

# PRIMÁRNÍ SYNOVIÁLNÍ SARKOM LEDVINY – POPIS DVOU PŘÍPADŮ

Drozenová J<sup>1</sup>, Povýšil C<sup>1</sup>, Tvrdík D<sup>1</sup>, Babjuk M<sup>2</sup>, Hanuš T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## Souhrn

Autoři prezentují dva případy primárního synoviálního sarkomu ledviny. Oba nádory se nacházely v oblasti ledvin, v prvním případě s extenzí nádoru do dolní duté žíly a do pravé síně, ve druhém případě s přítomností metastáz do plic a do retroperitoneálních lymfatických uzlin. U obou pacientů byla provedena radikální nefrektomie. Histologicky měl nádor v prvním případě monofázickou vřetenobuněčnou úpravu, ve druhém případě šlo rovněž o monofázickou vřetenobuněčnou variantu, avšak vysokého stupně malignity. Imunohistochemicky byl difúzně pozitivní vimentin a fokálně epiteliální membránový antigen. Negativní byly nádorové buňky v reakci k průkazu keratinů, S-100 proteinu, CD 34, hladkosvalového aktinu a desminu. V obou případech byl reverzní transkripční polymerázovou řetězovou reakcí používající ribonukleovou kyselinu extrahovanou z formalínem fixovaných a do parafínu zalitých tkání, detekován SYT-SSX 1 fúzní genový transkript, který je charakteristickým molekulárním nálezem u synoviálního sarkomu.

**Klíčová slova:** synoviální sarkom – ledvina – SYT-SSX – RT-PCR

## Summary

### Primary Synovial Sarcoma of the Kidney

The authors present two cases of primary synovial sarcoma of the kidney. Both patients had a tumor mass in the kidney with vascular invasion of the inferior vena cava and right atrium of the heart in case no. 1. In case no. 2 retroperitoneal lymph node metastasis and multiple metastases to both lungs were observed. Radical nephrectomies were performed in both patients. Histologically, the tumor in case no. 1 was monophasic and in case no. 2 poorly differentiated. Immunohistochemically, vimentin was diffusely positive and a few tumor cells were positive for epithelial membrane antigen. The tumor cells were negative for keratins, S-100 protein, CD 34, smooth muscle actin, and desmin. In both cases, reverse transcription-polymerase chain reaction using ribonucleic acid extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues detected SYT-SSX 1 fusion gene transcripts, which are characteristic molecular findings of synovial sarcoma.

**Key words:** synovial sarcoma – kidney – SYT-SSX – RT-PCR

*Čes.-slov. Patol., 44, 2008, No. 1, p. 20–22*

Synoviální sarkom je morfologicky, klinicky i molekulárně patologicky definovaný maligní mesenchymální vřetenobuněčný nádor s variabilní epiteliální diferenciací. Může se vyskytovat v kterékoliv lokalizaci, asi v 80 % případů jsou však postiženy hluboké měkké tkáně končetin, zejména v okolí kolenního kloubu, nejčastěji u dospělých mezi 20.–50. rokem věku.

Molekulárně patologicky je synoviální sarkom charakterizovaný specifickou chromozomální translokací t(X;18) (p11.2 ; q 11.2), která vede k fúzi dvou genů: SYT na chromozomu 18 a SSX na chromozomu X. Detekce SYT – SSX fúzních transkriptů je spolehlivý nástroj v diagnostice synoviálních sarkomů (3, 7, 17, 18).

Primární synoviální sarkom ledviny je extrémně vzácný nádor, jehož správné diagnostické zařazení je při neobvyklé lokalizaci obtížné, a to i v případech s bifázickou úpravou. Většina dosud popsaných primárních synoviálních sarkomů ledviny však měla úpravu monofázickou, tvořenou vřetenobuněčnou sarkomovou komponentou (2, 5). Prezentujeme zde 2 případy primárního synoviálního sarkomu ledviny, jejichž diagnóza byla ověřena molekulárně patologickou detekcí fúzního transkriptu SYT – SSX 1, metodou reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce (RT-PCR).

