

Vesedaganat tüdőmetasztázisát utánzó *Dirofilaria*-fertőzés

Czakó Márton dr., Buzogány István dr.

Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Buzogány István dr.)

Levelezési cím:
Dr. Czakó Márton
Péterfy Sándor Utcai Kórház-
Rendelőintézet, Urológiai Osztály
1076 Budapest,
Péterfy Sándor utca 8–20.
E-mail: marton.czako@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A vesesejtes karcinóma (RCC) áttétei leggyakrabban, 50-60%-ban a tüdőben szoliter vagy multiplex nodulusok formájában jelentkeznek. Vesedaganatos betegek kontrollja során gyakran előfordul, hogy az alapbetegség propagációjának vélt metasztázisgyanús eltérések nehezítik a helyes diagnózist és az optimális terápia megválasztását.

Esetismertetés: RCC miatt radikális nephrectomián átessett betegünk protokoll szerinti utánkövetése során képalkotó vizsgálatokon merült fel egy szoliter tüdőmetasztázis lehetősége. A CT-kép alapján az onkoteam már onkológiai kezelést tervezett; azonban tekintettel a beteg jó általános állapotára, az egyedüli áttét lehetőségére, a tüdőben való elhelyezkedése alapján kezdeményezésünkre operálhatónak véleményezett góc műtéti eltávolítása történt az Országos Onkológiai Intézetben. A reszekátum szövettani vizsgálata azonban meglepetésre a Magyarországon egyelőre ritka előfordulású, elsősorban a Mediterráneumban gyakori *Dirofilaria*-parazita okozta tüdőinfarktust igazolt, malignitásra utaló jel nélkül.

Megbeszélés: Napjainkban még sporadikusnak tekinthető ez a kórkép, ám az utóbbi évek tapasztalatai alapján a növekvő humán fonálféreg-fertőzés esetszám miatt a tüdőben leírt, akár vesedaganat áttétjére gyanús szoliter terime háttérben érdemes lehet gondolni erre a zoonosisra is. Az előrehaladott, áttétes vesedaganat onkológiai kezelési lehetőségei az utóbbi években számos új lehetőséggel bővültek, amelyek optimizmusra adnak okot. A ritka eset bemutatása mellett további célunk volt az áttétes vesedaganatok kezelési lehetőségeinek rövid áttekintése is.

KULCSSZAVAK

VESESEJTES KARCINÓMA (RCC), TÜDŐMETASZTÁZIS, DIROFILARIA-PARAZITA, IMMUNTERÁPIA

Dirofilaria infection mimicking a lung metastasis of a kidney cancer and possibilities in oncology treatment of metastatic kidney cancers

SUMMARY

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) metastases occur in the lungs in 50-60%. The most common manifestations are solitary or multiple nodules.

Case report: There was a possibility of novum, solitary lung metastasis during imaging examinations of our patient who underwent radical nephrectomy due to kidney cancer. Based on the CT scan, the patient has already been scheduled for oncology treatment; however, due to the good general condition of the patient, the possibility of a single metastasis, the focal considered to be operable based on the location of the lungs. Surgery was performed at the National Institute of Oncology (OOI). The histological examination was an unexpected finding: a pulmonary infarction caused by a *Dirofilaria*-parasite, which is still rare in Hungary, without any signs of malignancy.

Conclusion: Based on the experience of recent years, it is worth thinking about this zoonosis in the background of a solitary lesion described in the lungs, which is still considered sporadic, but is increasing due to the growing number of human nematode infections. The options for oncological treatment of advanced metastatic kidney cancer have been expanded in recent years with a number of new options that are cause for optimism. In addition to presenting the rare case, we also aim to review the treatment options for metastatic kidney tumors.

