

Marek Rząca
Magdalena Wolf
Wojciech Witkiewicz

Pozagonadalny guz zarodkowy imitujący pourazowe uszkodzenie nerki i dwunastnicy. Trudności diagnostyczne i lecznicze

Rare

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu.
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy.
Oddział Chirurgii Onkologicznej i Oddział
Chemioterapii
Ordynator: prof. dr hab. Wojciech Witkiewicz

Słowa kluczowe:
zlama

Key words:
rib fra

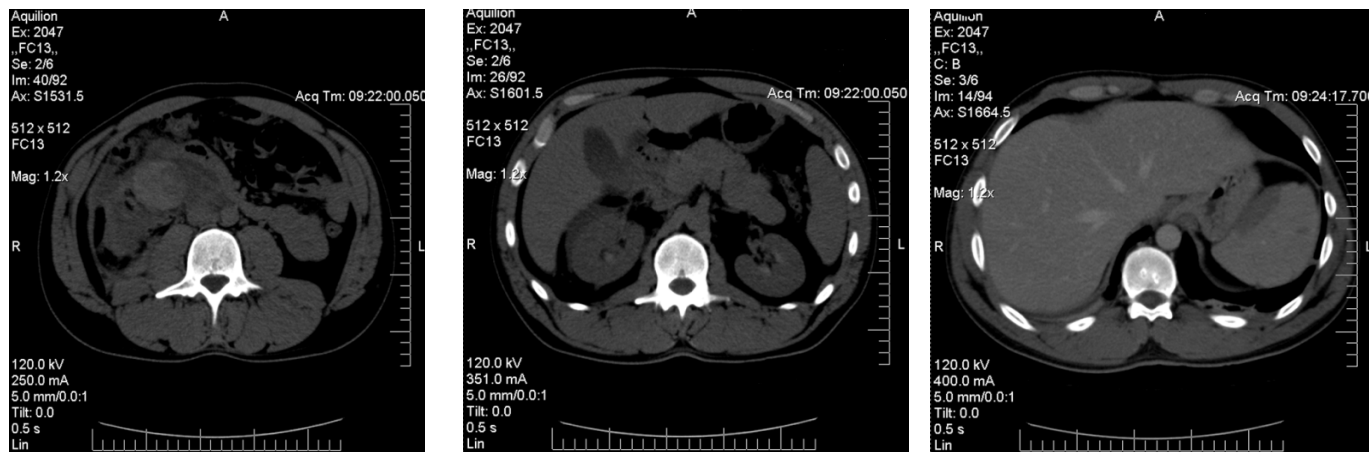
Rak zarodkowy typu dziecięcego -yolk sac tumor należy do rzadkich nowotworów zarodkowych. W czystej postaci występuje głównie u dzieci w okresie niemowlęcym. U dorosłych rozpoznaje się go wraz z komponentą innych nowotworów z pierwotnych komórek płciowych. W większości przypadków występuje w gonadach. Jednak w około 20 % może być zlokalizowany pozagonadalnie, także w przestrzeni zaotrzewnowej. W tej lokalizacji guzy te mogą wzrastać podstępnie nie dając początkowo żadnych objawów klinicznych. Dzięki nowoczesnej diagnostyce obrazowej rozpoznanie guzów zaotrzewnowych nie nastręcza większych trudności. W przypadkach nałożenia się innych dodatkowych czynników etiologicznych może dojść do pomyłek diagnostycznych, opóźniających prawidłowe postawienie diagnozy. Urazy jamy brzusznej same w sobie stanowią trudny problem diagnostyczny. Jednocześnie współistnienie urazu i guza nowotworowego w jamie brzusznej pogłębia te trudności. W przedstawionym przypadku uraz jamy brzusznej był jedyną przyczyną dolegliwości u młodego, aktywnego zawodowo mężczyzny. Przez długi okres czasu, mimo ewidentnych obrazów radiologicznych nie wysunięto podejrzenia obecności guza nowotworowego, skupiając się wyłącznie na urazowej etiologii obserwowanych zmian. Rozrost nowotworu doprowadził w tym czasie do groźnych dla życia powikłań.