## PREZENTACE PŘÍPADŮ

### Případ 1

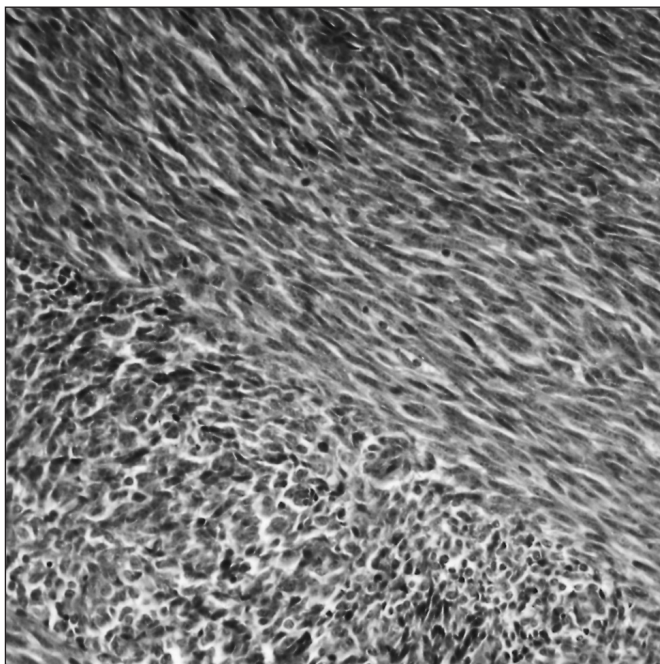
33letý muž s nádorem pravé ledviny prorůstajícím do dolní duté žíly a do pravé síně, léčený pravostrannou nefrektomií, adrenalectomií a retrakcí nádoru z dolní duté žíly a pravé síně. Pacient byl dále léčen adjuvantní chemoterapií; za půl roku zemřel na nádorovou generalizaci s mnohočetnými metastázami v játrech a plicích a s recidivou nádoru v místě operace.

Makroskopicky byla pravá ledvina velikosti 170 x 130 x 120 mm. Na řezu byla zcela prostoupená nádorem šedorůžové barvy, lobulární úpravy, na periférii s drobnými cystami průměru 3–7 mm, který v hilu prorůstal v podobě nádorových trombů do lumen velkých cév.

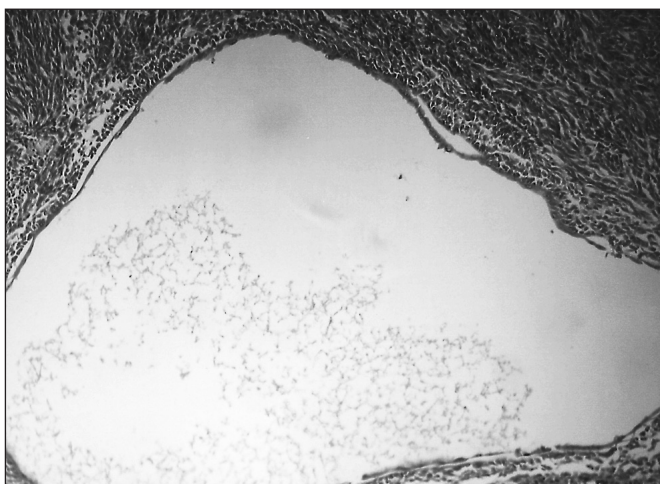
Mikroskopicky se jednalo o nádor tvořený vřetenobuněčnou mesenchymovou komponentou s relativně uniformními nádorovými buňkami uspořádanými fascikulárně (obr. 1). Ložiskově zastížený cystické formace s epitelovou výstelkou (obr. 2).

Imunohistochemicky byly nádorové elementy vimentin a ložiskově EMA pozitivní, negativní pak v reakci s protilátkami proti keratinům, desminu, aktinu, S-100 proteinu a CD 34.

Molekulárně patologicky byla prokázána přítomnost fúzního transkriptu SYT – SSX 1.



Obr. 1.



Obr. 2.

