



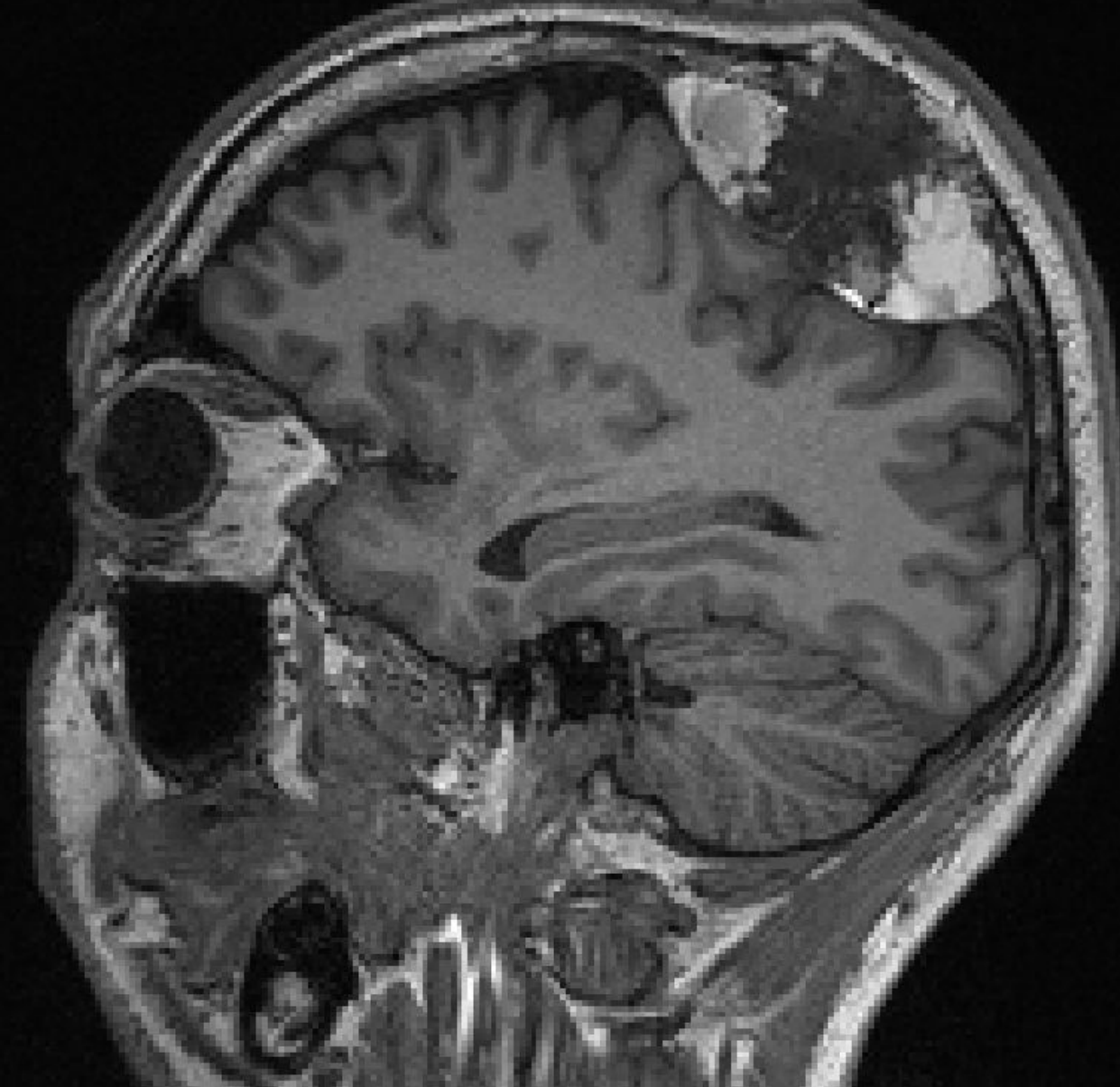
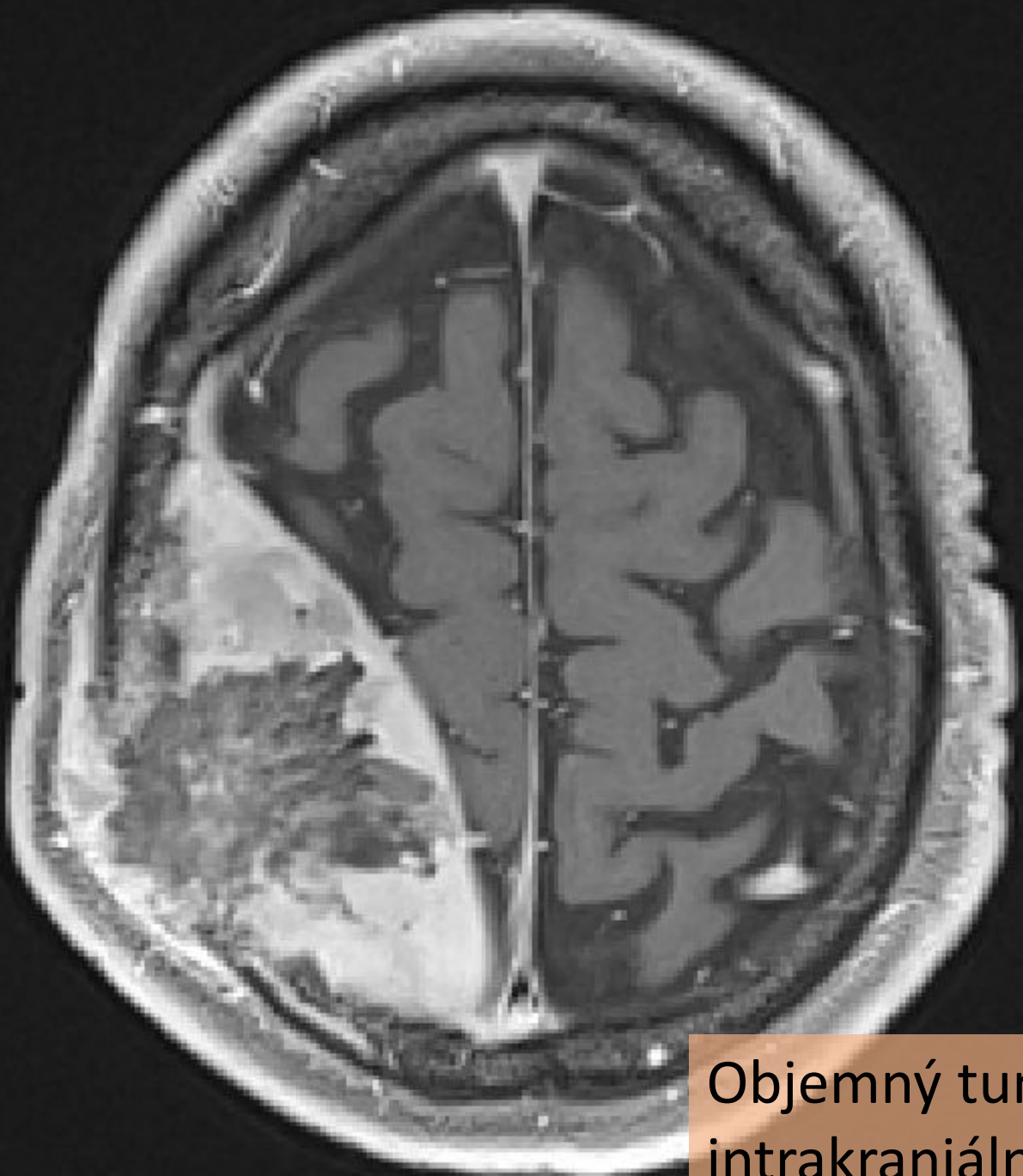
# Seminár SENEČ 2021

## SD-IAP č. 761

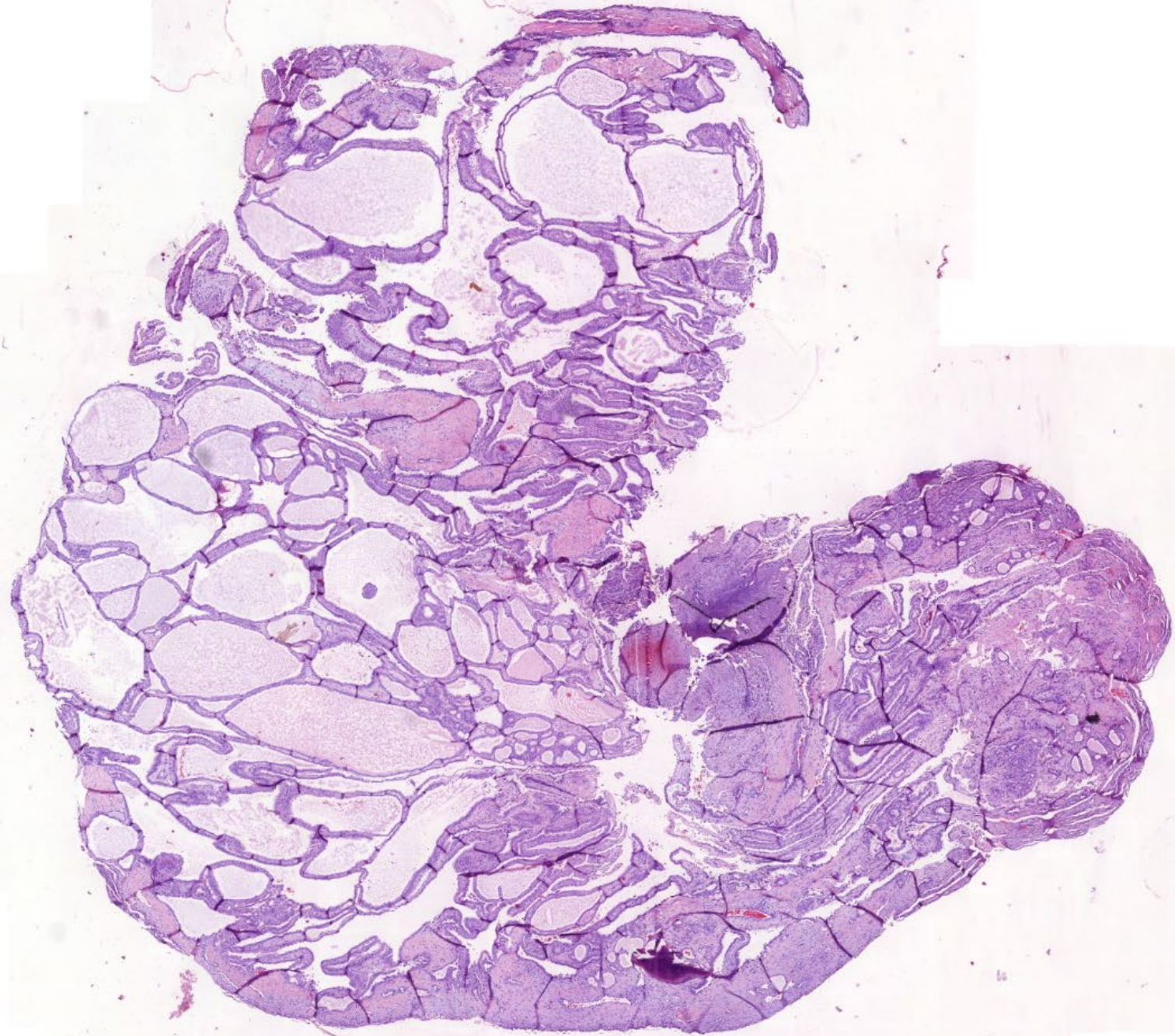
MUDr. Kristýna Pivovarčíková, Ph.D.

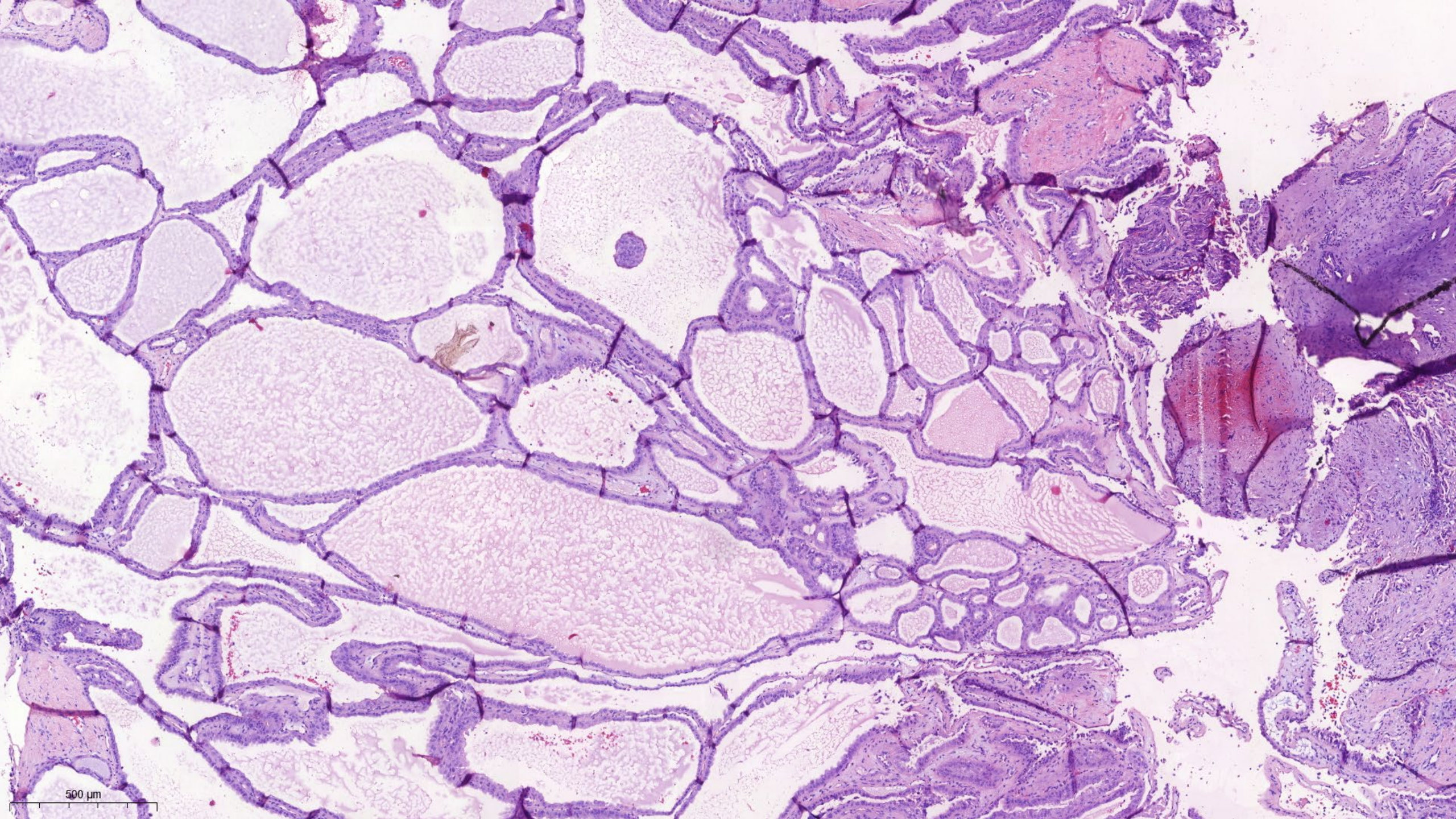
# Anotace

- Muž
- 44 let
- Dle klinického sdělení léze epidurálně parietálně
- Bez anamnézy nádoru v předchorobí
  - Pacient udává 2-3 měsíce nebolestivou bouli na hlavě parietálně vpravo
- Peroperační biopsie
  - Dvě částice rozm. 12x6x5 mm a 7x5x3 mm

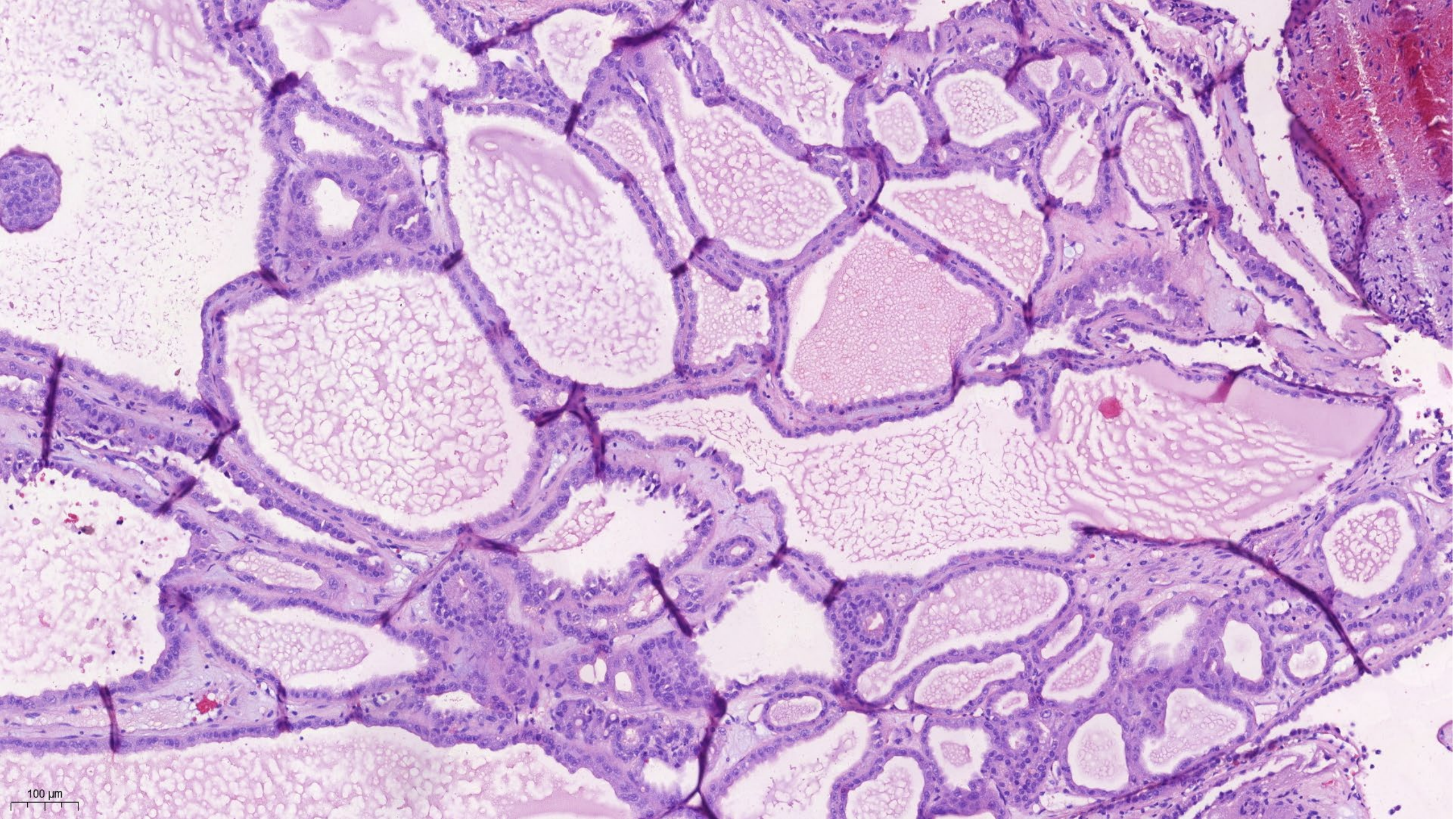


Objemný tumor kalvy parietálně vpravo (7,5x3 cm) s intrakraniální propagací, defekt kalvy cca 3 cm

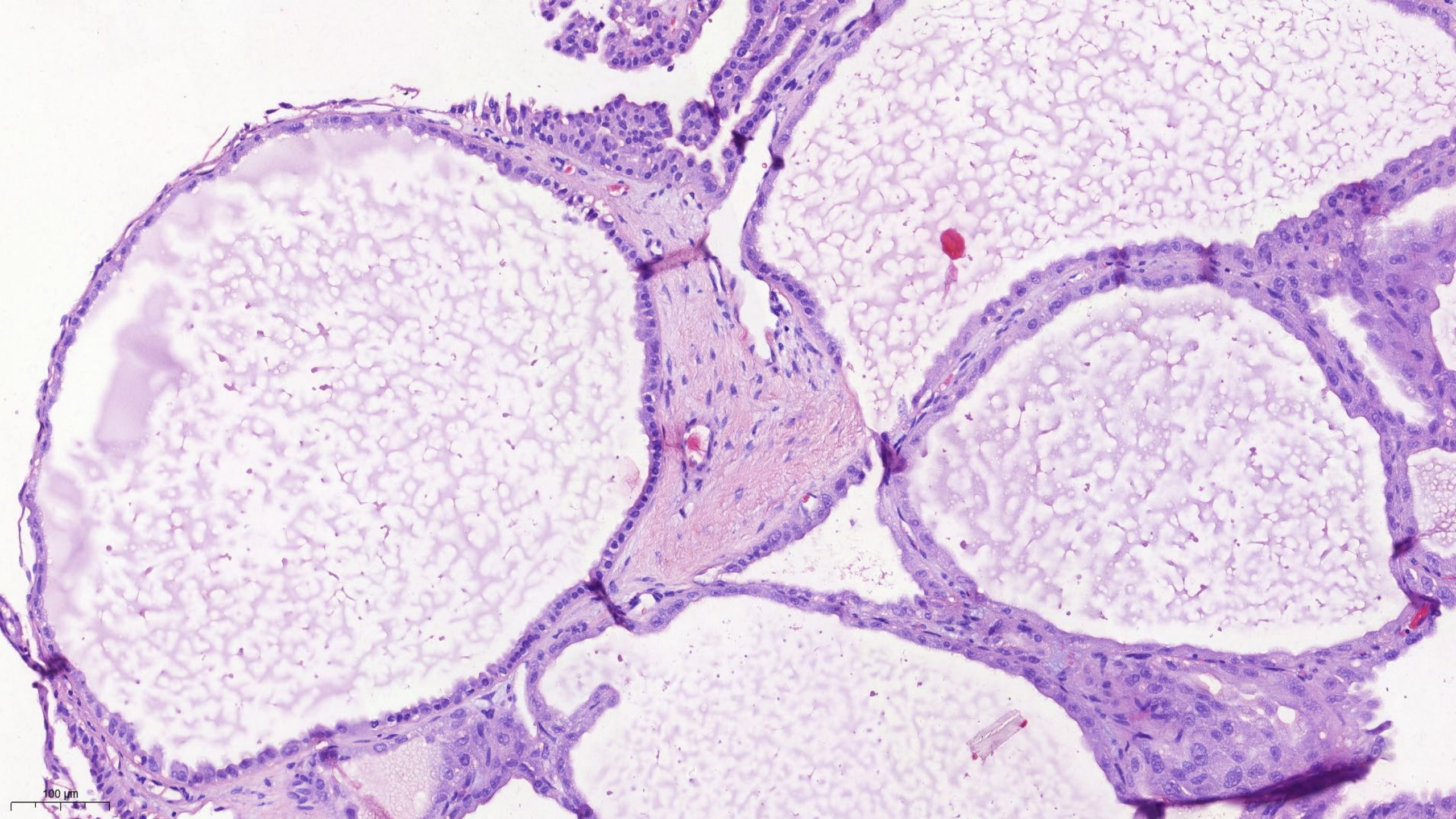




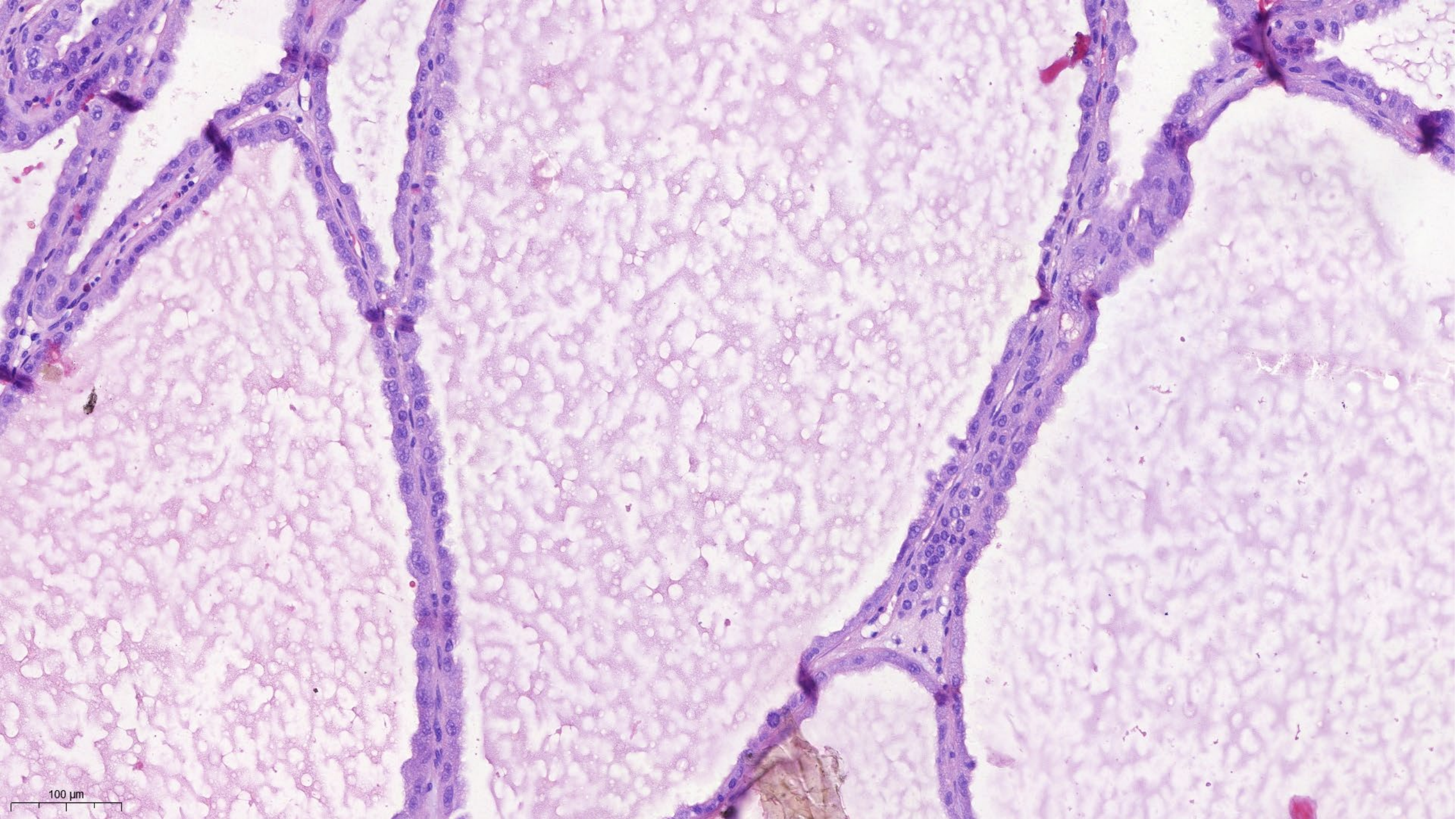
500  $\mu$ m



100  $\mu$ m

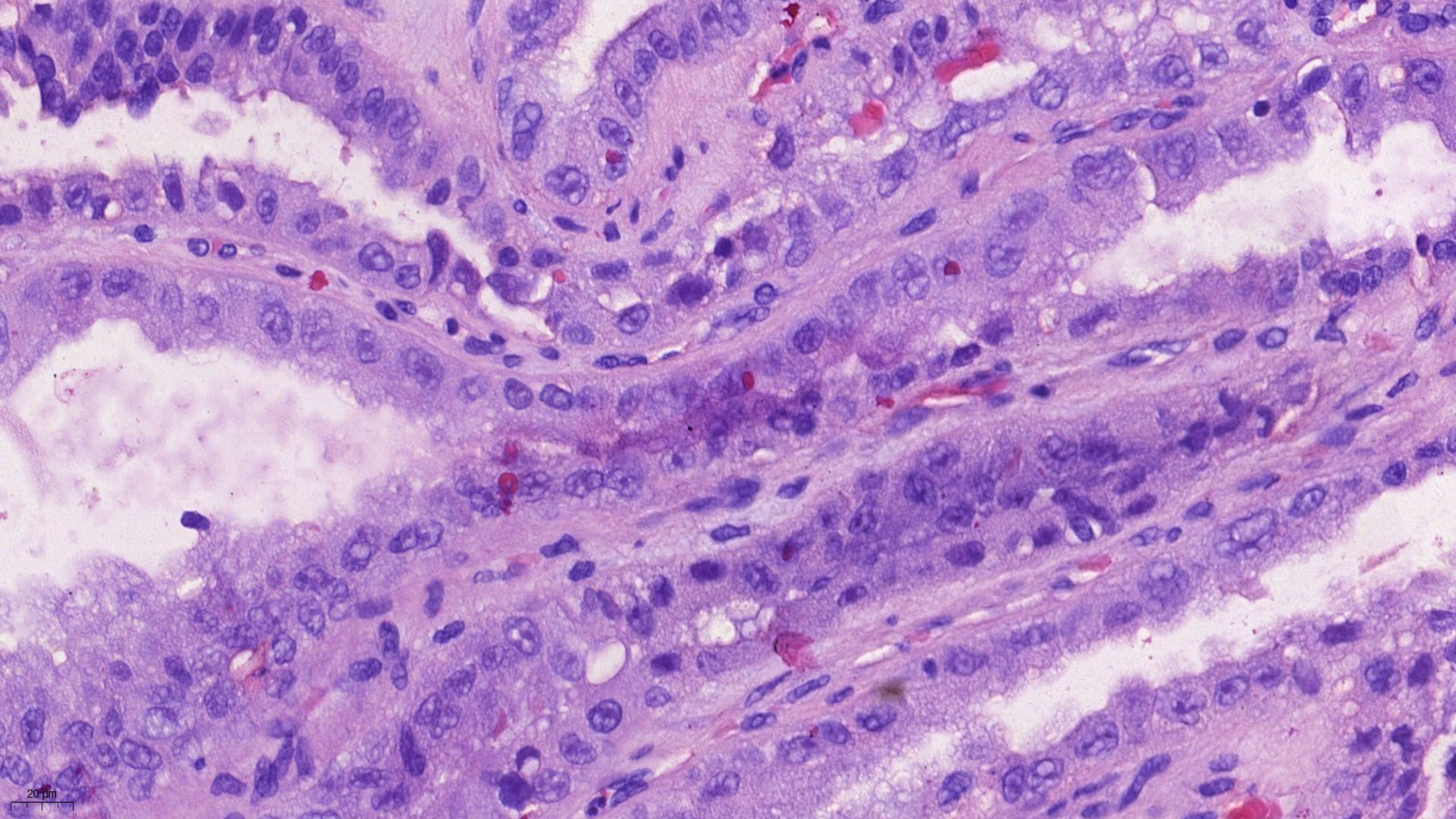


100  $\mu$ m

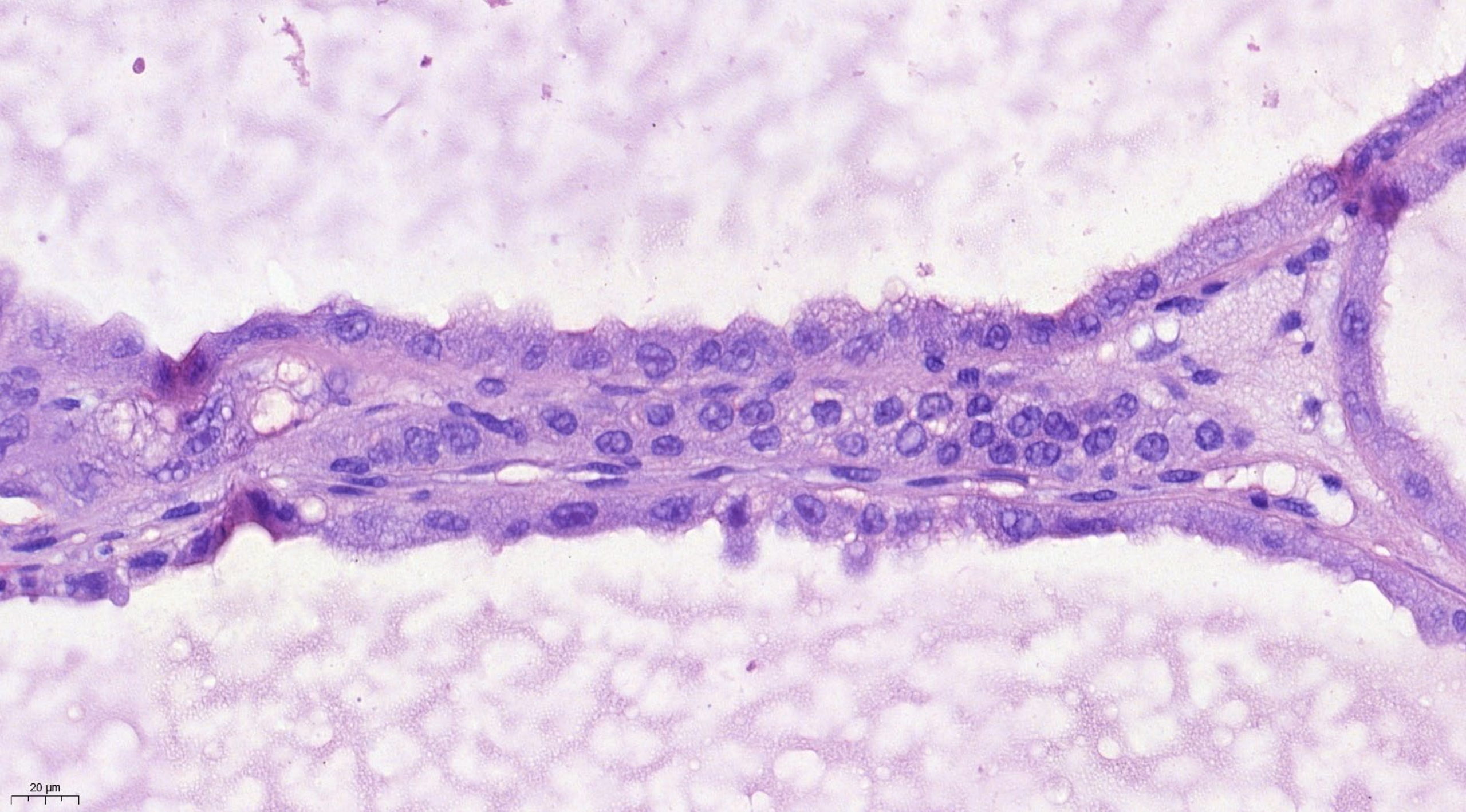


100  $\mu$ m





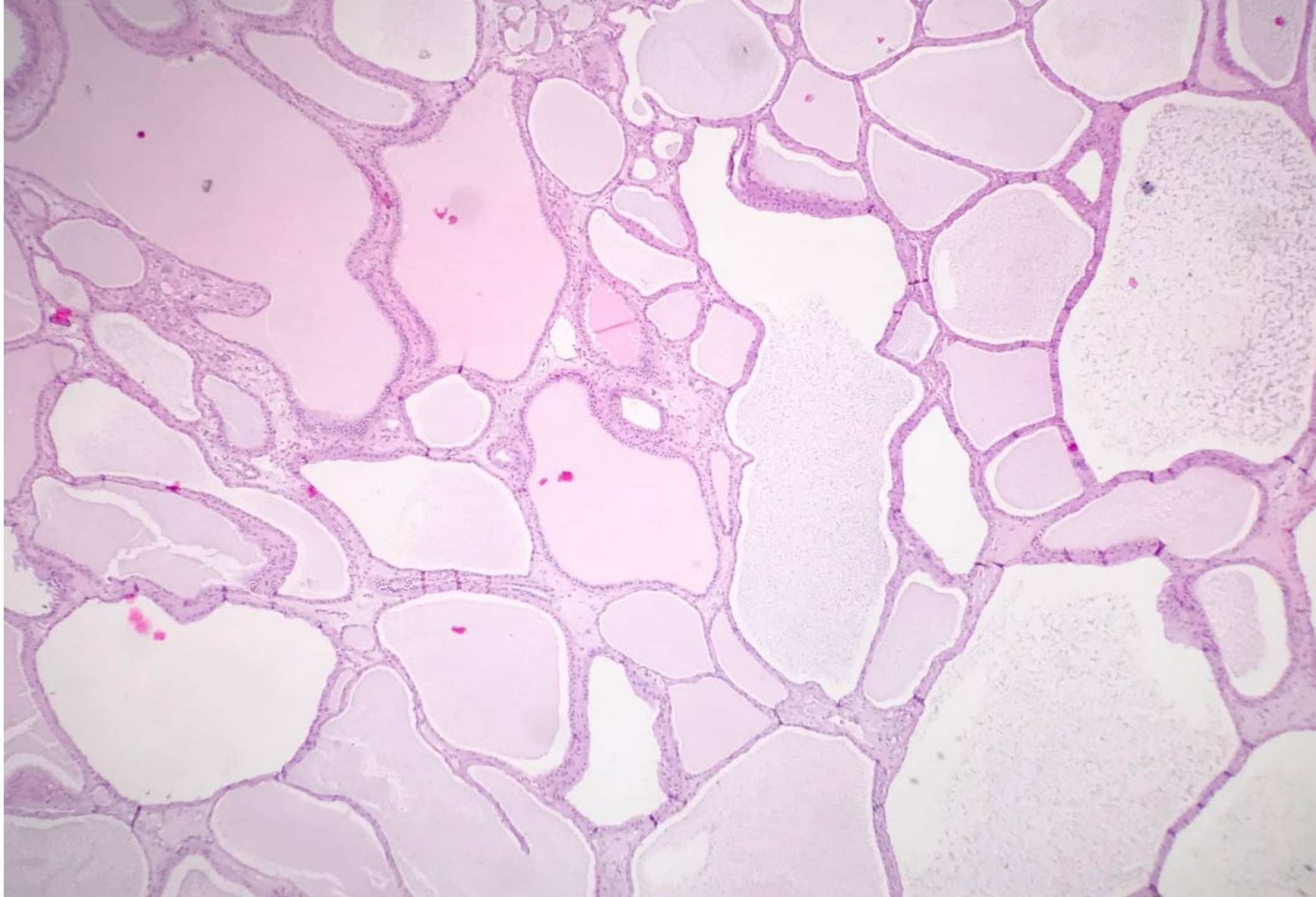
20  $\mu$ m

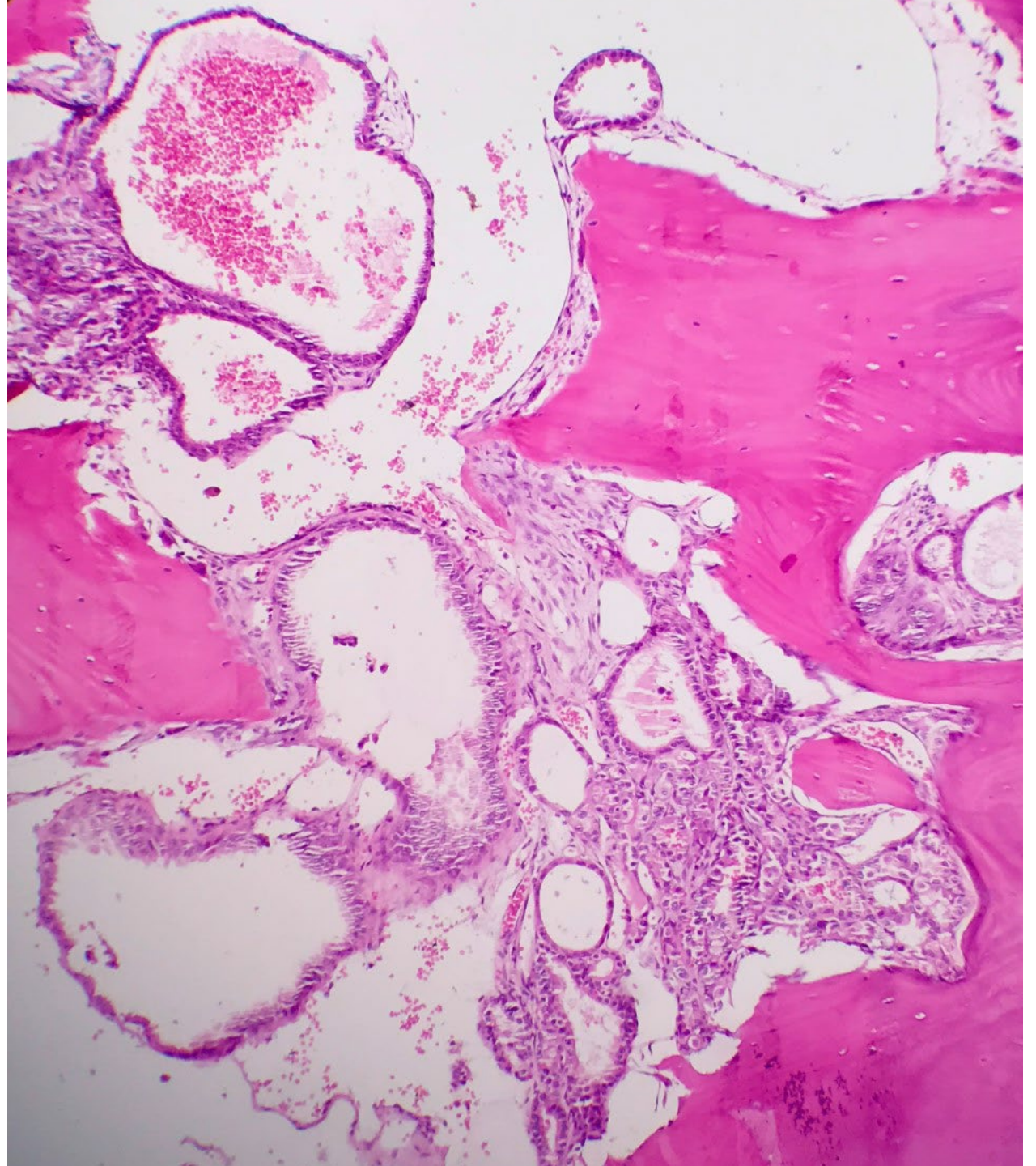
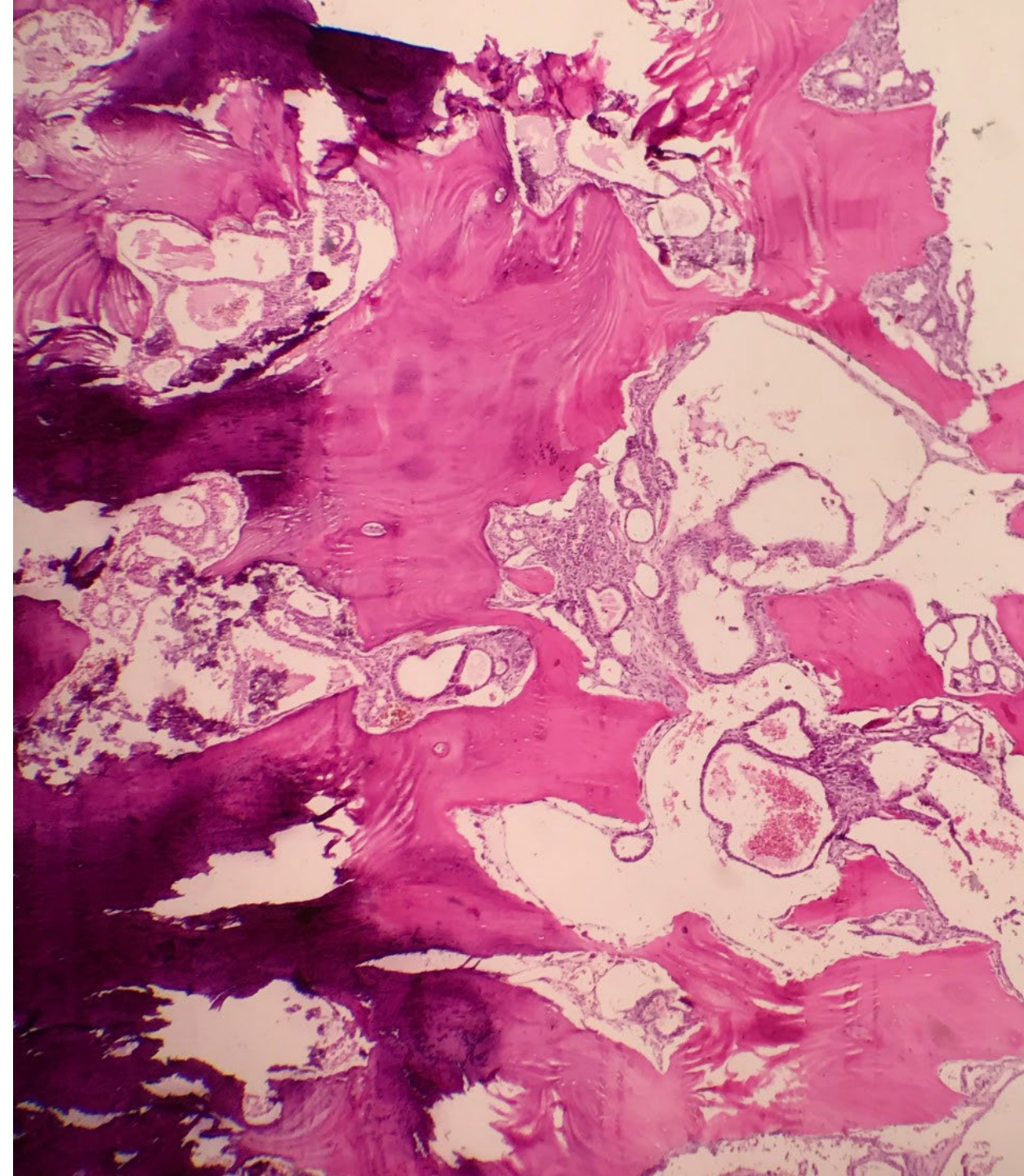


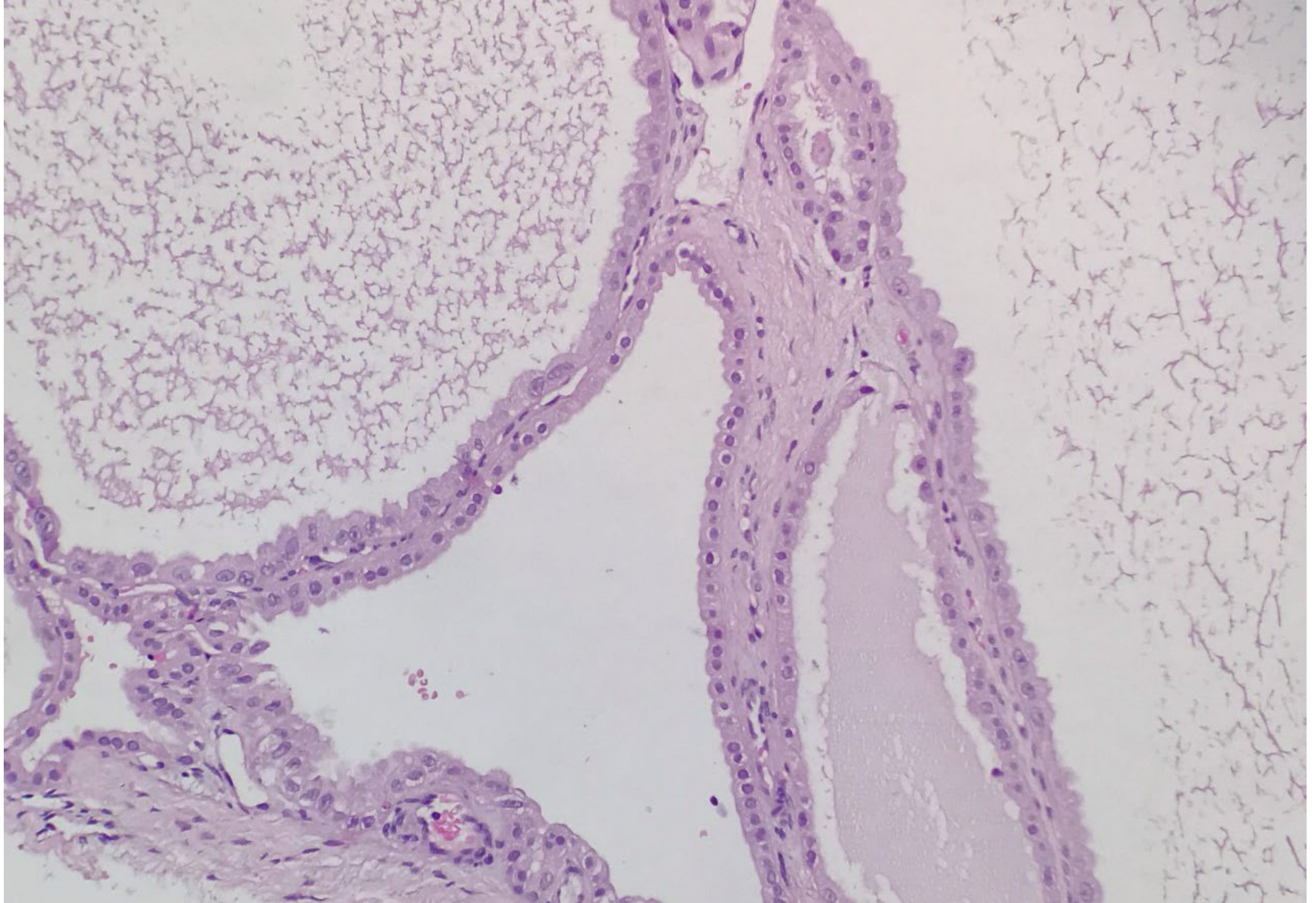
20  $\mu\text{m}$

# Definitivní materiál

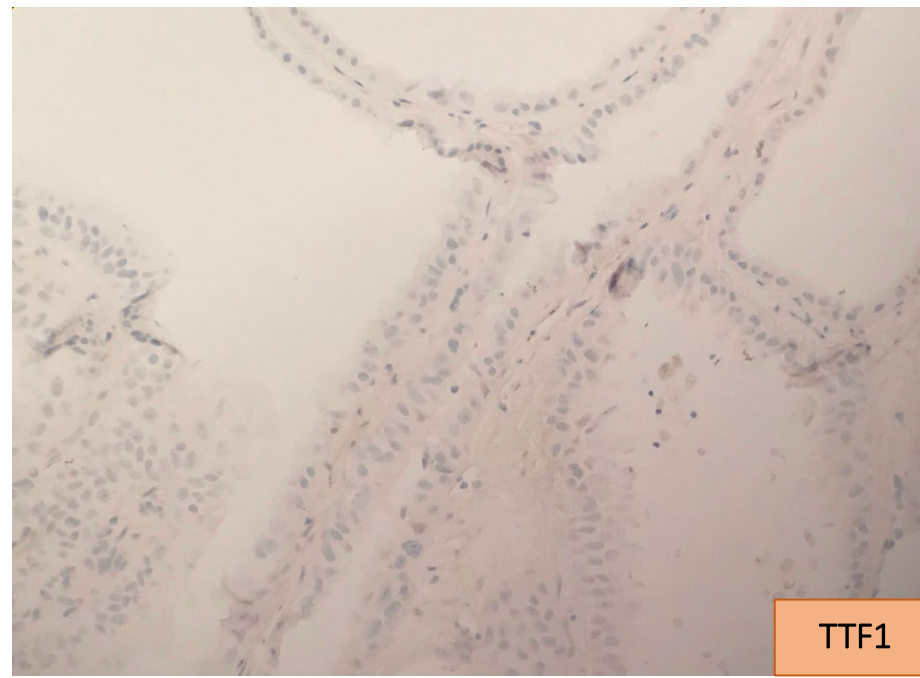
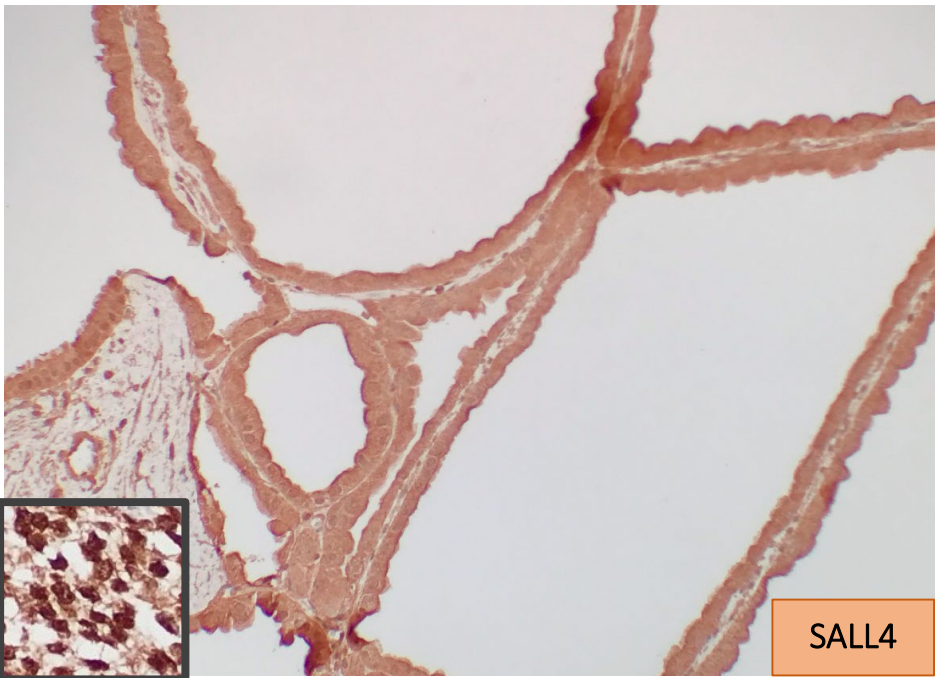
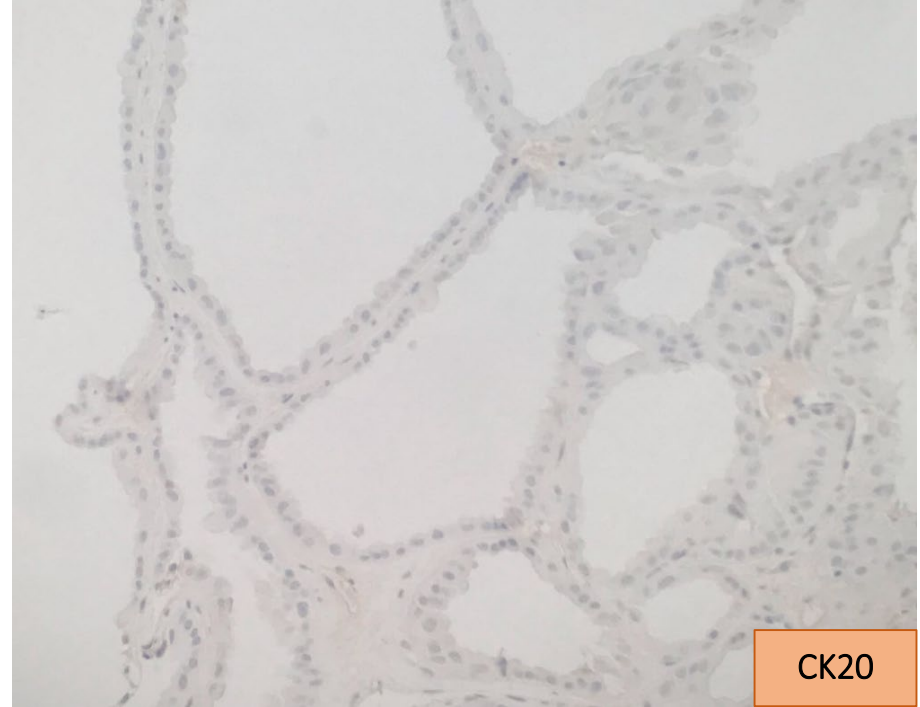
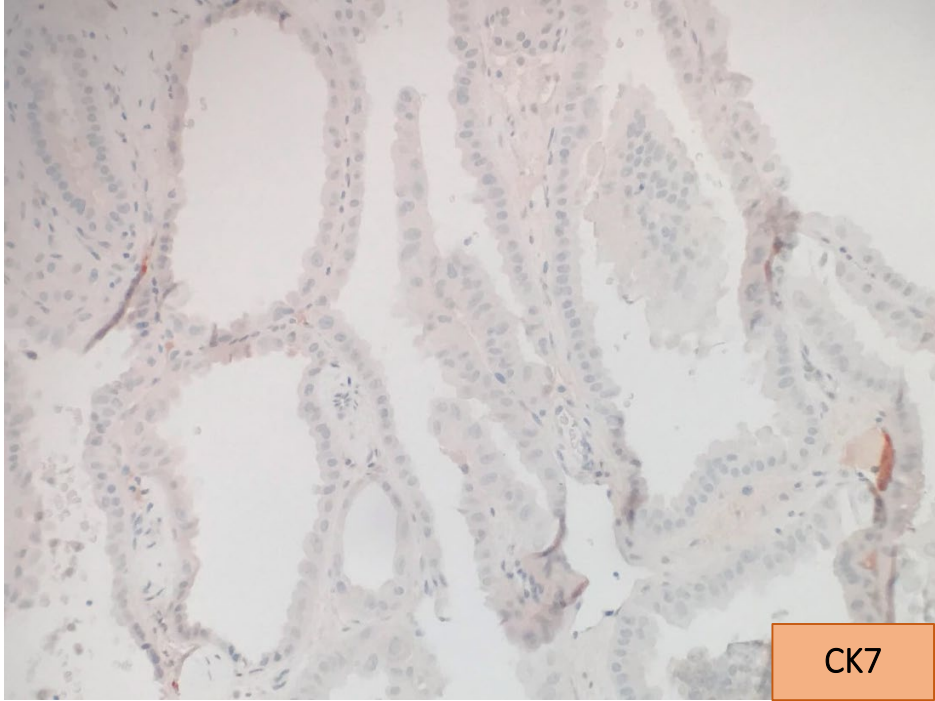
Nepravidelná částice tvořená kostěnou ploténkou (tato rozměrů 5,6x2,5x0,7 cm) a měkkými tumorózními hmotami (rozměrů 3,5x4x3,2 cm), které tuto ploténku infiltrují



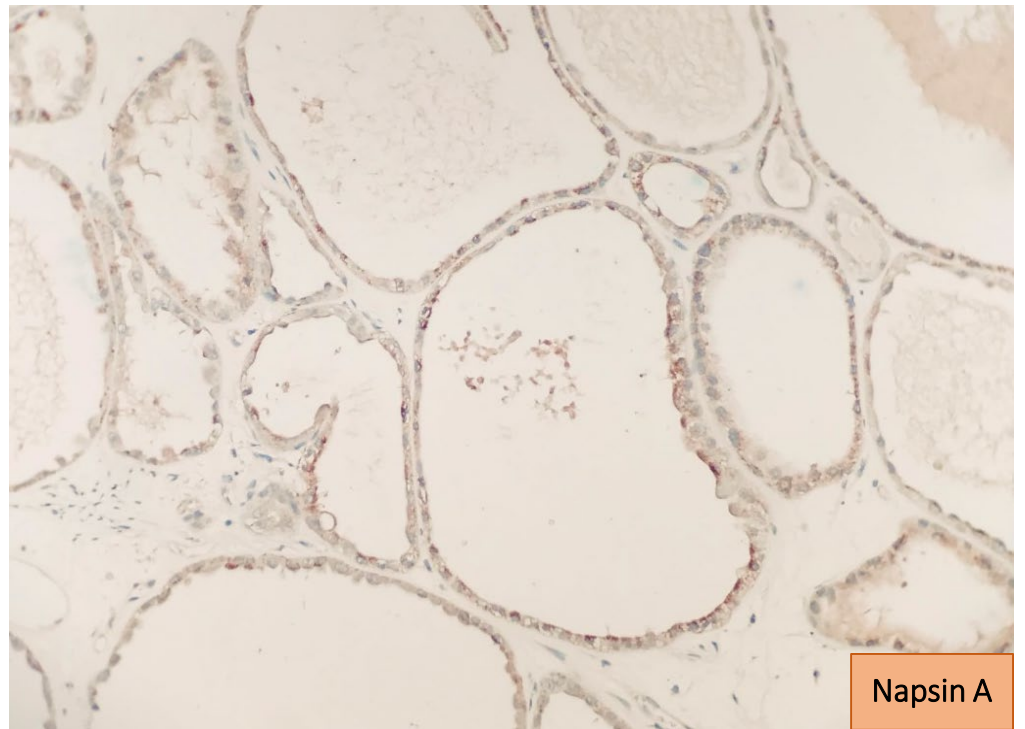
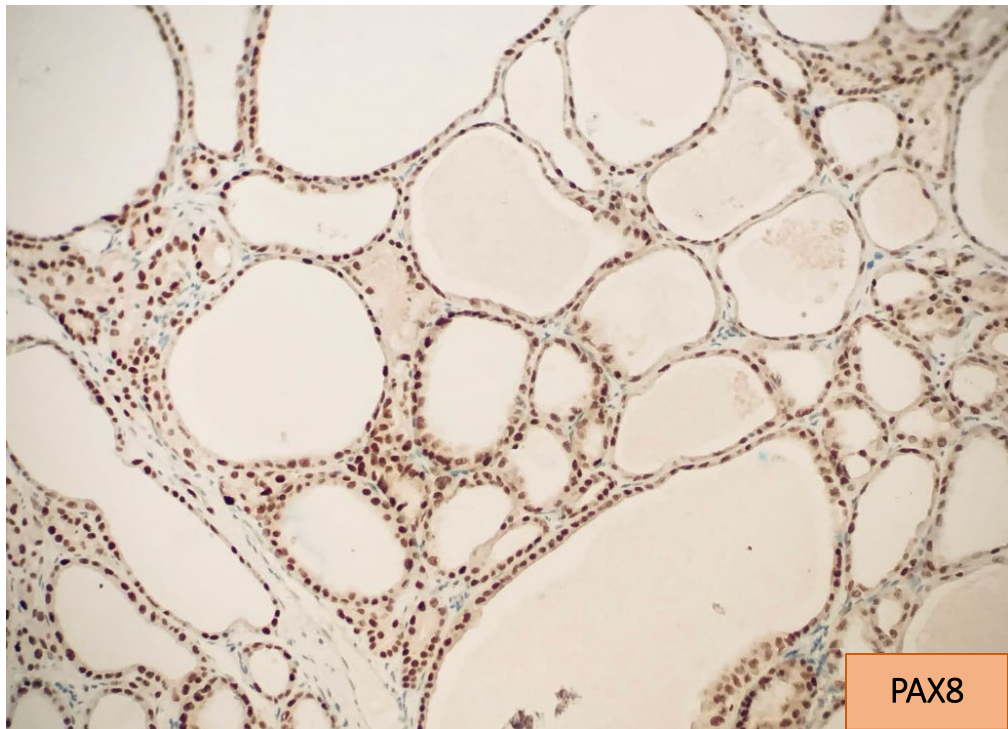
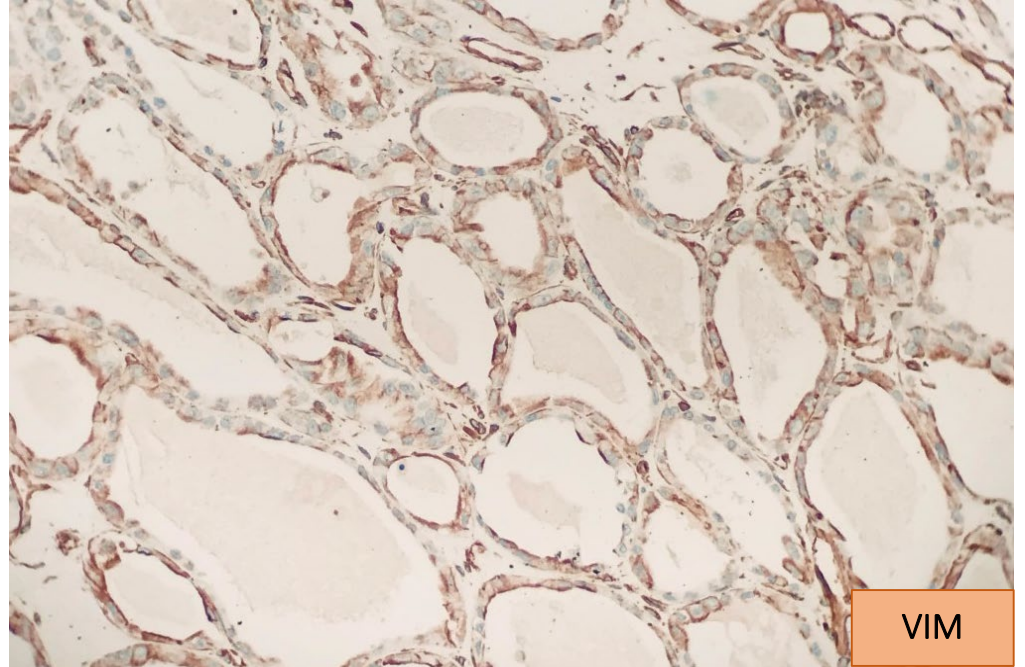
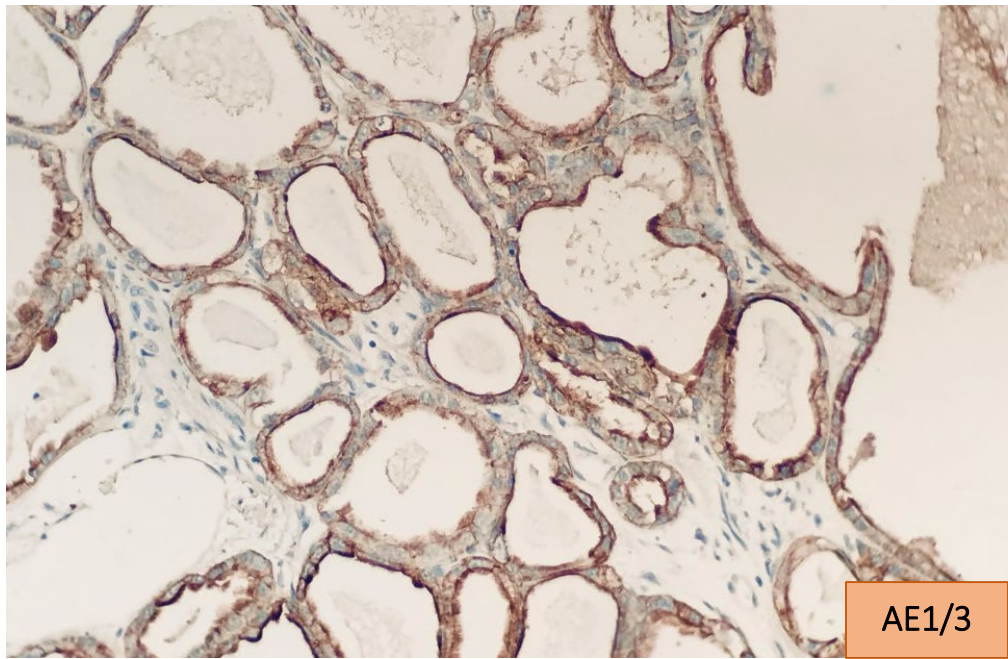




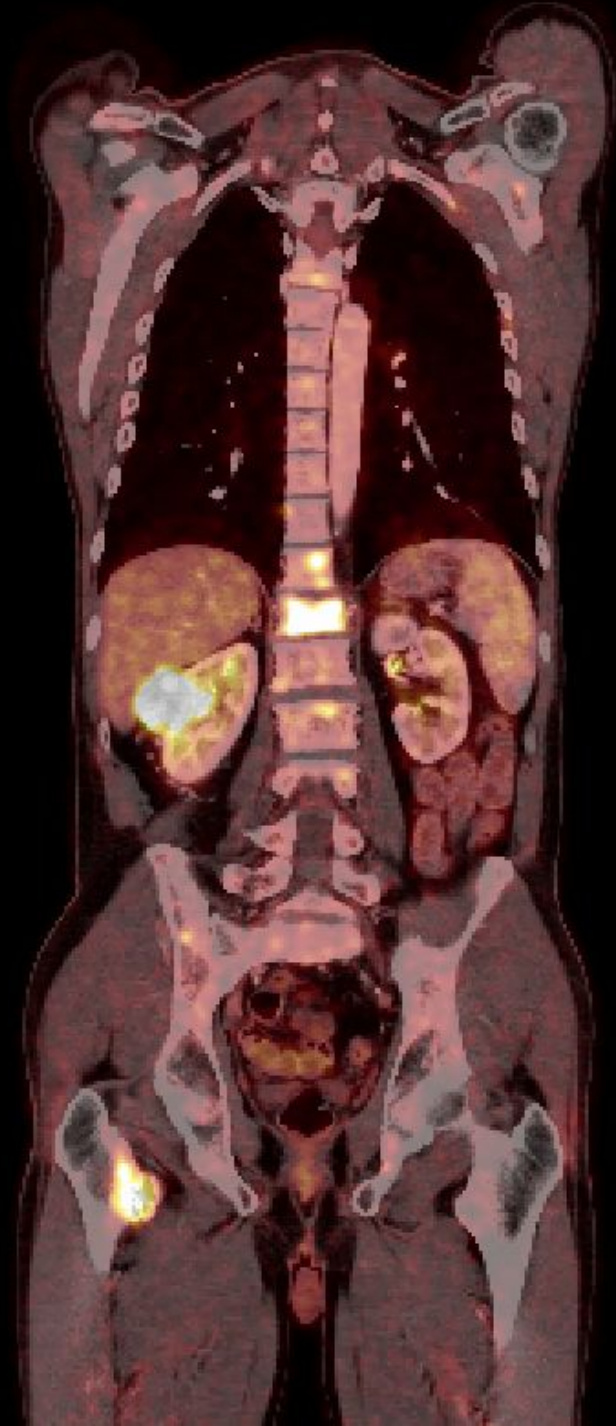
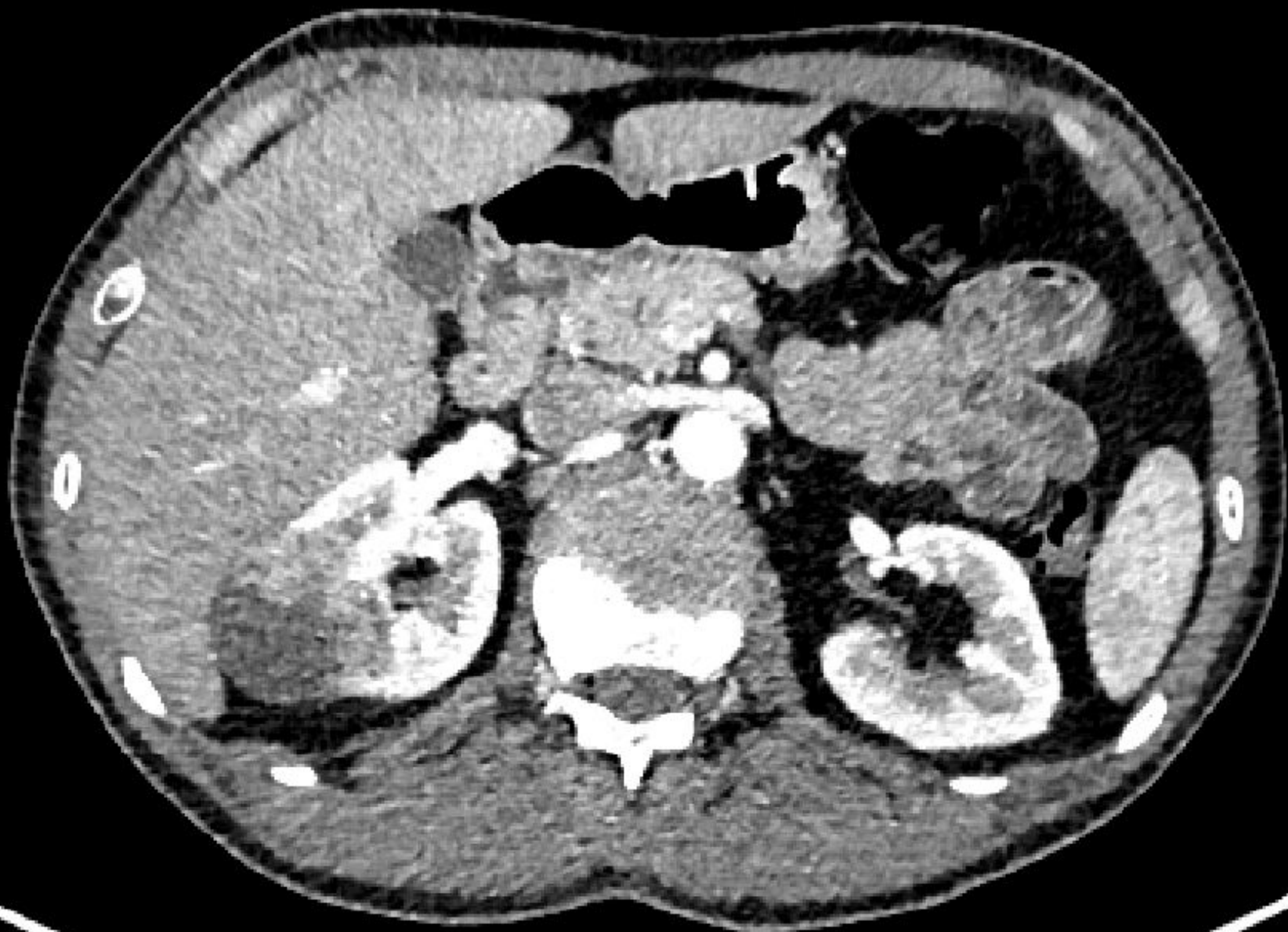
???



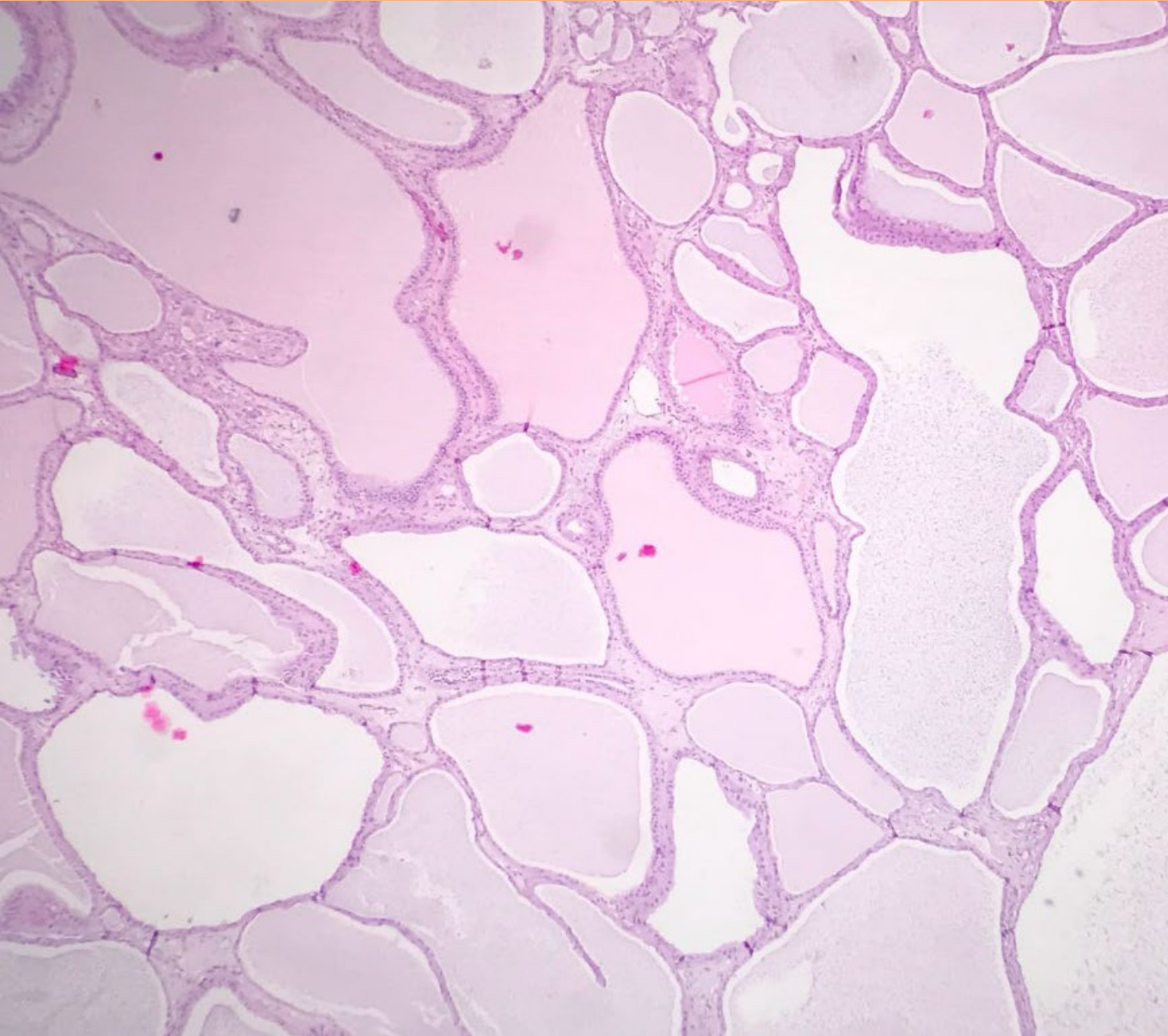




???



# → renální karcinom



## WHO classification of tumours of the kidney

<b>Renal cell tumours</b>		<b>Mesenchymal tumours occurring mainly in adults</b>	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	8900/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	9180/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9040/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9364/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	8860/0
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/1*
MIT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8890/0
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma		Leiomyoma	9120/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9170/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9161/1
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	8361/0
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8966/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	9560/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
		<b>Mixed epithelial and stromal tumour family</b>	
<b>Metanephric tumours</b>		Adult cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenoma	8325/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0		
Metanephric stromal tumour	8935/1	<b>Neuroendocrine tumours</b>	
<b>Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children</b>		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Paraganglioma	8700/0
Paediatric cystic nephroma	8959/0		
<b>Mesenchymal tumours</b>		<b>Miscellaneous tumours</b>	
<b>Mesenchymal tumours occurring mainly in children</b>		Renal haematopoietic neoplasms	
Clear cell sarcoma	8964/3	Germ cell tumours	
Rhabdoid tumour	8963/3		
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1	<b>Metastatic tumours</b>	
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.

\*New code approved by the IARC/WHO Collaborative Group for ICD-O.

WHO 2016

→ renální karcinom

na podkladě morfologie

→ tubulocystický renální karcinom

### WHO 2016

The tumour is composed of small to intermediate-sized tubules admixed with larger cysts, which are lined by a single layer of flattened, cuboidal/columnar, and hobnail epithelium. The nuclei are enlarged and irregular, with intermediate to large (WHO/ISUP grade 3) nucleoli

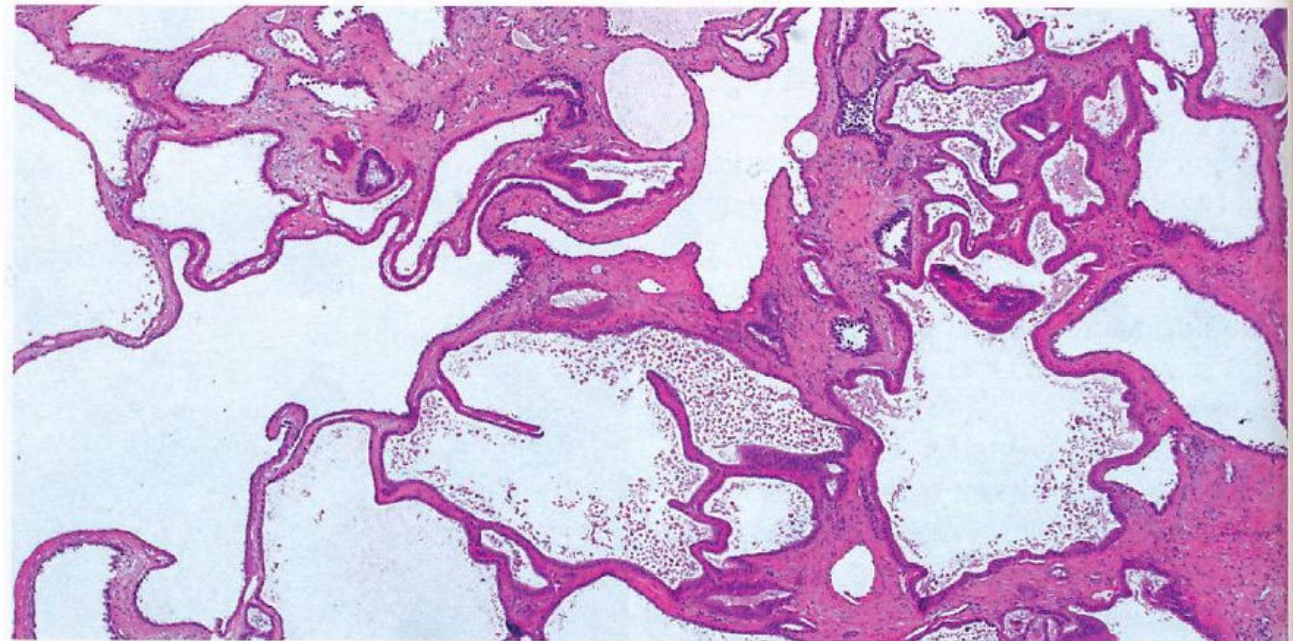
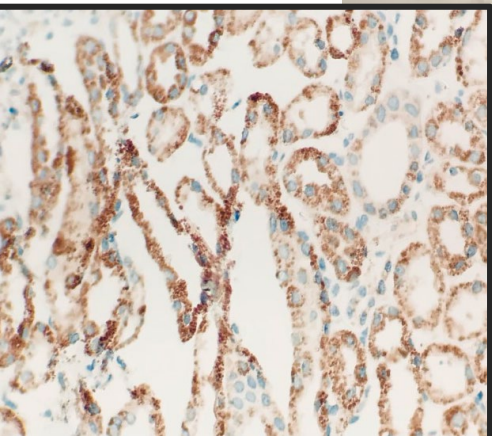
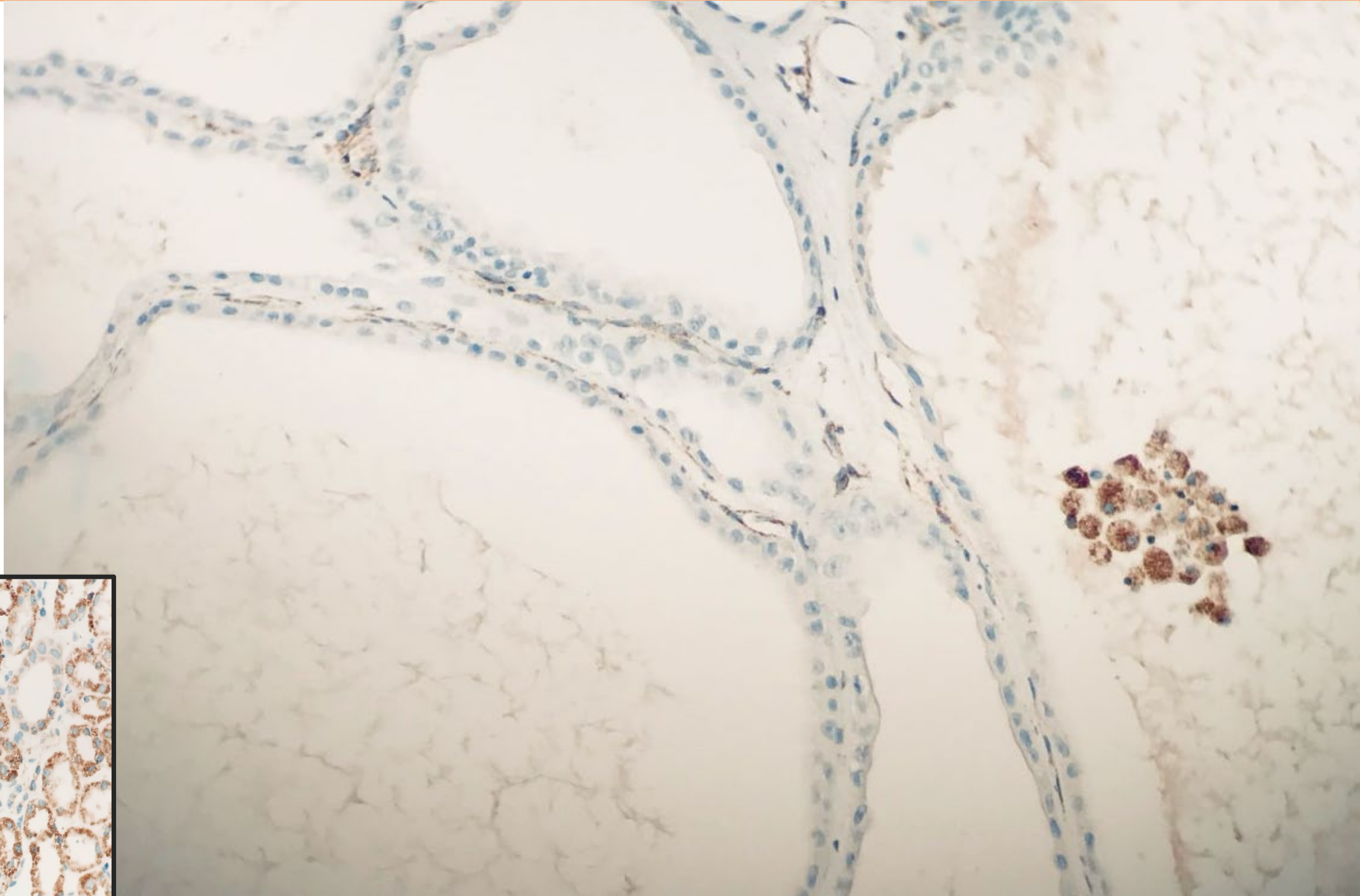


Fig. 1.37 Tubulocystic renal cell carcinoma. Cystic tumour divided by septa of varying thickness; spaces are empty; no intraluminal papillary proliferation is seen.

???

# IHC průkaz FH



# Genetické vyšetření

## - Analýza mutací genu FH

- Detekce mutací celé kódující oblasti (včetně exon-intronových spojů) genu FH pomocí metody PCR a přímým sekvenováním\*.
- V analyzovaném materiálu PROKAZUJEME mutaci c.892G>C, p.(Ala298Pro) genu FH.

- Pozn.:

Tato alterace byla již popsána: Kubinova K, Tesarova M, Hansikova H, Vesela K, Kuzel D, Mara M. Fumarate hydratase gene mutation in two young patients with sporadic uterine fibroids. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(1):410-4.



Závěr:

# Metastáza fumarát hydratáza deficientního renálního karcinomu

(ve WHO 2016 pod diagnózou hereditární leiomyomatóza a renální karcinom asociovaný renální karcinom)

Komentář:

U pacienta doporučujeme provést další vyšetření stran stanovení event. syndromové prezentace (např. kožní leiomyomy), vyloučení/potvrzení germinální mutace genu *FH*, důkladné rodinné anamnézy (možný autozomálně dominantní vzorec dědičnosti onemocnění).

V případě vyloučení sporadické formy je pak třeba vyšetřit a důkladně sledovat i pokrevní příbuzné pacienta.

# Fumarát hydratáza deficientní renální karcinom (FHRCC)

- ve **WHO 2021** fumarát hydratáza deficientní renální karcinom ve skupině „molecularly defined renal carcinomas“
- ve **WHO 2016** renální karcinom asociovaný s hereditární leiomyomatozou a renálním karcinomem (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma/HLRCC)
- ve **WHO 2004** hereditární protipól PRCC typ 2
- nádor se u pacientů může objevovat i sporadicky a bez syndromové asociace, proto je dnes spíše upřednostňován právě název FHRCC
- vysoká agresivita a možná syndromová a hereditární asociace

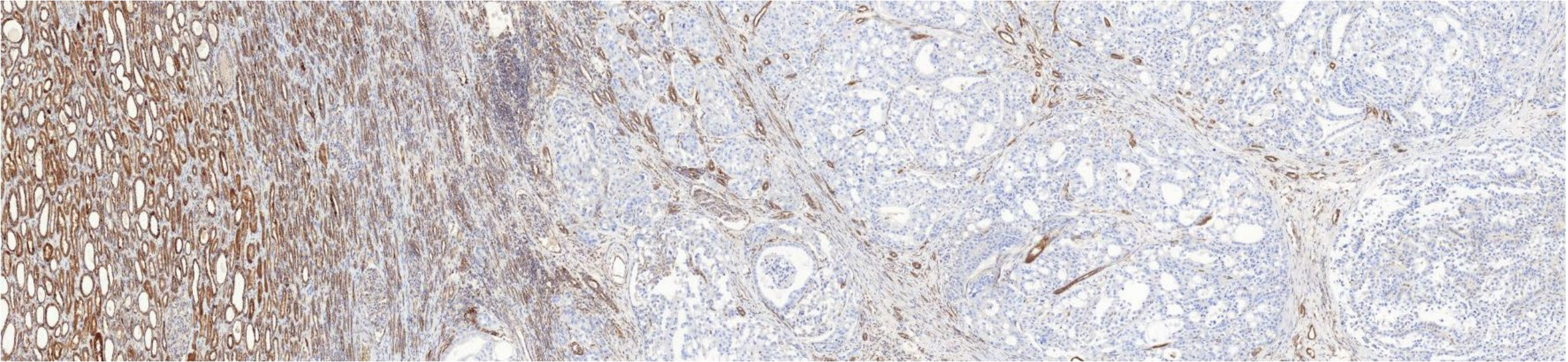
Definující a diagnostická je alterace genu *FH*  
(LOH/mutace)

# FHRCC - morfologie

- v prvních publikovaných pracích je uváděno, že tumory svou morfológickou stavbou nejvíce a nejčastěji odpovídají PRCC typ 2
- Čím více postižených rodin a jedinců bylo v literatuře popsáno, tím jasněji se ukazovalo, že morfológické spektrum těchto tumorů je oproti původnímu smýšlení velmi široké
- FHRCC/HLRCC tak zahrnuje tumory predominantně s papilární architektonikou, typicky smíšené s jiným růstovým typem (cystický, tubulární, tubulolopapilární, solidní), může být i low-grade “oncocytická” morfologie
- Velká část FHRCC byla dříve často klasifikována jako: “unclassified, high-grade renal carcinomas”, “unclassified renal carcinomas with dominant papillary pattern”, “tubulocystic carcinomas with dedifferentiated foci”, “papillary carcinomas type 2”, “collecting duct carcinomas” ...

# FHRCC - IHC

- Ztráta exprese IHC barvení FH
  - relativně vysoce specifické, méně sensitivní



- Aberantní pozitivita IHC barvení 2SC
  - vysoce sensitivní, patrně méně specifické

# FHRCC – přehled

- Patologická alterace genu pro *fumarát hydratázu (FH)*

→ vždy je tak nutné provést molekulárně genetické vyšetření s průkazem abnormalit genu *FH*

- morfologické spektrum této neoplázie je široké

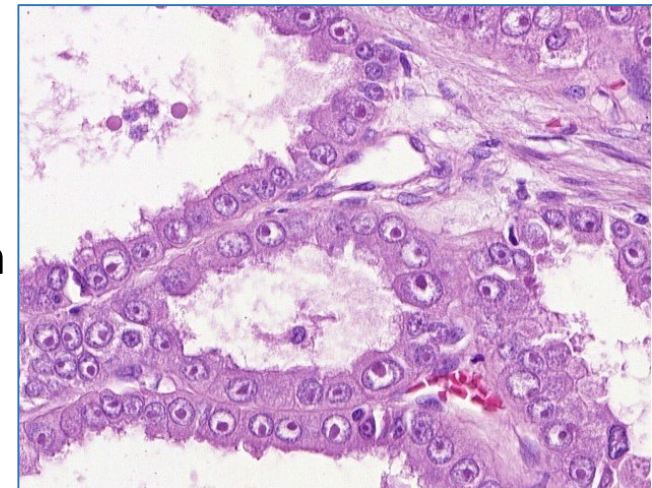
→ nejčastěji „mixed“ morfologie - kombinace různých morfologických vzhledů a růstových vzorců v jedné nádoru (tedy výrazná nádorová heterogenita)

důležité na nádorovou jednotku pomyslet (agresivní nádory, morfologicky heterogenní, nesejí do žádné z „klasických“ jednotek

- characteristic prominent eosinophilic nucleoli

→ typicky udávaný morfologický znak - přítomnost objemných jader s prominentními tmavě červenými „inkluzními“ jádérky s perinukleolárním projasněním

může být přítomno pouze fokálně, i u jiných neoplázií



# ... zpět k pacientovi ...

## • 2/2020 - PET/CT

- CA pravé ledviny, metabol. aktivní uzliny nad i pod úrovní bránice, metastáza v levé nadledvině, mnohočetné metastázy ve skeletu, kožní metastázy na úrovni hrudníku ventrálně, patologická fraktura s kolapsem obratlového těla Th12, na této úrovni metastáza vrůstá do kanálu páteřního, který stenozuje.
- Terapie: paliat. RT Th11-L2 páteře na lin. urychlovači, plán celkem 10 fr. á 3 Gy, tj. do 30 Gy, ozáření proběhlo v době od 3.3. do 13.3.2020, I.linie paliativní léčby - Sutent (Sunitinib-malát působí jako inhibitor mnoha receptorových tyrozinových kináz, které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi karcinomu - ukončeno pro progresi (4-9/2020) + Denosumab (XGEVA)

## • 9/2020 - PET/CT

- Výrazná parc. regrese metabolicky aktivní solidní části tumoru pravé ledviny. Regrese metastázy v levé nadledvině i uzlinových metastáz v okcipitální krajině a na krku. Parc. regrese uzlinové metastázy v retroperitoneu. Stacionární susp. uzlinové metastázy v mediastinu a plicních hilech, stacionární podkožní metastázy na obou stranách hrudníku. Výrazná progresie metastatického postižení skeletu - mnohočetné nové metastázy, progresie velikosti i metabolické aktivity původních ložisek. Nově patol. fraktura trnových výběžků Th2-4, stacionární patol. fraktura Th12 se stenózou páteřního kanálu tumorem. Dle RECIST progresivní onemocnění (nová léze).
- Terapie: II.linie - Inlyta (10/2020 - 1/2021) - ukončeno pro progresi + XGEVA

## • 1/2021 – PET/CT

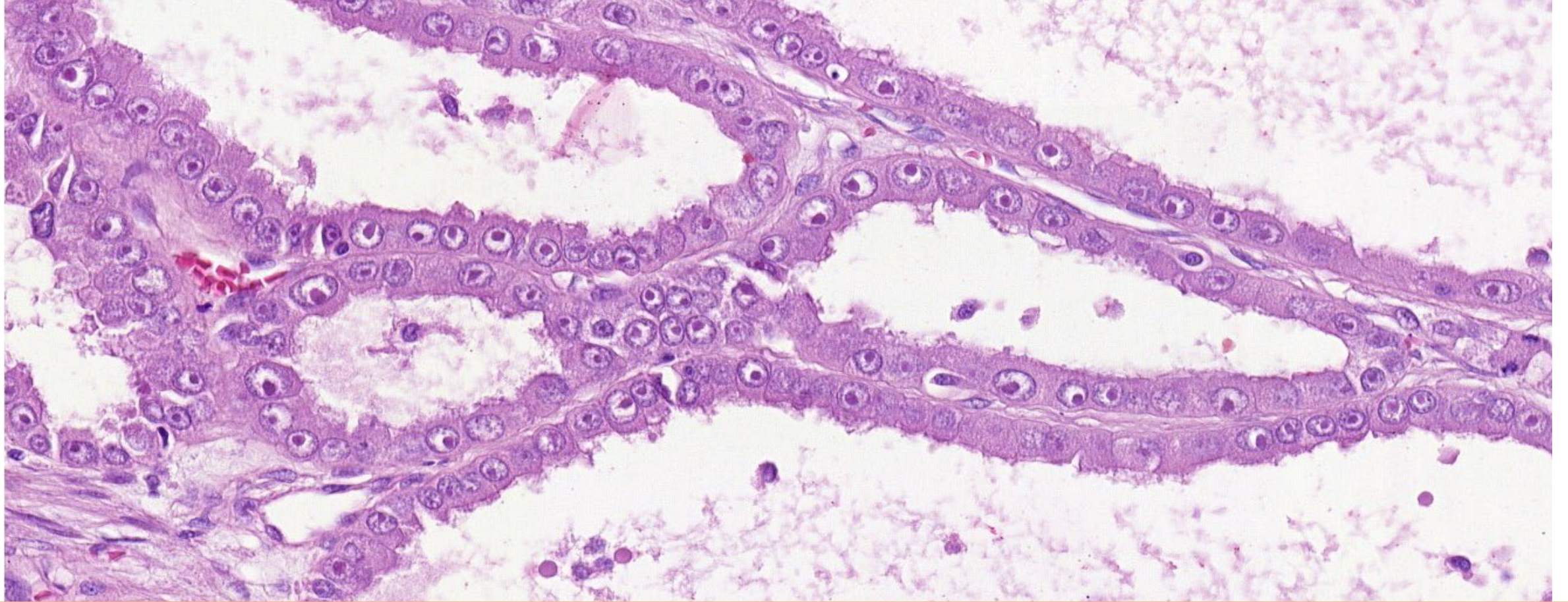
- V porovnání s min. vyš. 9/2020 došlo k progresi počtu hypermetabolických metastáz ve skeletu, dále se nově objevila uzlinová metastáza v horní hrudní apertuře vpravo a došlo k progresi uzlinové metastázy v retroperitoneu vpravo. Metastáza v levé nadledvině se zvětšila a zvýšila svoji metabolickou aktivitu. Samotný tumor pravé ledviny se velikostí a strukturou podstatněji nemění, mírně se zvýšila jeho metabol. aktivita. Podkožní metastázy hrudníku a uzlinové metastázy v mediastinu bez podstatnějšího vývoje. Z hlediska RECIST progresie onemocnění.
- Terapie – kontaktována Thomayerova nemocnice Praha - dop. Afinitor (Everolimus - selektivní inhibitor proteinkinázy mTOR) do 3.linie (ukončeno pro progresi 2/2021-8/2021) a následně se pokusit vyžádat Opdivo (Nivolumab) na 4.linie

## • 8/2021 CT

- V porovnání s min. vyš. 9/2020 došlo k progresi velikosti metastáz nadledvin, metastázy pod pr. nadledvinou, měkkotkáňové složky kostní metastázy v lopatě k. kyčelní vpravo, lehká progresie velikosti tumoru pravé ledviny. Podkožní metastázy hrudníku a uzlinové metastázy v mediastinu bez podstatnějšího vývoje. Z hlediska RECIST progresie onemocnění.
- Terapie - IV.linie – žádost o Nexavar (Sorafenib - inhibitor více typů proteinových kináz; inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, a FLT-3) a v cévním systému tumoru (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-beta).

# Take home message

- FHRCC je vzácný, ale výrazně agresivní tumor s možnou hereditární asociací
- Je důležité aktivně pomýšlet a pátrat po této jednotce při diagnostice těžko klasifikovatelných renálních neoplázií
- ani low-grade vzhled nádoru diagnózu FHRCC nevylučuje



Děkuji za pozornost!