Children's type embryonal carcinoma - yolk sac tumor is a rare embryonic tumors. In pure form, occurs mainly in infancy. In adults are diagnosed as a component of other primary germ cells tumors. In most cases occur in the gonads. However, in approximately 20% may be located extragonadal, also in the retroperitoneal space. In this location, these tumors may grow insidiously without giving any clinical signs initially. Thanks to modern diagnostic imaging it is easy to recognize retroperitoneal tumors. In some cases, the imposition of additional etiological factors may lead to diagnostic confusion, delaying the correct diagnosis. Abdominal injuries in themselves constitute a difficult diagnostic problem. A co-existence of injury and tumor in the abdomen increases the difficulties. In the presented case the abdominal trauma was the sole cause of problems in young, active man. Despite the obvious radiographic images are not put forward the suspicion of presence of the tumor for a long time, focusing exclusively on the traumatic etiology of the observed changes. Tumor growth led to a life-threatening complications during this period.

Adres do korespondencji:
Dr Marek Rząca
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy.
Oddział Chirurgii Onkologicznej
i Oddział Chemioterapii
Tel.: 507166330
e-mail: marekrzaca@poczta.fm

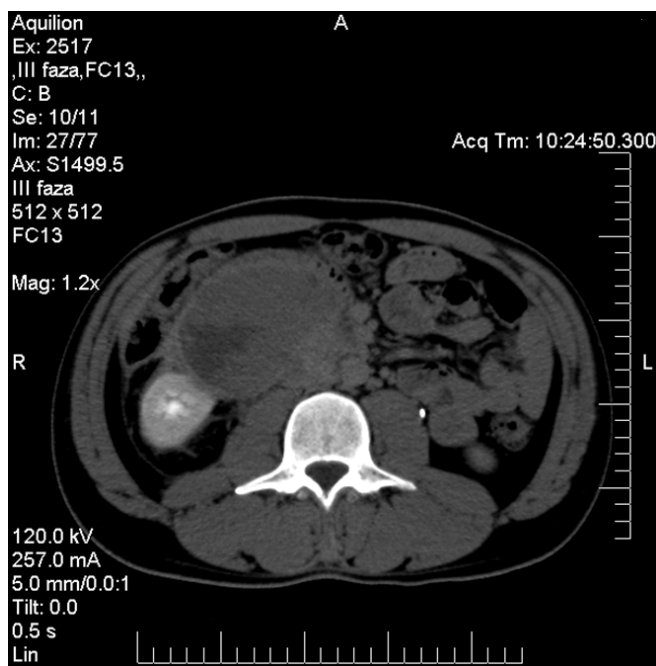
Rak zarodkowy typu dziecięcego (yolk sac tumor, endodermal sinus tumor) w czystej postaci występuje głównie u dzieci w wieku niemowlęcym i stanowi około 60% nowotworów jądra tego okresu. U dorosłych rozpoznaje się go zwykle wraz z inną składową tkankową pochodzącą z pierwotnych komórek płciowych. W większości przypadków jest on zlokalizowany w gonadach, jednak w ok. 20% rośnie pozagonadalnie – w śródpierściu, w okolicy krzyżowo-guzicznej, w przestrzeni zaotrzewnowej, na szyi, w pochwie, wątrobie i prostaty. Opisano lokalizację tego nowotworu w takich miejscach jak jama nosowa, oczodół, płuco, sieć większa [1-5].