## Případ 2

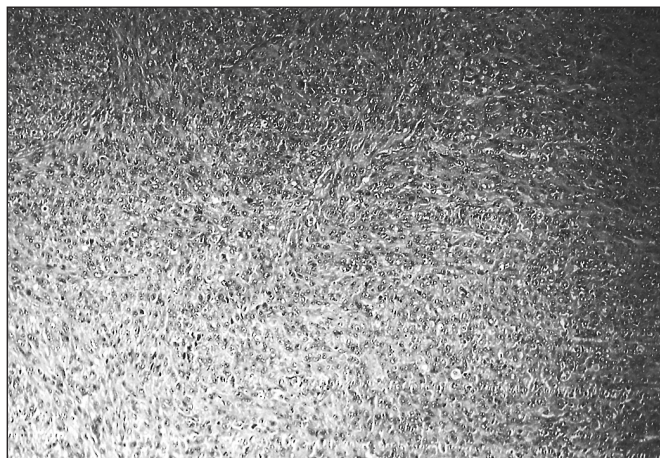
57letá žena s měsíční anamnézou velkého nádoru levé ledviny, klinicky s metastázami v regionálních lymfatických uzlinách a v plicích.

Makroskopicky nádor zaujímal dvě třetiny parenchymu ledviny a jeho velikost byla 90 x 65 x 60 mm, na řezu byl bělavé barvy, tužší konzistence, ložiskově nekrotický. Nádor prorůstal do pouzdra ledviny a do tukové tkáně v hilu.

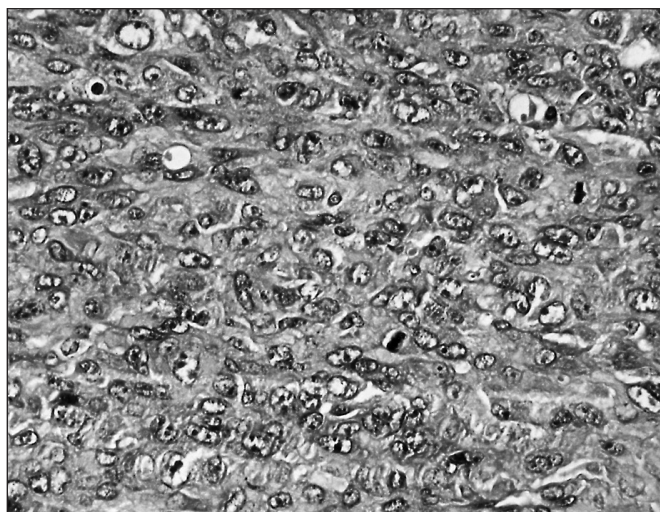
Mikroskopicky nádor sestával z buněk vřetenitého tvaru s výraznými cytonukleárními atypiami (obr. 3) a s přítomností četných atypických mitóz (obr. 4). Na periférii nádoru byly zastíženy tubulární struktury a cystické formace mající pravděpodobně původ v atrofické ledvinové tkáni. V perirenální tukové tkáni jsme prokázali šíření nádoru krevními a lymfatickými cévami.

Imunohistochemicky byly nádorové buňky vimentin a ložiskově EMA pozitivní, negativní pak v reakci s protilátkami proti keratinům, desminu, aktinu, S-100 proteinu a CD 34.

Molekulárně patologickou metodou RT-PCR byla prokázána přítomnost fúzního transkriptu SYT-SSX 1.



Obr. 3.



Obr. 4.

## MATERIÁL A METODY

Operačně získaný materiál byl fixován v 10% formalinu. Kromě klasického barvení hematoxylinem-eozinem bylo provedeno vyšetření imunohistologické a molekulárně patologické. Pro imunohistologické vyšetření jsme použili panel následujících protilátek proti: vimentinu, EMA, desminu, aktinu hladké svaloviny, S 100 proteinu, CD 34 a cytokeratinům CK AE1-AE3 a CAM 5.2. Vyšetření bylo provedeno metodou ABC. Jako chromogen jsme použili 3,3-diaminobenzidin.

Při molekulárně patologickém vyšetření jsme postupovali podle postupu používaného na našem pracovišti, popsaného již dříve (18).

## DISKUSE

Přestože je synoviální sarkom vzácný nádor, jde o klinicky i patomorfologicky dobře definovanou jednotku. V minulosti byl tento nádor často diagnostikován jako embryonální sarkom ledviny (1). Makroskopicky jde v době diagnózy o velké, většinou částečně nekrotické nádory, obvykle s přítomností tenkostěnných cyst (1, 2, 5). Podle histologické struktury je subklasifikován na bifázický a monofázický typ a špatně diferencovanou variantu (high-grade vřetenobuněčnou, malobuněčnou a velkobuněčnou epiteloidní) (5). Histologicky spadá první případ do rámce dobře diferencovaného monofázického vřetenobuněčného

ho synoviálního sarkomu. Ve druhém případě se jedná rovněž o vřetenobuněčnou variantu, avšak vysokého stupně malignity. U cystických formací s epitelovou výstelkou, místy tvořenou buňkami cvočkovitého vzhledu, imunohistochemicky pozitivními v reakci s cytokeratiny a EMA, jde pravděpodobně o dilatované sběrné kanálky reziduální tkáně ledviny (2, 5).

Diferenciálně diagnosticky jsou imunohistochemické nálezy u synoviálního sarkomu odlišné od hemangiopericytomu a solitárního fibrózního tumoru, které jsou CD 34 pozitivní a negativní v reakci s epitelovými markery. Pro hemangiopericytom je také charakteristický minimální buněčný pleomorfismus a mitotická aktivita (16).

Maligní periferní neuroektodermové nádory jsou S-100 protein pozitivní a mohou také vykazovat pozitivitu v reakci s EMA a CD 56, jsou však negativní v reakci s cytokeratiny a CD 99.

Sarkomatoidní renální karcinom může být pozitivní v reakci s protilátkami proti cytokeratinům, CD 10, vimentinu a S 100 proteinu. Maligní epitelální komponentu se ani rozsáhlým vyšetřením při přerůstání sarkomatoidní složky často nepodaří prokázat (13).

Maligní smíšený epitelální a stromální tumor ledviny je mikroskopicky charakterizovaný proliferací epitelální a stromální složky. K maligní transformaci dochází výhradně ve stromální složce, která je imunohistochemicky pozitivní v reakci s protilátkami proti hladkosvalovému aktinu, desminu a vimentinu. Často jsou také pozitivní estrogenové a progesteronové receptory. Epitelální komponenta je podobně jako u primárního synoviálního sarkomu tvořena tubuly a cystami (9, 14).

Dále je diferenciálně diagnosticky nutné vyloučit možnost metastatického sarkomu a primárního retroperitoneálního sarkomu.

Charakteristická translokace t(X;18) byla objevena roku 1987. Tento typ translokace je specifický pro synoviální sarkom a bývá u něj prokazována až v 90 % (17). Translokace t(X;18)(p11.2; q11.2) vede k fúzi genu SYT na chromozomu 18 a jednoho z členů SSX 1 – SSX 4 genové rodiny na chromozomu X. U monofázických synoviálních sarkomů jsou popisovány fúzní transkripty SYT-SSX 1 i SYT-SSX 2. Pro bifázický synoviální sarkom je typický fúzní transkript SYT-SSX 1. Tyto charakteristické chimérické proteiny SYT-SSX 1/2 pravděpodobně deregulují transkripci dalších genů, jejichž identita nebyla zatím objasněna (3, 7, 17, 18). Tato translokace se nachází u synoviálních sarkomů všech typů, včetně špatně diferencované varianty a bývá přítomná v epitelové/žlázové i ve vřetenobuněčné komponentě. Jedná se o primární krok v mnohostupňovém procesu kancerogeneze.

## ZÁVĚR

Primární synoviální sarkom ledviny je extrémně vzácný nádor, jehož diagnóza může být stanovena až po vyloučení sarkomatoidního karcinomu ledviny, primárního retroperitoneálního sarkomu, metastatického sarkomu, solitárního fibrózního tumoru, hemangiopericytomu a maligního smíšeného epitelálního a stromálního nádoru ledviny.

Na synoviální sarkom je nutné myslet u maligních vřetenobuněčných nádorů ledvin, tvořených primitivními nádorovými buňkami, s jádry doutníkovitého tvaru, někdy embryonálního vzhledu.

Diagnózu primárního synoviálního sarkomu umožnila metoda RT-PCR aplikovatelná na formalínem fixované a do parafínu zalité tkáně, detekující přítomnost fúzního transkriptu SYT-SSX vznikajícího v důsledku translokace t(X,18), která je definujícím molekulárně patologickým znakem synoviálního sarkomu.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR/8150 - 4

## LITERATURA

1. **Argani, P., Faria, P. A., Epstein, J. I. et al.:** Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am. J. Surg. Pathol.*, 8, 2000, s. 1087-1096.
2. **Chen, S., Bhuiya, T., Liatsikos, E. N., et al.:** Primary synovial sarcoma of the kidney: a case report with literature review. *Int. J. Surg. Pathol.*, 9, 2001, s. 335-339.
3. **Clark, J., Rocques, P. Crew, A. J., et al.:** Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation found in human synovial sarcoma. *Nat. Genet.*, 7, 1994, s. 502-508.
4. **Delahunt, B., Velickovic, M., Grebe, S. K. et al.:** Evolving classification of renal cell neoplasia. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 4, 2001, s. 576-584.
5. **Duck, H. K., Jin, H. S., Min, C.L. et al.:** Primary synovial sarcoma of the kidney. *Am. J. Surg. Pathol.*, 24, 2000, s. 1097-1104.
6. **Jun, S. Y., Choi, J., Kang, G. H. et al.:** Synovial sarcoma of the kidney with rhabdoid features: report of three cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 28, 2004, s. 634-637.
7. **Kawai, A., Woodruff, J., Murray, F. B. et al.:** SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N. Engl. J. Med.*, 338, 2004, s. 153-160.
8. **Koyama, S., Morimitsu, Y., Morokuma, F., Hashimoto, H.:** Primary synovial sarcoma of the kidney: Report of a case confirmed by molecular detection of the SYT-SSX2 fusion transcripts. *Pathol. Int.*, 51, 2001, s. 385-391.
9. **Michal, M., Syrucek, M.:** Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol. Res. Pract.*, 194, 1998, s. 445-448.
10. **Park, S. J., Kim, H. K., Park, S. K. et al.:** A case of renal synovial sarcoma: complete remission was induced by chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide. *Korean J. Intern. Med.*, 19, 2004, s. 62-65.
11. **Pinkus, G. S., Kurtin, P. J.:** Epithelial membrane antigen-a diagnostic discriminant in surgical pathology: immunohistochemical profile in epithelial, mesenchymal, and hematopoietic neoplasms using paraffin sections and monoclonal antibodies. *Hum. Pathol.*, 16, 1985, s. 929-940.
12. **Schaal, C. H., Navarro, F. C., Moraes Neto, F.A.:** Primary renal sarcoma with morphologic and immunohistochemical aspects compatible with synovial sarcoma. *Int. Braz. J. Urol.*, 30, 2004, s. 210-213.
13. **Shannon, B. A., Murch, A., Cohen, R. J.:** Primary renal synovial sarcoma confirmed by cytogenetic analysis: a lesion distinct from sarcomatoid renal cell carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 129, 2005, s. 238-240.
14. **Svec, A., Hes, O., Michal, M. et al.:** Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Virchows Arch.*, 439, 2001, s. 700-702.
15. **Tamborini, E., Agus, V., Mezzelani, A. et al.:** Identification of a novel spliced variant of the SYT gene expressed in normal tissues and in synovial sarcoma. *Br. J. Cancer.*, 84, 2001, s. 1087-1094.
16. **Tornkvist, M., Wejde, J., Ahlen, J. et al.:** A novel case of synovial sarcoma of the kidney: impact of SS18/SSX analysis of renal hemangiopericytoma-like tumors. *Diagn. Mol. Pathol.*, 13, 2004, s. 47-51.
17. **Turc-Carel, C., Dal Cin, P., Limon, J. et al.:** Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia: nonrandom translocation in synovial sarcoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, 1987, s. 1981-1985.
18. **Tvrđík, D., Povýšil, C., Svatošová, J., Dundr, P.:** Molecular diagnosis of synovial sarcoma: RT-PCR detection of SYT-SSX1/2 fusion transcripts in paraffin-embedded tissue. *Med. Sci. Monit.*, 11, 2005, s. 1-7.
19. **Vesoulis, Z., Rahmeh, T., Nelson, R. et al.:** Fine needle aspiration biopsy of primary renal synovial sarcoma. A case report. *Acta Cytol.*, 47, 2003, s. 668-672.

MUDr. Jana Droženová  
Ústav patologie, Studničkova 2  
128 08 Praha 2  
Tel. 720 245 545, 224 968 662  
e-mail: jdrozenova @ seznam.cz