



Wunderlich syndrome pada penderita clear cell renal cell carcinoma

Gede Wira Mahadita^{1*}, Yenny Kandarini¹



DOI : 10.36216/jpd.v4i2.139

Wunderlich's syndromes is a collection of symptoms consisting of pain, palpable mass in the flank region, hematuria associated with spontaneous renal bleeding. Renal cell carcinoma (RCC) is defined as a group of malignancies originating from the epithelium of the renal tubules. Reportedly a man, aged 47 years, with complaints of pain in the waist and upper left abdomen, accompanied by reddish urine since 3 days before being admitted to the hospital, but also experienced one month ago. On physical examination, there was a solid mass in the abdomen accompanied by tenderness. Ultrasound examination of the upper-lower abdomen showed a solid lobulated mass of impression originating from the left kidney. MSCT examination found a mass of the left kidney measuring about 11.2 cm x 16.7 cm x 20.2 cm which caused enhancement of the left renal artery. The patient then underwent a radical nephrectomy, found a left kidney tumor measuring 20 cm which was attached to the diaphragm. The result of the PA histo examination, obtained tumor cells with an increased N / C ratio, polygonal to round oval shape, moderate pleimorphic core, hyperchromatic, prominent core children, wide clear vacuole cytoplasm and partly eosinophilic with the impression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Grade. III. Patient diagnosed as CCRC with *wunderlich syndrome* manifestation. Further management was planned for systemic chemotherapy or radiation treatment, but the patient refused. The patient was discharged on the 20th day of treatment in good condition.

Keywords: Wunderlich's syndromes, renal cell carcinoma, renal mass, clear cell renal cell carcinoma

Wunderlich's syndromes merupakan kumpulan gejala yang terdiri dari nyeri, terabanya masa pada regio flank, hematuria yang berhubungan dengan perdarahan spontan ginjal. *Renal cell carcinoma* (RCC) didefinisikan sebagai kelompok keganasan yang berasal dari epitel tubulus ginjal. Dilaporkan seorang laki-laki, usia 47 tahun, dengan keluhan nyeri pada pinggang dan perut kiri atas, disertai kencing warna kemerahan sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, namun juga dialami satu bulan yang lalu. Pada pemeriksaan fisik didapatkan masa padat pada abdomen ukuran disertai nyeri tekan. Pemeriksaan USG abdomen atas-bawah menunjukkan masa solid lobulated kesan berasal dari ginjal kiri. Pemeriksaan MSCT ditemukan masa ginjal kiri ukuran sekitar 11,2 cm x 16,7 cm x 20,2 cm yang menyebabkan enhancement arteri renalis kiri. Pasien kemudian dilakukan nefrektomi radikal, didapatkan tumor ginjal kiri ukuran 20 cm yang melekat pada diafragma. Kemudian dilakukan hasil pemeriksaan histo PA, didapatkan sel-sel tumor dengan N/C ratio meningkat, bentuk poligonal sampai bulat oval, inti pleimorfik sedang, hiperkromatik, anak inti prominent, sitoplasma luas jernih bervacuola dan sebagian eosinofilik dengan kesan *Clear Cell Renal Cell Carcinoma* (CCRC) *Grade III*. Pasien didiagnosis dengan CCRC dengan manifestasi *wunderlich syndrome*. Penatalaksanaan lebih lanjut direncanakan pengobatan sistemik kemoterapi atau radiasi, namun pasien menolak. Pasien dipulangkan pada perawatan hari ke-20 dengan kondisi keadaan umum baik.