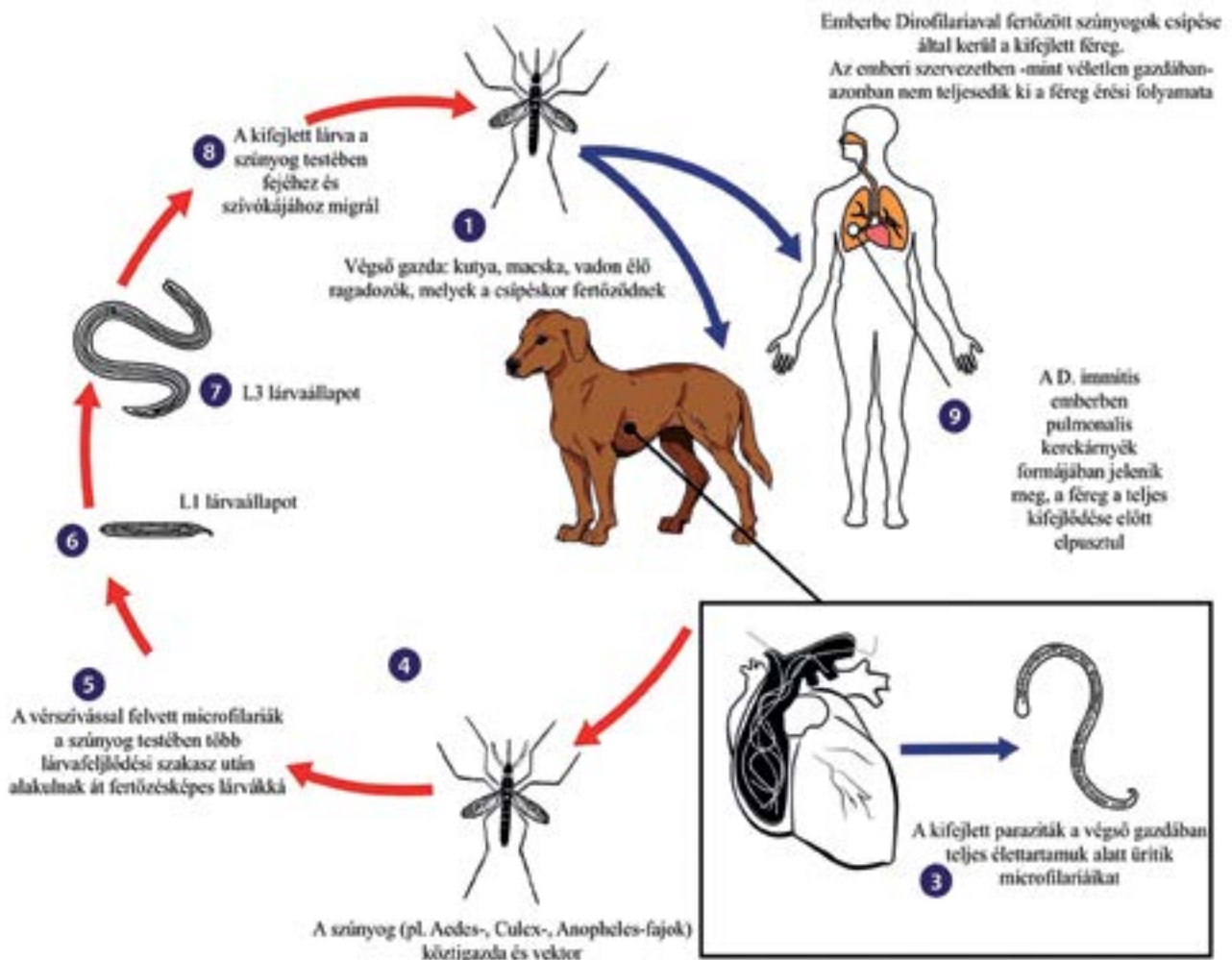
KEYWORDS

RENAL CELL CARCINOMA (RCC), PULMONARY METASTASIS, DIROFILARIA-PARASITE, IMMUNE THERAPY

Bevezetés

A vesedaganat (RCC) az összes malignoma hozzávetőleges 2%-át teszi ki, amelyek közel 30%-ban már a felfedezéskor áttétekkel rendelkeznek. A szervre lokalizált, vagy lokálisan előrehaladott esetekben a primer tumor eltávolítását követően átlagosan

20-40%-ban jelentkezhet távoli áttét. Az RCC metasztázisai leggyakrabban, 50-60%-ban a tüdőben jelennek meg szoliter vagy multiplex nodulusok formájában. A metasztatikus vesedaganatok kezelési lehetőségei limitáltak, kezeletlen esetben a betegek 5 éves túlélési esélye sajnálatos módon nagyon szerény, mindössze 0-18%. Irodalmi adatok alapján az egy vagy három-



1. ÁBRA: A *DIROFILARIA* INDIREKT FEJLŐDÉSŰ PARAZITA ÉLETCIKLUSA

nál nem több tüdőáttét radikális eltávolítását követően az 5 éves várható élettartam azonban 36-54% is lehet (1, 2).

A fonálféreg közé tartozó *Dirofilaria*-fajok (D), amelyek a tudományosan úgynevezett dirofilariasis (Dis) fertőző betegséget okozzák, a házi és vadon élő, elsősorban ragadozó állatokban (Carnivora) parazitálnak; mára világszerte szinte valamennyi földrészen elterjedt élősködők (3).

Több fajuk ismert, ezek közül Európában dominánsan a Földközi-tenger körüli területeken a legfontosabbak az elsősorban házi kedvencek, illetve az emberi fertőzésekért felelős *Dirofilaria repens* (Dr) és *Dirofilaria immitis* (Di). Életciklusukra jellemző, hogy a kifejlett paraziták a végso gazdában – amely leggyakrabban kutya, ritkábban macska, esetleg más vadonélő ragadozó – teljes élettartamuk alatt a féreg fajára jellemző lokalizációban ürítik microfiliariáikat. A végso gazdából a fertőzés szúnyog közvetítésével alkalmasszerűen terjed át az emberre; a közti gazda és egyben vektorként funkcionáló szúnyog a vérvételkor fertőződik. Az ember a *Dirofilaria* életciklusában, mint véletlen gazda szerepel, ugyanis emberben a féreg a teljes kifejlődése előtt elpusztul, így a fertőzés további terjesztésében nem vesz részt (1. ábra) (3, 4). A lárvák végso gazdán belüli vándorlása az adott fajra jellemző: a Dr elsősorban subcutan, vagy conjunctiva alatti csomók, míg

a Di tüdőben szoliter kerekérvények „coin lesion” képében jelenik meg (3).

A Dis laboratóriumi diagnosztizálását kutyák esetén segítheti a szignifikánsan emelkedett karbamidszint; a kevéssé számottevő arányban, de emelkedett alkalikus foszfatáz, alanin-aminotranszferáz, illetve kreatin-kináz enzimek szintje thrombocytopenia, neutro- és eosinophilia mellett. Humán esetben nincsenek specifikus markerek, ritka a kirívó laboreltérés, esetleg eosinophilia tapasztalható (5, 6).

A humán pulmonalis dirofilariasis (HPD) diagnózis felállítása és egyben kezelése elsősorban sebészi jellegű. A féreg és az általa okozott granuloma kimetszése teljes gyógyulást eredményez, szisztémás gyógyszeres terápia pl. ivermectin vagy diethylcarbazon, a legtöbb esetben nem indokolt (7).

Hazánkban *Dirofilaria*-okozta humán megbetegedésekről először 1951-ben jelent meg publikáció *Kotlán és munkatársai* tollából (8). Ezt követően 1980 és 2006 közötti időszakban *Szénási és munkatársai* 16 új esetet találtak az Országos Epidemiológiai Intézet Parazitológiai Osztályának anyagában (9). A múltban több esetszemléltetés is megjelent urológiai vonatkozásban. Elsőként 1998-ban *Pampiglione és munkatársai* számoltak be egy 37 éves vasutas esetéről a budapesti MÁV

Kórházból: jobb oldali fájdalmas hereduzeanat háttérben haematoma, daganat vagy heretuberkulózis gyanúja merült fel, ezért orchietomiát végeztek. Szövettani vizsgálat azonban a funiculusban Dr jelenlétét erősítette meg (10).