Histogeneza pozagonadalnych guzów zarodkowych jest niejasna. Zaproponowano 3 hipotezy wyjaśniające lokalizację tych nowotworów w miejscach pozagonadalnych. Pierwsza z nich zakłada pochodzenie z uszkodzonych genetycznie komórek, jak w przypadku lokalizacji w jamie macicy i żołądka [6]. Druga wyjaśnia umiejscowienie pozostawianiem pierwotnych komórek gonadalnych w rejonach, przez które odbywa się migracja w okresie embrionalnym. Natomiast trzecia teoria traktuje te guzy, jako przerzuty z pierwotnej, ukrytej lokalizacji gonadalnej. Histologicznie są to nowotwory złożone z embrionalnych komórek tworzących struktury przypominające elementy



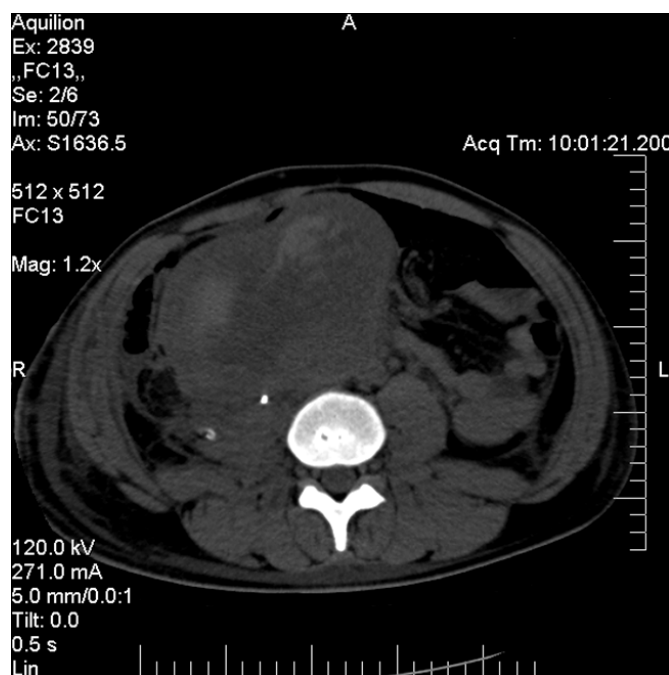
Rycina 1

TK jamy brzusznej z dnia 20.11.07- krwiak w przestrzeni zaotrzewnowej po stronie prawej. Krewi śledziony o wym. 1,8x5,2x1,9 cm , płyn w obu jamach opłucnowych o grubości do 1 cm.



Rycina 2

KT jamy brzusznej z dnia 21.12.2007: tworzący się ropień w obrębie krwiaka przestrzeni okołonerkowej i przestrzeni zaotrzewnowej po stronie prawej o wym. 8,4x11,8. Moczowód prawy uciśnięty i poszerzony do 22 mm. Nadal płyn w obu jamach opłucnowych.



Rycina 3

KT jamy brzusznej z dnia 17.01.2008: dalsza progresja zmian w przestrzeni zaotrzewnowej.

pozapłodowe, powstające w rozwoju ontogenetycznym ssaków, takie jak pęcherzyk żółtkowy, struktury okołonaczyniowe i pozazarodkową mezenchymę [7]. Wyróżnia się 5 typów histologicznych: mikrotorbielowaty, wrzecionowatokomórkowy, wątrobowopodobny, lity i mieszany (mikrotorbielowato - lity) [8]. Guzy typu yolka sac tumor mogą syntetyzować keratynę, AFP, A1 - antytrypsynę, transferynę oraz składowe błony podstawnej w tym: fibronektynę, kolagen typu IV, lamininę i wimentynę. W celach diagnostycznych użyteczne jest oznaczanie poziomu AFP, zarówno jako monitorowanie leczenia jak i do wykrywania wznowy przed jej objawami klinicznymi. Le-

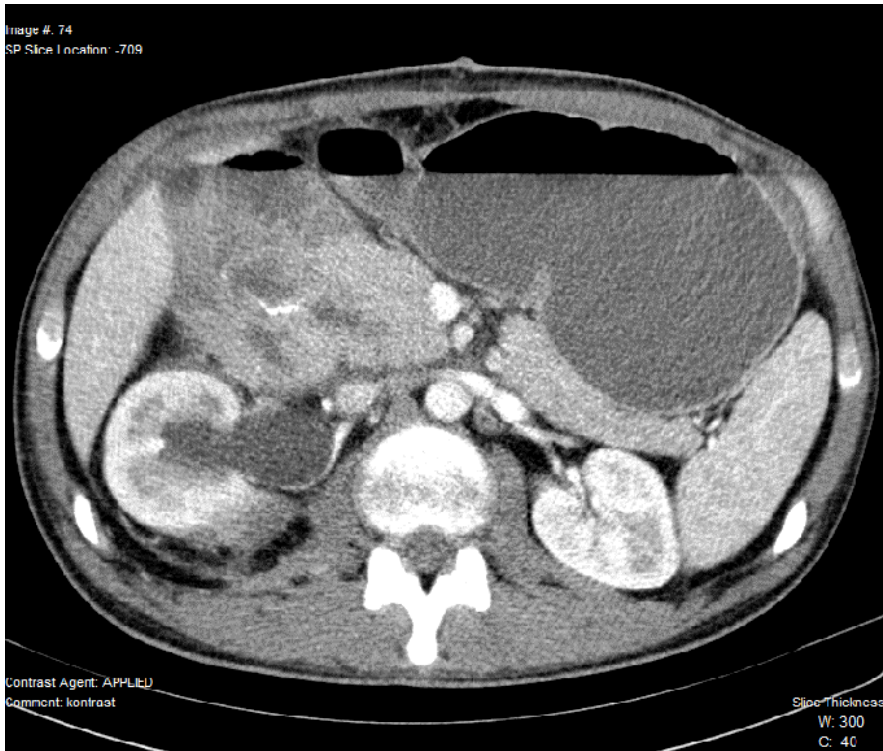
czenie chirurgiczne, jako jedyne jest niewystarczające nawet w nisko zaawansowanych przypadkach. Radioterapia, jako metoda samodzielna jest również nieskuteczna. Guzy te należą do chemiowrażliwych, szczególnie na chemioterapię kombinowaną. Obecnie najczęściej stosowanym leczeniem kombinowanym jest schemat BEP, który zmienił rokowanie chorych na guzy zarodkowe.

W omawianym przez nas przypadku, ewidentny wywiad urazowy nie wskazywał na obecność guza, lecz sugerował krwawienie z uszkodzonych narządów. W

ciągu całego okresu obserwacji występowały trudności rozpoznawcze, które doprowadziły do ciężkiego stanu chorego.

Opis przypadku

Pacjent M. K. lat 32, palacz tytoniu (ok. 20 papierosów dziennie), bez istotnej przeszłości chorobowej, z obciążającym wywiadem rodzinnym (matka zmarła z powodu raka płuca, ojciec z powodu raka żołądka) został przyjęty na Oddział Chirurgiczny dnia 19.11.2007, w wyniku urazu jamy brzusznej, jakiego doznał podczas pracy spadając z drabiny o wysokości kilku metrów. Wykonano usg jamy brzusznej, w którym stwierdzono



Rycina 4

KT jamy brzusznej z dnia 1.02.2008 : Widoczny olbrzymi guz w przestrzeni zaotrzewnowej z naciekiem na nerkę prawą. Widoczne cechy zastojów treści pokarmowej w żołądku z powodu ucisku guza na zaotrzewnową część dwunastnicy.

przysrodkowo po stronie prawej, poniżej dolnego bieguna nerki obszar o mieszanej echogeniczności o śr. 6,6 cm sugerujący krwiak krezki. Ocena przestrzeni zaotrzewnowej ze względu na gazy i treści jelitowe była utrudniona. Tomografia jamy brzusznej również wykonana w trybie pilnym w dniu następnym uwidoczniła krwiak w przestrzeni pozaotrzewnowej po stronie prawej, krwiak śledziony o wym. 1,8 x 5,2 x 1,9 cm oraz płyn w obu jamach opłucnowych o grubości do 1 cm. W trakcie pobytu od 19.11 do 11.12.2007 stan chorego był stabilny; występowały bóle brzucha z promieniowaniem do pleców. W badaniach laboratoryjnych obserwowano spadek wartości morfologii z 16,2 do 11,9 g/dl. Z powodu anemizacji przetoczono 2 jednostki masy erythrocytarnej, podano antybiotyki. Chorego nie operowano. Kontrolne usg jamy brzusznej z dnia 21.11.2007 wykazało w nerce prawej obraz krwiaka podtorebkowego i przerwanie mięszu nerki od strony grzbietu oraz obecność w przestrzeni zaotrzewnowej po stronie prawej nieostro odgraniczonego krwiaka o wym. 10 x 6 cm. Następne badanie z 06.12.2007 wykazało krwiak śledziony o wym. 4 x 2cm, poszerzenie układu zbiorczego nerki prawej, natomiast w przestrzeni pozaotrzewnowej opisywano krwiak o wym. 11,5 x 6 cm w fazy ewo-

lucji z obszarami płynowymi. Na podstawie wywiadu i przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano pourazowe zmiany w przestrzeni zaotrzewnowej i śledzionie, jako przyczynę dolegliwości bólowych. Chory został wypisany do domu. W dniu 21.12.2007 z powodu bólów brzucha i miednicy został przyjęty do Oddziału Urologicznego. Tomografia komputerowa jamy brzusznej zasugerowała tworzenie się ropnia w obrębie krwiaka przestrzeni okołonerkowej i przestrzeni pozaotrzewnowej po stronie prawej o wym. 8,4 x 11,8 x 10,2cm, uciśnięcie i poszerzenie moczowodu prawego do 2,2 cm oraz utrzymujący się płyn w obu jamach opłucnowych. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono cech anemizacji. Chory został wypisany do domu z rozpoznaniem krwiaka przestrzeni zaotrzewnowej i zaleceniem zgłoszenia się do przyjęcia do Oddziału Urologicznego w dniu 04.01.2008. W tym Oddziale w dniu 05.01. wykonano zabieg operacyjny z dostępu pozaotrzewnowego - ewakuację krwiaka, ale nie znaleziono źródła krwawienia, jednocześnie wykluczając jego nerkowe pochodzenie. Pacjent został przekazany do Oddziału Chirurgicznego. W przebiegu hospitalizacji wystąpiła masywna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej prawej oraz spadek morfologii do 7,8 g/dl. W kolejnej tomografii

komputerowej z dnia 10.01.2008 stwierdzono cechy świeżego krwawienia oraz uciski i przemieszczenie aorty i żyły głównej dolnej na lewo oraz dalsze powiększenie się krwiaka przestrzeni zaotrzewnowej do wym. 14,4 x 8,5 x 11,1cm. Chory z objawami zakrzepicy żyły głównej dolnej w dniu 17.01.2008 został przekazany do Oddziału Chirurgii Naczyniowej celem dalszego leczenia. W przeprowadzonej przy przyjęciu angiografii stwierdzono rozległe ubytki wypełnienia światła żyły głównej dolnej. Z kolei aortonefrografia nie wykazała zmian w zakresie naczyń trzewnych i nerkowych. Po niezbędnym przygotowaniu dnia 17.01.2008 pacjenta operowano z dostępu zaotrzewnowego- wykonano rewizję rany, drenaż i upakowano chusty operacyjne celem uzyskania hemostazy. 18.01.2008 chorego reoperowano - usunięto serwety operacyjne uzyskując dobrą hemostazę. Po operacji pojawiła się przetoka żółciowa w ranie pooperacyjnej. W badaniu endoskopowym uwidoczniło perforację i martwicę dalszej części dwunastnicy. W dniu 22.01.2008 wykonano ponowną operację z dostępu przez jamę otrzewnową z cięcia pośrodkowego, w trakcie której stwierdzono w przestrzeni zaotrzewnowej guzowaty naciek w łączności z prawą nerką, przechodzący przysrodkowo na naczynia główne i dwunastnicę. Nie było możliwości całkowitego usunięcia guza. Wykonano resekcję częściową dwunastnicy z zespoleniem dwunastniczo - czczym koniec do końca oraz pobrano liczne wycinki. Wysłano podejrzenie guza zaotrzewnowego w stadium rozpadu. Po operacji oznaczono markery AFP i beta-HCG stwierdzając odpowiednio 4855 ng/ml (norma do 8 ng/ml) i < 2 mU/ml. Konsultujący urolog wykluczył obecność patologicznych zmian w jądrach. Histopatolog rozpoznał nacieki typu yolksac tumor i carcinoma embryonale. W świetle naczyń obecne zatory z komórek nowotworowych. Proces nowotworowy pełnościennie naciekał ścianę dwunastnicy. W komentarzu histopatolog napisał „przy braku zmian patologicznych w obu jądrach przypadek należy zakwalifikować, jako extragonadal mixed cell germ tumor”.

W leczeniu pooperacyjnym chory otrzymał chemioterapię postaci 6 kursów wg schematu BEP. Przebieg leczenia powikłany był wystąpieniem gorączki neutropenicznej i anemii. Podano antybiotyki, Neupogen oraz przetoczono masę erythrocytarną, uzyskując poprawę stanu ogólnego i wartości morfotycznych krwi.

Kontrolna tomografia komputerowa (04.2008) wykazała znaczną regresję guza zaotrzewnowego. Po zakończeniu leczenia cytostatycznego, chorego poddano w dniu 02.07.2008 operacji wycięcia resztkowych zmian zaotrzewnowych. W przebadanym materiale histopatolog stwierdził przewlekły, nieswoisty proces zapalny bez zmian nowotworowych oraz pole normotypowej chrząstki, otoczone włókniejącym procesem zapalnym z dominacją makrofagów i drobnymi ogniskami martwicy. Utkania struktur usuniętego wcześniej guza brak. Obecne ognisko chrząstki należy traktować, jako dojrzewanie całego procesu w kierunku teratoma. Pacjent jest obecnie w bardzo dobrym stanie ogólnym, pojawia się regularnie na kontrolne wizyty w Poradni Onkologicznej i powrócił do pracy.

Omówienie

Przedstawiony przypadek pokazuje trudności rozpoznawcze, jakie mogą powstać w przypadku współistnienia różnych czynników etiologicznych. Ewidentny, urazowy początek choroby u młodego, zdrowego mężczyzny całkowicie zasugerował zarówno chirurgów jak i radiologów. Mimo widocznej w obrazach tomografii komputerowej masy guza, mając na uwadze przebyty uraz, podtrzymywano diagnozę krwiaka. Anemizacja chorego towarzysząca chorobie nowotworowej dodatkowo wspierała to rozpoznanie. W opisywanym przypadku w ciągu kilku tygodni szybki wzrost guza doprowadził do nowotworowej zakrzepicy żyły głównej dolnej oraz destrukcji ściany dwunastnicy z przetoką dwunastniczą. W tym czasie stan chorego stał się krytyczny. Pierwotnie wykonana operacja z lędźwiowego dostępu pozaotrzewnowego mogła doprowadzić do postawienia prawidłowego rozpoznania, o ile zostałyby pobrane

wycinki do badania histopatologicznego. Podczas diagnostyki nie stwierdzono zmian w jądrach. Masa guza zlokalizowana była wyłącznie pozaotrzewnowo

Pozagonadalne guzy zarodkowe, a w tym yolk sac tumor są rzadkimi i agresywnymi nowotworami. Shoh i wsp. stwierdzili, że 57% zachorowań dotyczy płci męskiej [9]. Guzy te, w wyniku nieprawidłowych procesów naprawczych na poziomie molekularnym, produkują wiele substancji m.in. fosfatazę alkaliczną, marker D 2 - 40 i AP - 2, które są wykorzystywane w celach diagnostycznych [10,11]. Najczęściej oznacza się poziom alfa-fetoproteiny (AFP). Przekroczenie wartości ponad kilka tysięcy potwierdza obecność guza wywodzącego się z komórki germinalnych [12]. Wzrost tego markera bądź spadek świadczy o wznowie lub regresji guza. Zatem AFP jest użyteczna zarówno w diagnostyce jak i monitorowaniu leczenia. Tak też było w przedstawionym przypadku. Podczas kontrolnych badań wykonywana jest tomografia komputerowa jamy brzusznej. Przydatne są również ultrasonografia i rezonans magnetyczny [13]. Badania te są podstawą rozpoznania, gdy diagnoza ukierunkowana jest na nowotwór. Nałożenie się dodatkowych czynników etiologicznych takich jak uraz powodować może błędną interpretację otrzymywanych obrazów, ze względu na podobne gęstości krwiaka i miękkiej tkanki nowotworowej, w obrębie, której często występują zmiany o charakterze rozplywanej martwicy.

Leczenie pozagonadalnych nowotworów zarodkowych jest procesem złożonym. Chirurgia, zwykle z powodu znacznych rozmiarów guza i naciekania otaczających struktur, jako jedyna metoda jest niewystarczająca. W uzupełnieniu stosuje się chemioterapię złożoną z bleomycyny, etopozydu i cisplatyny (BEP) [14], która powoduje zmniejszenie się masy

nowotworowej, a tym samym umożliwia wykonanie kolejnej operacji celem usunięcia zmian resztkowych i radykalizacji leczenia. Guzy typu yolk sac tumor charakteryzują się dobrym rokowaniem i 5-letnim przeżyciem, sięgającym w niektórych przypadkach do 90% [15]. W trakcie 10-letniego przeżycia opisano zwłóknienie płuc, jako objaw uboczny stosowania bleomycyny [16].

Piśmiennictwo

1. **Filho BC, Mc Hugh, Carray**, Yolk sac tumor in nasal cavity. *Am J Otolaryng* 2008; 29: 250-4.
2. **Kiratli H, Erkan B, Guter J**. Primary orbital endodermal sinus tumor. *J. AAPOS* 2008; 12: 623-5.
3. **Basoglu A, Sergut AT**. Pure yolk sac tumor of lung. *Asian Cardio. Thorac J* 2008;16: 410-1.
4. **Kim SW, Park JH, Lim CM**. Primary yolk sac tumor of the omentum. *Arch. Gynecol Obst* 2009; 279: 189- 92.
5. **Lenci I, Tarcioni L, Baiocchi L**. Primary yolk sac tumor of the liver. *Transpl Intern* 21; 598-601.
6. **Tahara H, Hirokawa T, Oyano I**. Gastric yolk sac tumor complicated with beta HCG. *Intern Med* 2005; 95: 77-81
7. **Furasik i wsp.** Cechy morfologiczne i niektóre aspekty klasyfikacji nowotworów jądra wywodzących się z pierwotnych komórek płciowych. *Pat Pl* 1983; 134-45.
8. **Young et al**. Testicular tumors, *Arch. Pat.* 2008; 32: 548-64.
9. **Shoh IP, Kinnor S, Bryant CS**. A population based analysis of 788 cases of yolk sac tumor. *Int J Cancer* 2008; 123.
10. **Iczkowski K, Butler S, Sharks I**. Trials of new germ cell immunohistochemical. *Hum Path* 2008; 39: 275-81.
11. **Gills et al**. High throughput microRNA analysis in human germ cell tumors. *J Pat* 2008; 132: 548-64.
12. **Isonishi S, Oguo A, Kiyokawa T**. Alpha-feto protein (AFP) producing ovarian tumor in an elderly women. *Intern J Chin Oncol* 2009;14: 70-3.
13. **Hung I, Shen S**. Ultrasound and magnetic resonance of endodermal sinus tumor. *J. Chin Med Assoc* 2007; 70: 514 -8.
14. **De la Motte Rouge T, Pontier P, Durvillad P**. Survival and reproductive function of 52 with surgen and bleomycin, etoposide, cisplatin. *Ann Oncol* 2008; 19: 1435-41.
15. **Shintaku I, Satoh I, Okajima E**. Survival of metastatic germ cell cancer patient. *Jap J Oncol* 2008; 3: 281-7.
16. **Tashiro M**. Lung fibrosis 10 years after cessation of bleomycin therapy. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216: 77-80