Kata kunci: Wunderlich's syndromes, renal cell carcinoma, massa ginjal, clear cell renal cell carcinoma

¹Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

*Korespondensi:
Gede Wira Mahadita; Departemen/ KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
wira_mahadita@unud.ac.id

Tanggal diterima : 25 Juli 2020
Tanggal Disetujui : 22 September 2020
Tanggal Diterbitkan : 21 Desember 2020

PENDAHULUAN

Wunderlich's syndromes merupakan kumpulan gejala yang terdiri dari nyeri, terabanya masa pada regio flank, hematuria yang berhubungan dengan perdarahan spontan

ginjal. Berdasarkan data meta-analisis oleh Zhang *et al.* (2002) 61,5% perdarahan spontan subkapsuler-perirenal ginjal disebabkan oleh tumor sebagai penyebab paling banyak (31,5% ganas dan 29,7% jinak), 17% karena gangguan vaskuler, 2,4% infeksi dan 6,7%-nya idiopatik.¹



Renal cell carcinoma (RCC) didefinisikan sebagai kelompok keganasan yang berasal dari epitel tubulus ginjal.² Prevalensi RCC untuk semua keganasan pada orang dewasa sekitar 2-3% dan 90% kasus keganasan pada ginjal merupakan RCC (2,3). Diseluruh dunia insiden RCC sekitar 209.000 kasus baru pertahun dengan angka kematian mencapai 102.000 pertahun.³

World health organization (WHO) mengklasifikasikan RCC menjadi beberapa jenis seperti *clear cell renal cell carcinoma* (CCRCC), *multilocular clear renal cell carcinoma*, *papillary renal cell carcinoma* dan jenis lainnya yang dikelompokkan berdasarkan histologi-patologi anatomi (PA).² CCRCC adalah tumor korteks ginjal yang ditandai dengan sitoplasma jernih dan alveolar padat yang diselingi dengan vaskularisasi yang kompleks dan bercabang-cabang.² Istilah *clear cell* diberikan karena tingginya kandungan lipid yang hilang pada saat penyediaan preparat PA sehingga meninggalkan sitoplasma yang jernih.⁴

Insiden CCRCC meningkat secara drastis di Eropa dan Amerika Serikat, namun jarang dijumpai di Asia dan Afrika. Peningkatan insiden ini tidak lepas dengan semakin berkembangnya modalitas pencitraan yang dapat mendeteksi keganasan ini secara insidental, khususnya tumor yang masih berukuran kecil dan asimtomatis. Rata-rata usia saat didiagnosis CCRCC sekitar 60-64 tahun, namun CCRCC sporadik ditemukan pada usia 40 tahun dan sangat jarang dilaporkan pada usia muda antara 14-18 tahun tanpa adanya faktor genetik.⁵

Merokok merupakan faktor risiko utama RCC pada laki-laki. Risiko relatif (RR) sekitar 2-3 pada perokok aktif atau pasif.⁶ Paparan terhadap bahan karsinogenik arsen juga meningkatkan insiden RCC sebesar 39%.⁷ Obesitas berkontribusi terhadap 30% kasus di Eropa dan lebih dari 40% di Amerika Serikat dan Kanada.^{8,9} Disamping itu hipertensi juga dianggap sebagai faktor risiko yang cukup bermakna dengan insiden RR sebesar 1,3-2%.¹⁰ Faktor protektif yang berhubungan dengan kebiasaan hidup adalah kebiasaan mengkonsumsi sayur dan buah-buahan.¹¹ Kelainan genetik JUGA memainkan peranan yang sangat penting terhadap kejadian CCRCC.¹² Penyakit *von Hippel-Lindau* (VHL) yang mengakibatkan mutasi pada kromosom 3p25 merupakan faktor keturunan yang paling sering menyebabkan CCRCC.¹³

Berikut akan dipaparkan kasus CCRCC dengan manifestasi *wunderlich syndrome*. *Wunderlich syndrome* merupakan manifestasi klasik RCC yang sangat jarang dijumpai dewasa ini (<10%), serta CCRCC memiliki prognosis paling buruk jika dibandingkan keganasan lain pada RCC.¹³

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki, usia 47 tahun, suku Bali datang dengan keluhan utama nyeri pada pinggang dan perut kiri

atas. Pasien mengeluh nyeri pada pinggang kiri dan perut kiri atas sejak bulan sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Nyeri dirasakan terus menerus, mendadak memberat sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Sensasi nyeri seperti berat, eneg dan sejak 3 hari yang lalu makin berat dan seperti ditusuk. Nyeri dirasakan terus menerus tanpa ada faktor yang memperberat dan memperingan. Pasien juga mengeluh timbul benjolan pada perut kiri atas sejak 3 bulan SMRS dan makin membesar perlahan-lahan. Benjolan awalnya tidak begitu besar, namun sejak 1 minggu yang lalu benjolan dirasakan sebesar telur angsa dan padat. Pada awal timbul benjolan tidak nyeri, nyeri pada benjolan dan sekitarnya mulai dirasakan 1 bulan SMRS dan memberat sejak 3 hari SMRS.