2013-ban Magyar és munkatársai a debreceni Kenézy Kórházban recidív hydrokele harmadik műtéti megoldása során azonosítottak Dr betokolt maradványát (11).

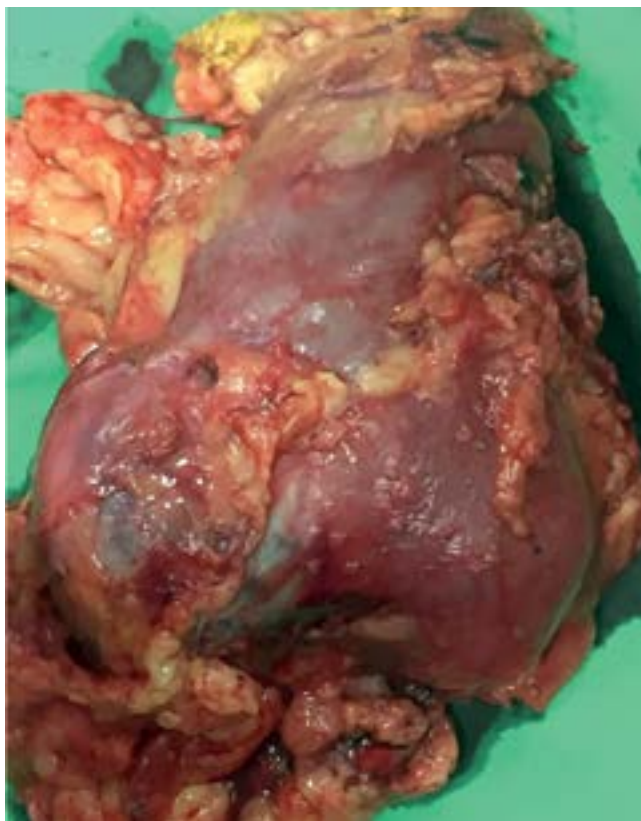
Áttétet utánzó tüdőelváltozás okaként szereplő Di pulmonalis szoliter eltérését, HPD-t viszont még nem publikálták ez idáig hazánkban.

Esetismertetés

68 éves férfitbetegünk nyugdíjazása előtt vegyész-mérnöként dolgozott. Anamnéziséből kiemelendő, hogy állatbarátként éveken át 2 kutyával élt együtt; külföldön nem járt. Ismert 2-es típusú diabetes mellitus és hipertónia miatti rendszeres belgyógyászati ellenőrzések során mellékeletként 2013 februárjában a fiziológias értékhez képest háromszor magasabb vérsüllyedést (We 78 mm/h) észleltek, jelzett CRP-emelkedés (14 mg/l) mellett. „Góckutatás” során a krónikus jelleggel emelkedett gyulladásos paraméterek háttérben Intézetünkben történt urológiai szakvizsgálatokor a bal oldali bordaív alatt tapintható, kb. csecsemőfejnyi méretű térfoglalásra derült fény. Először UH-, majd CT-vizsgálat (2013. március) a bal vese 13×10×11 cm átmérőjű, inhomogén kontraszthalmozást mutató vesedaganat jelenlétét erősítette meg, távoli metasztázis nem került leírásra. Műtéti előkészítés után 2013 júniusában transperitoneális feltárásból bal oldali radikális nephrectomiát végeztünk (2. ábra).

A specimen kórszövettani vizsgálata világossejtes vese-sejtes karcinómát (cc-RCC) igazolt, nyirokcsomóáttétek nélkül (TNM-stádium: pT2N0M0). Onkoteam protokoll szerinti szoros obszervációt javasolt. További ellenőrző vizsgálatokra rendszeresen panasz- és tünetmentes állapotban jelentkezett. 2018 júniusában – egy megelőző kontrollmellkasröntgenen novumként leírt nodule miatt – kiegészítő mellkas CT-vizsgálat készült. A CT szerint a jobb 6-os szegmentumban, subpleurálisan egy 20×16×22 mm-es, sűrű folyadékdenzitású, levegőt is tartalmazó képlet volt megfigyelhető (3. ábra).

A látott szoliter, cavitált góc a jobb alsó tüdőlebenyben az anamnézis ismeretében metasztázisra volt gyanús, ezért az onkoteam további onkológiai kezelését javasolta. Mivel az elváltozás reszekábilisnek imponált, kezdeményezésünkre, műtéti előkészítést követően az Országos Onkológiai Intézet Mellkassebészeti Osztályán VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) során a tüdő jobb alsó lebenyének atípusos ékreszekciója történt. Szövettani vizsgálatokor 1,8×2,4×5 cm-es jól körülírt, szürkésbarna, rugalmasan tömött tapintatú idegenszövet-szaporulat volt látható, amelynek szövettani eredménye váratlan felfedezésnek bizonyult. A mikroszkópos leírás szerint: „Teljes elhalást mutató góc a tüdő



2. ÁBRA: ELTÁVOLÍTOTT DAGANATOS BAL OLDALI VESE



3. ÁBRA: KERÉKÁRNYÉK A TÜDŐBEN MELLKAS CT-VIZSGÁLATTAL

ékreszekátumában. Széleken bronchusfal-maradvány, illetve az elhalás centrumában Dirophilariának megfelelő morfológiájú féreg maradványai azonosíthatók. Malignitásra utaló jelek nincsenek.” A beavatkozás után eseménytelen posztoperatív időszak következett, a szövettani eredmény ismeretében további kezelés – sem onkológiai, sem antihelminticus – nem volt indokolt. A beteg azóta is jó általános állapotban van, uroonkológiai státuszát komplett remisszióknak (CR) tartjuk.

Megbeszélés

A vesesejtes karcinóma (RCC) a daganatos megbetegedések közel 3%-át teszik ki. Az elmúlt két évtizedben egészen a közelmúltig évente körülbelül 2%-kal nőtt az incidencia világszerte és Európában is, ami hozzávetőleg 99 200 új RCC-megbetegedéshez és 39 100 veserákkal kapcsolatos halálesethez vezetett 2018-ban az Európai Unión belül (12).

Esetismertetésünkkel kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy az RCC áttétei 50-60%-ban a tüdőben jelennek meg. Megjelenési formái legtöbbször szoliter, vagy multiplex nodulusok, amelyek közül a szoliter góccok könnyen összetéveszthetők a primer tüdődaganat képével (13).

Vesedaganatos betegek egyedüli kimutatható áttéteinek sebészi kezelésének indikációja szűk spektrumon mozog. A sebészi ellátás abban az esetben lehet kuratív, ha az elsődleges daganat ellátása után a kimutatható metasztázis – természetesen annak lokalizációjától, és a beteg általános állapotától függően – operábilis, továbbá maradéktalanul eltávolítható. Ugyan az áttét éppen történő operatív ellátása legtöbbször nagy műtéti megterhelést jelent a beteg számára, de a progressziómentes túlélési arányt pozitívan befolyásolhatja – 5 éves várható élettartam 36-54% (14).

Az előrehaladott, áttétes vesedaganat szisztémás kezelésével kapcsolatban összességében elmondható, hogy – néhány kivételes esettől eltekintve – a kemoterápia nem hatékony sem neoadjuváns, sem adjuváns formájában (12).

Ugyan onkológiai kezelésekről lévén szó, nem hagyhatjuk figyelmen kívül a sugárterápiás lehetőségeket, de a világossejtes vesedaganatok (cc-RCC) irradiációra adott válasza (response rate – RR) ismerten gyenge. Néhány válogatott esetben – legtöbbször fájdalmas csontmetasztázisok ellátása esetén – jöhet szóba a sugárterápia, palliatív jelleggel (14).

A metasztatikus vesesejtes rák (m-RCC) sokáig megoldatlan gyógyszeres kezelése paradigmaváltáson ment keresztül az elmúlt évtizedekben, ami kezdetben a citokinalapú immuno-kemoterápián alapult. Ezek a gyógyszerek csak mérsékelt válaszarányt értek el jelentős mellékhatások mellett.

Az első forradalmat a célzott daganatgátló gyógyszerek megjelenése hozta:

- az angiogenezis-gátlók (VEGF-inhibitorok) pl. bevacizumab;
- az mTOR- (mammalian target of rapamycin) inhibitorok pl. everolimus, temsirolimus;
- a TKI- (tirozin-kináz) inhibitorok pl. sunitinib, pazopanib.

Ezek a szerek szignifikánsan javították az objektív válaszarányt és/vagy a medián progressziómentes túlélést a korábbi kezelési megközelítésekhez képest (15).

E célzott terápiák jelentős hatékonysága ellenére – a daganatok TKI-vel szembeni változó mértékű rezisztenciája miatt –, további különböző kezelési lehetőségek vizsgálatát tette szükségessé (15).

A második hullám a checkpoint-inhibitorok sikerét igazolta. Az immunrendszer gyógyszeres stimulálásával a programozott sejthalál-1 (PD-1 – Programmed cell death protein-1), a programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1 – Programmed death-ligand 1) és a citotoxikus T-lymphocytá antigén-4 (CTL-4 – Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) blokkolásán keresztül az

„ellenőrző” checkpoint útvonalakat célozzák meg mRCC-ben, sikeres eredménnyel (9). A nivolumab volt az első immuncheckpoint-inhibitor (ICI), amelyet a III. fázisú Checkmate 025 nivolumab vs. everolimus vizsgálat adatai alapján jóváhagytak olyan betegeknek, akik korábban anti-VEGF-kezelésben részesültek m-RCC miatt (15).

A jövőre nézve további cél az általános – angolszász elnevezéssel élve „one size fits all” – kezelési sémák helyett a személyre szabott megközelítések előtérbe helyezése újabb vegyületekkel, illetve a meglévő szisztémás terápiák kombinációjával az eredmények maximalizálásának érdekében.

A *Dirofilaria immitis* és a *Dirofilaria repens* okozta zoonosisok világszerte, Európában a mérsékelt égövi mediterrán vidékein – elsősorban Olaszországban, Franciaországban, Görögországban – széles körben elterjedt parasitózisok, amelyek leggyakrabban kutyákban fordulnak elő és az elmúlt időben, hazánkban egyre elterjedtebbek. *Mag V.* a Budapesti Állatorvostudományi Egyetem Parazitológiai és Állattani Tanszékén 2018-ban megvédett disszertációjában Budapest kivételével az ország 19 megyéjének 165 településén tartott 305 kutyából (megyéenként 6-68 állatból) 27-nél (8,85%) talált Di-, és 35-nél (11,48%) Dr-fertőzöttséget. Hét (2,29%) olyan eb volt, amelyeknél egyidejűleg mindkét fonálféregfaj kimutathatónak bizonyult. Mindez azt mutatja, hogy hazánkban is egyre nagyobb arányban kell számolni ezen zoonosisok megjelenésével (16).

Következtetés

A vesedaganat incidenciája emelkedő tendenciát mutat. A körültekintő, szoros utánkövetés kiemelkedő fontosságú minden uroonkológiai beteg vonatkozásában is. RCC esetén a protokoll szerint végzett képalkotó vizsgálatokon novumként megjelenő, pulmonalis kerekárnyék elsősorban metasztázisnak tekintendő. A szisztémás kezelések lehetőségei (angiogenezis-gátlók, mTOR-inhibitorok, immunterápia) bővültek, azonban eredményességük továbbra is limitált – teljes túlélés (OS) 26-32 hónap –, ezért a tüdő áttétének gyanúja elsősorban műtéti feltárás és metastectomia mellett szól még akkor is, ha a végleges hisztológiai vizsgálat alkalmával az derül ki, hogy nem feltétlenül malignoma miatt történt a beavatkozás. A jövőre nézve reméljük, hogy az elkövetkező években egy személyre szabottabb, sikeresebb kezelési paradigma valósulhat meg az mRCC-beteg uroonkológiai ellátásában újabb vegyületek kifejlesztésével. Összességében úgy gondoljuk, hogy betegünk jelen esete egyszerre ritka, tanulságos és egyben szerencsés is. Ritka, hiszen az anamnézis ismeretében az utánkövetés során végzett CT-eredmény alapján a vesedaganat tüdőáttétjének gondolt terime egy benignus, további kezelést nem igénylő elváltozásnak bizonyult. Tanulságos, mert a lassú, de emelkedő tendenciát mutató humán fonálféreg-fertőzés esetszámok alapján, illetve a házi kedvencek fokozatos elterjedésével tüdőben leírt szoliter góc hátterében már érdemes gondolni erre a zoonosisra is. Betegünk szerencsés, mert a felmerült egyedüli áttét elhelyezkedése miatt operálhatónak bizonyult; illetve a jelen esetben egy felesleges, rendkívül költséges kezelés („overtreatment”) vált elkerülhetővé.

Irodalom

- Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005; 48: 77–81; discussion 81–2. doi:10.1016/j.eururo.2005.03.004 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.03.004>
- Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung. *J Urol* 1939; 42: 269–76. doi: 10.1016/S0022-5347(17)71516-9 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)71516-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)71516-9)
- Pál T. Az orvosi mikrobiológia tankönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2012. p. 475–477.
- DPDx-Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/dirofilariasis/index.html>
- Jacsó O. A Dirofilaria-fajok hazai elterjedtsége és állatgyógyászati jelentősége, a gyógykezelés tapasztalatai. PhD-értekezés. Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi kar Parazitológiai és Állattani tanszék; 2014. 7. old. <http://hdl.handle.net/10832/1024>
- Grapatsas K, Kayser G, Passlick B, Wiesemann S. Pulmonary coin lesion mimicking lung cancer reveals an unexpected finding: Dirofilaria immitis. *J Thorac Dis* 2018; 10(6): 3879–3882. <https://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.05.137>
- Andó R, Dános K, Lakatos L, Fritz P, Kucsera I, Tamás L. A dirofilariosis – fonalféreg-fertőzés – ritka esete fej-nyak sebészeti területen. *Orv Hetil* 2018; 159(45): 1844–1847. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31216>
- Kotlán A. On a new case of human filarioidosis in Hungary. *Acta Veterinaria* 1.1 1951; 69–79.
- Szénási Zs, Hári Kovács A, Pampiglione S, et al. Human dirofilariosis in Hungary: an emerging zoonosis in central Europe. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120(3–4): 96–102. doi:10.1007/s00508-008-0928-2
- Pampiglione S, Elek G, Pálfi P, Vetési F, Varga I. Human Dirofilaria repens infection in Hungary: a case in the spermatic cord and a review of the literature. *Acta Vet Acad Sci Hung* 1999; 47: 77–83. <https://doi.org/10.1556/avet.47.1999.1.7>
- Magyar L, Laczkó I, Hargitai Z, Fok É, Szűcs M. Dirofilaria repens a recidív hydrokelében. *Magy Urol* 2013; 25(1). <http://magyurologia.hu/cikkek/dirofilaria-repens-a-recidiv-hydrokeleben>.
- Ljungberg B, Albiges L, Bedke J, Bex A, Capitanio U. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2021. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>
- Agrawal A, Sahni S, Iftikhar A, Talwar A. Pulmonary manifestations of renal cell carcinoma. *Respiratory Medicine* 2015; 109: 1505–1508. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.10.002>
- Nyirády P, Bajory Z, Flaskó T, Szántó Á. Urológia. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2019. p. 244–247.
- López R, Belenchon I, Mazuecos-Quirós J, et al. Update on the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *World J Clin Oncol* 2022 January 24; 13(1): 1–8. <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i1>
- Mag V. A Dirofilaria-fajok hazai elterjedtségének vizsgálata kutyákban Állatorvostudományi Egyetem Parazitológiai és Állattani Tanszék. Budapest: 2018. p. 22–23. http://www.huveta.hu/bitstream/handle/10832/2100/Mag%20Viktoria_diplomamunka_2018_11_23.pdf?sequence=1