC diagnózisa jellemzően incidentális, ezért metasztázis gyanúja esetén kiemelt jelentősége van az alapos anamnézifelvételnek és a primertumor-kutatásnak [16].

Az RCC koroideális áttétének a primer koroideális malignus melanómától való klinikai elkülönítése esetenként igen nehéz. A két kórkép differenciáldiagnózisában a két legfontosabb vizsgálat a szemfenék biomikroszkópos vizsgálata és az ultrahangos képalkotás [7]. E vizsgálatok során az elváltozás színe, alakja, szoliter vagy többszörös jellege, belső reflektivitása és az önálló keringés ultrahangos detektálása segíthet az elkülönítésben.

A melanómák döntő része pigmentált, de az amelanotikus melanóma és a törőközegek nem transzparens volta miatt optikailag nem vizsgálható tumorok esetében nem segít a szín. A tumor gombaszerű alakja csaknem teljesen kizárja a metasztázis lehetőségét, de bikonvex forma mindkét esetben előfordulhat. Többszörös tumor, illetve kétoldali érintettség metasztázis mellett szól. Az ultrahanggal megítélhető belső reflektivitás és az artériás keringés megléte segíthet, de a nagyobb melanómák belső reflektivitása lehet irreguláris, és néha az RCC-áttétben is kimutatható artériás keringés, amely egyébként a koroideaáttétekre nem jellemző. Egyes esetekben radiológiai vizsgálmódszerekre (CT, illetve MR) is szükség lehet.

Ultrahang B-szkennel a koroideaáttétek általában egyetlen felszínűek, míg az RCC áttétei gyakran a malignus melanómához hasonlóan félgömb alakúak. A bő erezettség miatt a metasztázisok belső reflektivitása a melanómához képest magasabb, közepes-magas és inhomogén. Az elkülönítést nehezíti, hogy a koroideális melanóma bizonyos növekedési szakaszában az RCC metasztázisához hasonlóan dóm alakot vehet fel [14], felszíni reflektivitása jellemzően magas, belső reflektivitása pedig alacsony vagy alacsony-közepes. A melanóma állományában általában flickerszerű mozgás látható, mely az artériás keringés jele [15]. A mi két esetünkben ez sajnos nem segített, mivel itt is észlelhető volt flickerszerű mozgás a tumorban.

KÖVETKEZTETÉS

Az RCC metasztázisának klinikai és ultrahangos megjelenése utánozhat koroideális malignus melanómát, elkülönítő diagnózisuk igazi kihívás lehet a szemészorvos számára. Az áttétek időben való felismerése és hisztopatológiai verifikációja a primer tumor ismeretének hiányában segítséget nyújthat a pontos diagnózis felállításában. Az RCC okuláris áttétének megjelenése a mindennapi szemészeti gyakorlatban ritkaság, azonban differenciáldiagnosztikai jelentősége miatt e betegeket szemészeti onkológiában jártas centrumokba javasolt irányítani.

IRODALOM

1. Shields CL, Shields JA, Gross NE, et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 104:1265–1276, 1997
2. Welch RJ, Malik K, Considine SP, et al. Uveal metastasis based on patient sex in 2214 tumours of 1111 patients. A comparison of female versus male clinical features and outcomes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 8:298–303, 2019
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74–108, 2005
4. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ* 349:g4797, 2014
5. Biró K, Kúronya Zs. Az előrehaladott vesedaganat kezelésének újabb lehetőségei a nemzetközi ajánlások tükrében. *Magy Onkol* 54:369–376, 2010
6. Thomas JS, Kabbinavar F. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: A review of current therapies and novel immunotherapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 96:527–533, 2015
7. Komanski CB, Rubino SM, Meyer JC, et al. Choroidal melanoma mimicker: A case of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Ocul Oncol Pathol* 3:279–282, 2017
8. Gong J, Maia MC, Dizman N, et al. Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian J Urol* 3:286–292, 2016
9. Haimovici R, Gragoudas ES, Gregor Z, et al. Choroidal metastases from renal cell carcinoma. *Ophthalmology* 104:1152–1158, 1997
10. Wyzinski P, Rootman J, Wood W. Simultaneous bilateral iris metastases from renal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 92:206–209, 1981
11. Slamovits TL, Burde RM. Bumpy muscles. *Surv Ophthalmol* 33:189–199, 1988
12. Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol* 95:788–793, 1983
13. Cohen VML. Ocular metastases. *Eye* 27:137–141, 2013
14. Damjanovich J, Surányi É, Berta A. Az uvea melanómák kezelésének alapelvei. *Szemészet* 149:1–5, 2012
15. Selby LD, Stiefel HC, Skalet AH, et al. Vision loss from choroideal and pituitary metastases secondary to renal cell carcinoma: A case report. *Neuroophthalmology* 42:391–398, 2018
16. Shome D, Honavar SG, Gupta P, et al. Metastasis to the eye and orbit from renal cell carcinoma – A report of three cases and review of literature. *Surv Ophthalmol* 52:213–223, 2007
17. Tóth G, Szalai E, Csákány B, et al. Pigmentsejt-eredetű szemfelszíni elváltozások differenciáldiagnózisa és kezelése. *Orv Hetil* 161:563–574, 2020
18. Tóth G, Sándor GL, Gyenes A, et al. Szemfelszíni laphám-neoplasia. *Orv Hetil* 158:2011–2022, 2017
19. Tóth G, Szentmáry N, Sándor GL, et al. Clinicopathological review of 547 bulbar enucleations in Hungary [2006–2017]. *J Ophthalmol* 2019:2042459, 2019
20. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL. Choroidal metastases: Origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol* 63:122–127, 2015
21. Mourad WF, Dutcher J, Ennis RD. State-of-the-art management of renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 37:498–505, 2014