Pasien juga mengeluh kencing warna kemerahan 3 hari SMRS saat bangun pagi, namun saat ini kencing warna kemerahan sudah mulai berkurang. Keluhan kencing warna kemerahan juga pernah dialami penderita 1 bulan yang lalu, namun sembuh dengan sendirinya. Pasien mengatakan berat badannya terus menurun sejak 3 bulan yang lalu. Dalam waktu 3 bulan berat badannya turun ± 25 kg. Pasien juga mengeluh lemas yang dirasakan terus menerus sejak 3 bulan SMRS, padahal makan dan minum pasien biasa. Pasien juga mengeluhkan kedua kakinya bengkak sejak 1 minggu yang lalu.

Pasien didiagnosis menderita diabetes sejak 6 bulan yang lalu dan mendapat pengobatan metformin 2x500 mg. Riwayat menderita batu ginjal, penyakit hipertensi, serta gangguan pada hati disangkal penderita.

Pasien awalnya diduga mengalami kelainan keganasan hati dan kelainan darah, namun pemeriksaan fungsi hati dan penanda infeksi virus hepatitis dalam batas normal. Pasien juga sempat didiagnosis mengalami infeksi saluran kencing dan kemungkinan terdapat masa pada ginjal kanan.

Pasien adalah pekerja kerajinan perak, tidak merokok dan minum-minuman beralkohol. Dalam keseharian lebih sering mengkonsumsi makanan daging babi dan lemak yang digoreng, konsumsi buah dan sayur sangat jarang. Riwayat sakit ginjal, tumor ginjal serta hipertensi dalam keluarga disangkal penderita.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesan sakit berat, kesadaran GCS E4V5M6, tekanan darah 120/70 mmHg, denyut nadi 84x/menit (reguler, kuat angkat), pernapasan 20 kali/menit, suhu axilla 36,8^o celcius, VAS = 5, tinggi badan 165 cm, berat badan 50 kg (BMI=18,3) (*underweight*). Pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva pucat (kesan anemis), pada leher tampak pembesaran kelenjar getah bening regio coli sinistra (S), ukuran $\pm 1 \times 1$ cm, terfiksir, tanpa nyeri tekan. Pada pemeriksaan fisik abdomen teraba masa padat, terfiksir, ukuran $\pm 15 \times 10$ cm, disertai nyeri tekan. Ekstremitas hangat, dengan edema.



Gambar 1. Foto polos abdomen



Gambar 2. USG abdomen atas-bawah, didapatkan masa lobulated kesan berasal dari ginjal kiri

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan WBC $13,26 \times 10^3/\mu\text{L}$, HGB 5,9 g/dl, MCV 72,9 fL, MCH 22,4 pg, HCT 19,3%, PLT 370,2 K/ μL , limfosit $2,26 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2,6%), neutrofil $75,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (93,8%). Pemeriksaan kimia darah didapatkan SGOT 16,16 U/L, SGPT 10,98 U/L, BUN 11,38 mg/dl, SC 0,59 mg/dl (CrCl=109,46 ml/mnt) dan Glukosa Darah Sewaktu 148,1 mg/dL. Foto BOF yang dibawa penderita didapatkan *ground glass appearance* pada kuadran kiri atas (**Gambar 1**). Pemeriksaan USG abdomen atas-bawah (**gambar 2**) didapatkan masa solid lobulated kesan berasal dari ginjal kiri, splenomegali, nephritis kanan dan ascites.

Saat MRS penderita didiagnosis dengan suspek tumor ginjal sinistra (S), anemia berat hipokromik-mikrositer *et causa* (ec) anemia on chronic disease (ACD) dd/ anemia defisiensi besi (ADB), hipoalbuminemia ec inflamasi kronik. Pasien direncanakan pemeriksaan *multi slice CT Scan* (MSCT) abdomen + kontras, serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC), dan ferritin. Untuk penatalaksanaan selanjutnya pasien dikonsulkan ke bagian urologi setelah ada pemeriksaan MSCT.

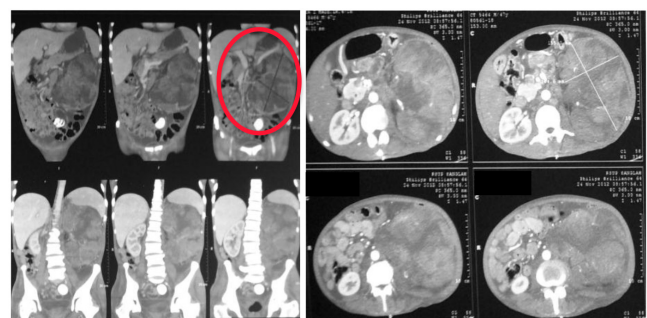
Dari pemeriksaan laboratorium 1 hari setelah perawatan didapatkan Fe 418, TIBC 130,9 dan ferritin >1200,00 ng/ml. Dari hasil pemeriksaan ini anemia pada pasien bisa dijelaskan sebagai ACD dengan tidak menyingkirkan kemungkinan perdarahan yang memberikan kontribusi terhadap kejadian anemia berat pada pasien.

Perawatan hari ke-5 dilakukan pemeriksaan MSCT ditemukan masa ginjal kiri ukuran sekitar 11,2x16,7x20,2 cm yang menyebabkan *enhancement* arteri renalis kiri disertai pembesaran kelenjar disekitar hilus ginjal kiri (staging =T3N1Mx), dan cairan bebas di rongga abdomen (**Gambar 3**). Setelah dilakukan evaluasi, pasien direncanakan untuk dilakukan *CT angiography*, karena kendala biaya pemeriksaan *imaging* ini tidak bisa dilakukan.

Pemeriksaan FNAB regio coli sinistra (S) didapatkan hapusan hiperseluler, terdiri dari sebaran dan kelompok sel-sel epitel ganas dengan sitoplasma luas bervakuola, inti eksentrik ke tepi, pleomorfik sedang-berat, membran inti ireguler, kromatin kasar anak inti sebagian prominen. Latar sediaan berupa eritrosit dan limfosit, dan disimpulkan metastase suatu karsinoma, primer berasal dari ginjal dapat dipertimbangkan.

Perawatan hari ke-7 direncanakan untuk dilakukan nefrektomi radikal *urgent* oleh urologi dengan diagnosis pra-bedah tumor ginjal kiri susp grawitz tumor (T3NxM1), dengan adanya metastase jauh pada kelenjar getah bening coli kiri.

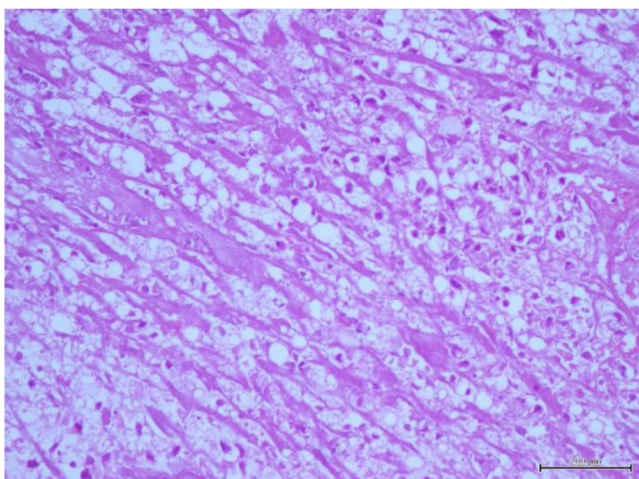
Pada saat dilakukan nefrektomi radikal (perawatan hari ke-15) didapatkan tumor ginjal kiri ukuran 20 cm (**Gambar 4**) yang melekat pada diafragma dengan perdarahan pada area perirenal pole atas ginjal kiri dengan volume 500



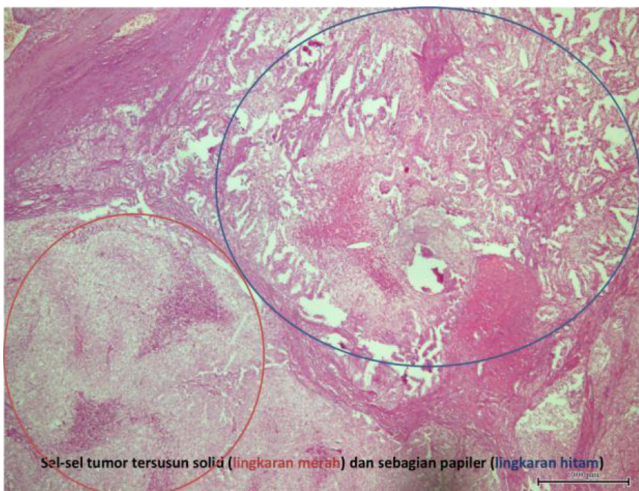
Gambar 3. CT-Scan abdomen



Gambar 4. Makroskopis ginjal kiri (nefrektomi)



Gambar 5. Mikroskopis dari sel-sel tumor



Gambar 6. Sel-sel tumor tersusun solid (lingkaran merah) dan sebagian papiler (lingkaran biru)

cc. Diagnosis pasca pembedahan adalah tumor ginjal kiri susp grawitz tumor (T4N2M1). Hasil nefrektomi dikirim ke bagian patologi anatomi (PA).

Hasil histo-PA didapatkan sel tumor dengan N/C rasio meningkat, bentuk poligonal sampai bulat oval, inti pleomorfik sedang hiperkromatik, anak inti prominent, sitoplasma luas jernih sebagian eosinofilik. Tampak sel-sel tersebut sebagian besar tersusun solid, sebagian papiler. Tampak pula sel-sel tumor yang menginfiltrasi perirenal fat dan menembus fascia gerota (Gambar 5, Gambar 6, dan Gambar 7). Tampak juga sel-sel tumor infiltratif sampai ke lapisan muskularis jaringan pyelum (Gambar 8). Dari sediaan ureter tampak mukosa mengalami destruksi, tampak sel-sel tumor di sekitar lumen ureter. Dari histo-PA didapatkan kesimpulan *Clear Cell Renal Cell Carcinoma Grade III*, pT4 pNx pMx dengan batas reseksi ureter mengandung sel ganas.

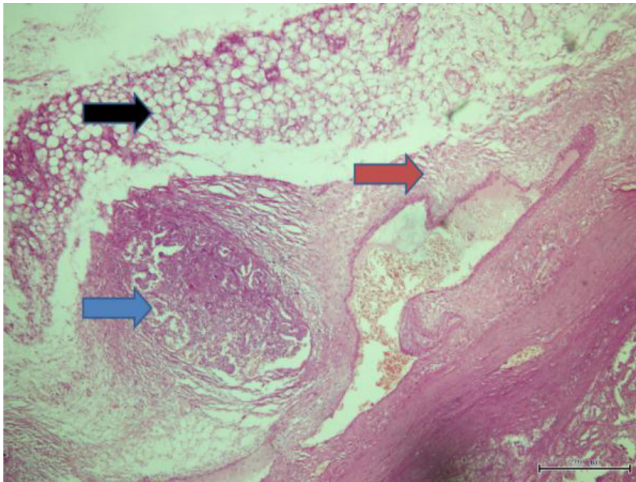
Penatalaksanaan lebih lanjut direncanakan pengobatan sistemik kemoterapi atau radiasi, namun pasien menolak. Pasien dipulangkan pada perawatan hari ke-20 dengan kondisi baik. