

Submitted: 15.10.2015

Accepted: 26.10.2015

Contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma with tumor thrombus in the adrenal vein: a case report

Przerzut raka nerkowokomórkowego do przeciwległego nadnercza z czopem nowotworowym w żyłę nadnerczowej: opis przypadku

Sebastian Piotrowicz, Natalia Muśko, Mieszko Kozikowski,
Łukasz Nyk, Andrzej Borówka, Jakub Dobruch

Department of Urology, Centre of Postgraduate Medical Education, European Health Centre Otwock, Poland

Correspondence: Sebastian Piotrowicz, Department of Urology, Centre of Postgraduate Medical Education, European Health Centre Otwock, Poland, Borowa 14/18, 05-400 Otwock, tel. +48 515 103 409, e-mail: spiotrowicz@wp.pl

DOI: 10.15557/JoU.2015.0041

Key words

adrenal metastasis,
contralateral,
renal cell carcinoma,
tumor thrombus,
adrenal vein

Słowa kluczowe

przerzut do nadnercza,
przeciwległy,
rak nerkowokomórkowy,
czop nowotworowy,
żyła nadnerczowa

Abstract

A 64-year-old woman presented with contralateral right adrenal metastasis with adrenal vein thrombus, which was diagnosed many years after left nephrectomy with adrenalectomy due to renal cell cancer. The patient underwent right adrenalectomy with adrenal vein tumor thrombectomy for treatment. The pathologic examination confirmed metastatic clear cell carcinoma. The remote but existing risk of developing contralateral adrenal metastasis (CAM) after primary radical nephrectomy supports the idea of sparing the adrenal gland in suitable patients who undergo radical nephrectomy. Contralateral adrenal metastasis from RCC is a rare finding with the potential benefit of cure after resection. Care must be taken in preoperative diagnostics, as this metastasis is capable of causing inferior vena cava tumor thrombus via the suprarenal venous route. According to our knowledge, our case is the second similar entity described in literature so far.

Streszczenie

U 64-letniej chorej stwierdzono przerzut do przeciwległego nadnercza wraz z obecnością czopu nowotworowego w żyłę nadnerczowej, który został rozpoznany wiele lat po lewostronnej nefrektomii wraz z adrenalectomią, wykonanej z powodu raka nerkowokomórkowego. Pacjentka została poddana prawostronnej adrenalectomii z usunięciem czopa nowotworowego z żyły nadnerczowej. W badaniu histopatologicznym potwierdzono przerzut raka jasnokomórkowego. Ryzyko wystąpienia przerzutu do przeciwległego nadnercza po pierwotnej radykalnej nefrektomii istnieje, choć jest niewielkie, dlatego zasadne wydaje się zachowanie nadnercza w wybranej grupie chorych poddawanych radykalnej nefrektomii. Występowanie zmian wtórnych raka nerkowokomórkowego w przeciwległym nadnerczu jest rzadko spotykane, natomiast resekcja guza wiąże się z możliwością wyleczenia. Konieczna jest staranna diagnostyka przedoperacyjna w związku ze zdolnością przerzutu raka nerkowokomórkowego do tworzenia czopa nowotworowego w żyłę głównej dolnej drogą żył nadnerczowych. Wedle wiedzy autorów niniejszy przypadek jest drugim tego rodzaju opisywanym dotąd w literaturze przedmiotu.

Introduction

Although renal cell cancer (RCC) may reach almost every organ to form metastases, the most common metastatic sites include the lungs, abdomen, bones and brain⁽¹⁾. Whereas metastases of RCC to different sites are not uncommon, contralateral adrenal gland is rarely involved. In one autopsy study of more than 400 patients who had undergone nephrectomy for RCC⁽²⁾, the contralateral adrenal gland was the sole site of metastatic infiltration in only 2.5%. Among those with widespread RCC metastases identified in autopsy, the contralateral adrenal gland was involved in 12.7% of patients. In addition to being able to metastasize to numerous different organs, RCC can recur or metastasize many years after the removal of the primary tumor⁽³⁾.

One of the unique forms of RCC growth is the ability to infiltrate the renal vein or even the vena cava, and propagate within the vessels to reach the right atrium in selected cases. It has been estimated that among those diagnosed with RCC, tumor thrombus is located in the renal vein or vena cava inferior (VCI) in approximately 10% of patients, including 1% of those with right atrium involvement⁽⁴⁾.

We present the case of a metachronous contralateral adrenal metastasis of RCC with tumor thrombus located in the adrenal vein. According to our knowledge, our case is the second similar entity described in the literature of the subject so far⁽⁵⁾.

Case report

A 47-year-old woman presented with a left-side renal mass detected incidentally in an ultrasound scan (USS). This lesion was further evaluated in computer tomography (CT) imaging of the abdomen, which revealed a solid 3-cm-in-diameter lesion in the upper pole of the left kidney without lymphadenopathy. Chest X-Ray (CXR) was normal and the creatinine level was 1.4 mg%. On the 6th of October 1994, she was subjected to left-side radical nephrectomy with adrenalectomy, performed without complications. The pathologic examination confirmed clear cell carcinoma G2 without metastases to the lymph nodes and the left adrenal gland. The lesion was classified as cRCC pT1aN0M0.

The patient was then followed up very strictly. One of the recent USS, conducted in January 2011, did not show any abnormalities, but the next one, performed in January 2012, revealed a solid 6x3cm lesion in the right adrenal gland (Fig. 1). A CT scan of the chest and abdomen was carried out on the 10th of January 2012, and revealed a metastasis in the lung, and confirmed a solid 41x21x30 mm lesion in the right adrenal gland, with adhesion to VCI (Fig. 2).

Since the lung lesions were deemed resectable, right adrenalectomy was proposed and consented to. Prior to the procedure, the patient was seen by an endocrinologist,

Wstęp

Zmiany wtórne raka nerki (*renal cell carcinoma*, RCC) mogą się pojawić niemal we wszystkich narządach, jakkolwiek najbardziej powszechnymi miejscami ich występowania są płuca, jama brzuszna, kości oraz mózg⁽¹⁾. Przerzuty w przebiegu raka nerki są stosunkowo często spotykane, natomiast przeciwległe nadnercze jest rzadką ich lokalizacją. W badaniu autopsyjnym obejmującym 400 chorych poddanych radykalnej nefrektomii z powodu RCC⁽²⁾ przerzut do przeciwległego nadnercza stwierdzono w zaledwie 2,5% przypadków. Wśród chorych z przerzutami RCC wykrytymi w badaniu autopsyjnym przeciwległe nadnercze zajęte było w 12,7% przypadków. Warto pamiętać, że nawrót RCC może wystąpić nawet po upływie wielu lat od resekcji zmiany pierwotnej⁽³⁾.

Jedną ze szczególnych cech rozwoju raka nerkowokomórkowego jest jego zdolność do tworzenia czopa nowotworowego w żyłę nerkowej, w żyłę głównej dolnej, a nawet czopa dochodzącego do prawego przedsionka serca. Szacuje się, że u co dziesiątego chorego RCC tworzy czop nowotworowy zlokalizowany w żyłę nerkowej lub żyłę głównej dolnej, w tym 1% guzów – w prawym przedsionku serca⁽⁴⁾.

W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek metachronicznego przerzutu RCC do przeciwległego nadnercza z czopem nowotworowym zlokalizowanym w żyłę nadnerczowej. Wedle wiedzy autorów niniejszy przypadek jest drugim tego rodzaju opisywanym w literaturze⁽⁵⁾.

Opis przypadku

U 47-letniej chorej wykryto guz nerki lewej w badaniu ultrasonograficznym, przeprowadzonym z powodów innych niż te, które sugerowałyby istnienie choroby układu moczowego. W toku dalszej diagnostyki wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, w której potwierdzono obecność litej zmiany o średnicy 3 cm, zlokalizowanej w górnym biegunie nerki lewej, bez limfadenopatii. W RTG klatki piersiowej nie stwierdzono zmian wtórnych, a stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosiło 1,4 mg/dl. Szóstego października 1994 roku pacjentka została poddana lewostronnej radykalnej nefrektomii z limfadenektomią oraz adrenalectomią, która przebiegła bez powikłań. Na podstawie oceny histopatologicznej rozpoznano raka jasnokomórkowego o stopniu złośliwości G2, bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych oraz lewego nadnercza (pT1aN0M0).

Po operacji chora pozostawała pod opieką w trybie ambulatoryjnym. W badaniu ultrasonograficznym wykonanym w styczniu 2011 roku nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości, natomiast w kolejnym, przeprowadzonym w styczniu 2012 roku, rozpoznano guz nadnercza prawego wielkości 6 × 3 cm (ryc. 1). Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej wykonane 10 stycznia 2012 roku ujawniło przerzuty do płuc i potwierdziło obecność guza w prawym nadnerczu o wymiarze 41 × 21 × 30 mm, przylegającego do żyły głównej dolnej (ryc. 2).

and steroid supplementation was prescribed. Plasma levels of cortisol, aldosterone, 17-OH-progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate and δ 4-androstenedione were all normal. The patient was operated on at the age of 64, on the 19th of January 2012, – when right adrenalectomy was performed with adrenal vein tumor thrombectomy (Fig. 3). There were no complications after the procedure, and the patient was discharged on the 5th post-op day. The pathologic examination confirmed metastatic clear cell carcinoma (Fig. 4). She was referred to a thoracic surgeon for further treatment of the metastasis in the lungs.

Ponieważ zmiany wtórne w płucach uznano za resekcyjne, chora została zakwalifikowana do prawostronnej adrenalectomii, którą poprzedziła konsultacja endokrynologiczna. Stężenie kortyzolu, aldosteronu, 17-OH-progesteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu oraz androstendionu w osoczu było prawidłowe. Zwrócono uwagę na konieczność suplementacji hormonalnej po operacji. Dziewiętnastego stycznia 2012 roku wykonano prawostronną adrenalectomię, której towarzyszyło usunięcie czopa nowotworowego z żyły nadnerczowej (ryc. 3). Okres pooperacyjny był niepowikłany i chorą wypisano z oddziału w piątej dobie po operacji. Badanie histopatologiczne ujawniło raka jasnokomórkowego (ryc. 4). Chorą skierowano na oddział torakochirurgiczny w celu kontynuacji leczenia.



Fig. 1. *Ultrasound image of the right adrenal gland lesion*

Ryc. 1. *Obraz USG zmiany w prawym nadnerczu*

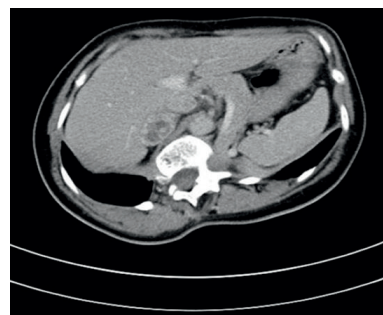


Fig. 2. *Selected CT images of the adrenal lesions*

Ryc. 2. *Wybrane obrazy zmian w nadnerczu widoczne w badaniu TK*

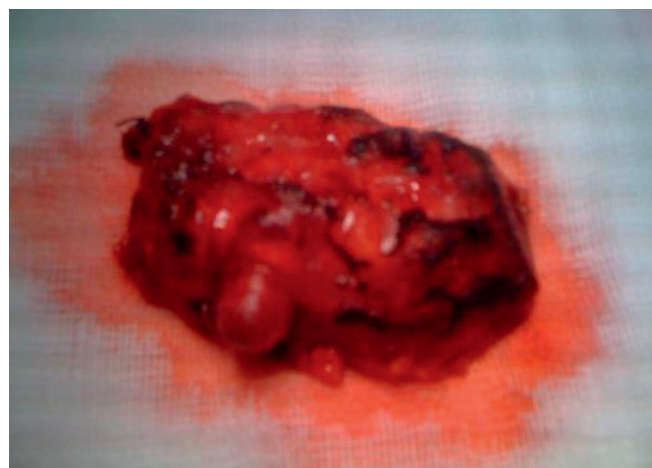


Fig. 3. *Postoperative picture of the removed metastasis*

Ryc. 3. *Obraz pooperacyjny usuniętego przetrzutu*

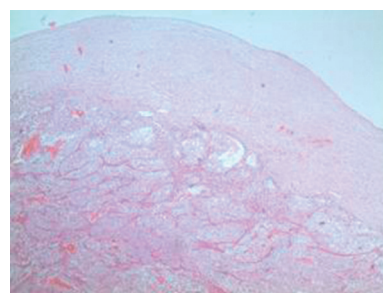


Fig. 4. *Histological confirmation of clear cell type of RCC adrenal metastasis*

Ryc. 4. *Obraz histopatologiczny potwierdzający obecność komórek raka jasnokomórkowego w przetrzucie raka nerkowokomórkowego do nadnercza*

Discussion

The behaviour of RCC is unpredictable, metastases may be found synchronously with the primary tumour, or in various organs many years after the treatment of the primary lesion^(6,7). Metastasis of RCC to the contralateral adrenal gland can be diagnosed as late as 23 years after nephrectomy⁽⁷⁾.

There are two possible explanations for the delayed diagnosis of metastases. First, some metastases can be very slow-growing, especially if they are low grade. Second, failure to use routine imaging studies might explain the delayed detection in some cases. Adrenal metastases are usually anatomically and functionally silent, and patients rarely have symptoms or signs of adrenal insufficiency. The underlying biological pathway for secondary involvement of the contralateral adrenal gland by RCC is unknown⁽⁸⁾.

The routine follow-up ultrasound evaluation may therefore miss adrenal lesions with diameters <3 cm. If CT were to be performed on every routine follow-up evaluation in patients after radical nephrectomy for RCC, these metastases could probably be identified only slightly earlier, at a size of 1.5–2 cm⁽⁹⁾. On the other hand, it is difficult to imagine routine annual CT scans conducted for many years after radical nephrectomy performed due to low risk RCC. European Urological Association does not recommend imaging in these circumstances after 5 years of follow-up. We may therefore emphasize the role of widely spread and easily accessible USS that revealed the lesion in our case.

The remote but existing risk of developing contralateral adrenal metastasis (CAM) after primary radical nephrectomy supports the idea of sparing the adrenal gland in suitable patients who undergo radical nephrectomy⁽⁸⁾. In a prospective study, ipsilateral adrenal involvement during radical nephrectomy was reported in 2% of cases. Thus, the need for routine adrenalectomy during radical nephrectomy has been questioned, especially since the risk of an ipsilateral tumour developing after adrenal-sparing nephrectomy is low⁽¹⁰⁾. Sparing the ipsilateral adrenal gland in radical nephrectomy would prevent the risk of adrenal insufficiency if the development of a tumour necessitates removing the contralateral adrenal gland, either at the time of nephrectomy or later⁽⁸⁾.

Adrenalectomy is not indicated in the following situations:

- Pre-operative tumour staging (USS, CT, MRI) shows a normal adrenal gland;
- Intra-operative findings do not give any indication of a nodule within the adrenal gland suspicious of metastatic disease;
- There is no evidence of direct invasion of the adrenal gland by a large upper pole tumour⁽¹¹⁾.

The survival rate of patients with untreated widely metastatic RCC is low, and may differ from that of patients with solitary or limited metastases, in many of whom the removal of the RCC metastasis is associated with prolonged survival. Of patients who undergo nephrectomy

Omówienie

Historia naturalna raka jasnokomórkowego nerki jest trudna do przewidzenia. Zmiany wtórne mogą pojawić się równoległe z guzem pierwotnym, jak i po upływie wielu lat od jego usunięcia^(6,7). Przerzuty RCC do nadnerczy mogą zostać stwierdzone nawet 23 lata po nefrektomii⁽⁷⁾.

Istnieją co najmniej dwa zjawiska tłumaczące późne rozpoznanie zmian wtórnych RCC. Niektóre przerzuty rozwijają się bardzo wolno, szczególnie wtedy, gdy komórki nowotworowe są względnie dojrzałe. W innych przypadkach późne rozpoznanie może wynikać z niedoskonałego programu obserwacji i niewłaściwego wykorzystania badań obrazowych. Przerzuty w nadnerczach mają zazwyczaj przebieg bezobjawowy, zarówno w aspekcie czynnościowym, jak i anatomicznym, a dotknięci nimi chorzy nie doświadczają objawów niedoczynności nadnerczy. Sposób tworzenia przerzutów RCC w przeciwnym nadnerczu nie został dobrze poznany⁽⁸⁾.

Jest możliwe, że zmiany w nadnerczach o średnicy <3 cm nie zostaną wykryte w rutynowym badaniu ultrasonograficznym. U chorych operowanych z powodu RCC tomografia komputerowa ujawnia guz w nadnerczu niewiele wcześniej, jeżeli jego wielkość wynosi od 1,5 do 2 cm⁽⁹⁾. Ponadto trudno sobie wyobrazić rutynowe, coroczne wykonywanie TK przez wiele lat po radykalnej nefrektomii przeprowadzonej w związku z obecnością raka nerkowokomórkowego małego ryzyka. Europejskie Towarzystwo Urologiczne nie zaleca kontynuowania obserwacji po upływie 5 lat od zakończenia leczenia chorych na RCC małego ryzyka. Można zatem podkreślić rolę szeroko rozpowszechnionego i łatwo dostępnego badania USG, które uwidocznilo zmiany w opisywanym przypadku.

Niewielkie, lecz istniejące ryzyko wystąpienia przerzutów do przeciwnego nadnercza po radykalnej nefrektomii wydaje się uzasadniać zachowanie nadnercza po stronie operowanej w wybranej grupie chorych⁽⁸⁾. Wykazano, że zajęcie ipsilateralnego nadnercza u osób poddanych nefrektomii radykalnej z powodu RCC występuje nie częściej niż w 2% przypadków. Odstąpiono od rutynowego wycinania nadnercza podczas nefrektomii radykalnej, szczególnie wtedy, gdy ryzyko zajęcia gruczołu jest bardzo małe⁽¹⁰⁾. Zachowanie nadnercza może zapobiec niedoczynności nadnerczy w przypadku, kiedy rozwój guza wymusi resekcję przeciwnego gruczołu⁽⁸⁾.

Adrenalectomia nie jest wskazana w następujących okolicznościach:

- struktura nadnercza w badaniach obrazowych jest prawidłowa (USG, TK i RM);
- śródoperacyjna ocena nadnercza nie ujawnia nieprawidłowości zmian wtórnych w nadnerczu;
- nie stwierdza się bezpośredniego naciekania nadnercza przez guz umiejscowiony w górnym biegunie nerki⁽¹¹⁾.

Przeżycie chorych na uogólnionego raka nerki przedstawia się bardzo niekorzystnie. Kompletnie wycięcie przerzutów poprawia rokowanie. Prawie 1/3 pacjentów poddanych nefrektomii radykalnej i kompletnej resekcji przerzutów żyje dłużej niż 5 lat. Z tego powodu uważa się, że leczenie

and resection of a solitary or limited metastasis, 30% have prolonged survival, many for >5 years after removing the metastasis. Therefore, aggressive treatment of such lesions is indicated⁽³⁾. The longest disease-free interval after removing a CAM was 12.1 years⁽¹²⁾, and the longest crude survival 14.3 years⁽¹³⁾.

A contralateral adrenal metastasis from RCC is a rare finding with the potential benefit of cure after resection. Care must be taken in preoperative diagnostics, as this metastasis is capable of causing inferior vena cava tumour thrombus via the suprarenal venous route⁽⁵⁾. Interestingly, the ability of venous involvement shown by primary RCC is preserved by the metastatic lesions, though not uniformly. Caution is needed when the preoperative surgical template is planned in such cases.

Conclusions

To the best of our knowledge, we present the second similar entity described in literature so far. Although rarely encountered, late metastases may occur in patients managed due to renal cancer even in low risk disease. Nonetheless, CT repeated on a regular basis in this cohort would hardly be substantiated over the period of 5 years. The role of USS that revealed the lesion in our case should be emphasized. The remote but existing risk of developing contralateral adrenal metastasis after primary radical nephrectomy supports the idea of sparing the ipsilateral adrenal gland in suitable patients who undergo radical nephrectomy. Patients may benefit from the surgical removal of CAMs from RCC.

Conflict of interest

The authors do not report any conflict of interest.

References / Piśmiennictwo

- Kozłowski JM: Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer: contralateral kidney and other sites. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 601–624.
- Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K, Satoh T: Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol* 1982; 127: 1092–1095.
- O’dea MJ, Zincke H, Utz DC, Bernatz PE: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 1978; 120: 540–542.
- Marshall VF, Middleton RG, Holswade GR, Goldsmith EI: Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. *J Urol* 1970; 103: 414–420.
- von Knobloch R, Hegele A, Kälble T, Hofmann R: Management of contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma: possibility of inferior vena cava tumour thrombus. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 109–113.
- O’dea MJ, Zincke H, Utz DC, Bernatz PE: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 1978; 120: 540–542.
- Mesurolle B, Mignon F, Travagli JP, Meingan P, Vanel D: Late presentation of solitary contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 1997; 7: 557–558.
- Lau WK, Zincke H, Lohse CM, Chevillie JC, Weaver AL, Blute ML: Contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma: treatment, outcome and a review. *BJU Int* 2003; 91: 775–779.
- von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, Gröne HJ, Walthers EM, Kälble T: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur Urol* 1999; 36: 303–308.
- Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Blute ML, Zincke H: Prospective analysis of the incidence of ipsilateral adrenal metastasis in localized renal cell carcinoma. *J Urol* 1996; 155: 1844–1846.
- EAU Guidelines.
- Sapienza P, Stipa F, Lucandri G, Baratti L, Delfino M, Mingazzini PL: Renal carcinoma with a solitary synchronous contralateral adrenal metastasis: a case report. *Anticancer Res* 1997; 17: 743–747.
- Elashry OM, Clayman RV, Soble JJ, McDougall EM: Laparoscopic adrenalectomy for solitary metachronous contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157: 1217–1222.

chirurgiczne u wybranych chorych na uogólnionego raka nerki jest uzasadnione⁽³⁾. Najdłuższy okres przeżycia wolnego od choroby po usunięciu przerzutu do przeciwległego nadnercza wyniósł 12,1 roku⁽¹²⁾, natomiast najdłuższy całkowity okres przeżycia – 14,3 roku⁽¹³⁾.

Zmiany wtórne RCC w przeciwległym nadnerczu są rzadkim znaleziskiem. Ich wycięcie może doprowadzić do wyleczenia. Planując leczenie chirurgiczne, należy uwzględnić zachowanie umiejętności tworzenia czopów nowotworowych w układzie żylnym przez przerzuty raka nerki⁽⁵⁾. Co interesujące, zdolność pierwotnego raka nerkowokomórkowego do zajmowania naczyń żylnych zostaje zachowana w przypadku zmian przerzutowych, choć nie w jednakowym stopniu. Konieczne jest bardzo staranne planowanie schematu zabiegu chirurgicznego w tego typu przypadkach.

Wnioski

Niniejsza praca przedstawia historię odległego przerzutu raka nerki do przeciwległego nadnercza z czopem nowotworowym w żyłę nadnerczowej. Pomimo że późne przerzuty spotyka się rzadko, mogą one wystąpić u chorych leczonych z powodu raka nerki, nawet w przypadku choroby obciążonej małym ryzykiem progresji. Niemniej przeprowadzanie regularnego badania TK po upływie 5 lat od przebytej operacji wydaje się nieuzasadnione w tej grupie chorych. Należy natomiast podkreślić rolę badania USG, które pozwoliło na wykrycie zmiany w opisywanym przez nas przypadku. Ryzyko wystąpienia przerzutów w przeciwległym nadnerczu po przebyciu pierwotnej nefrektomii radykalnej jest nieduże, ale uzasadnia zachowanie nadnercza ipsilateralnego podczas tego zabiegu u wybranych pacjentów. Kompletnie wycięcie przerzutów RCC stanowi akceptowalny sposób leczenia chorych na ten nowotwór.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów.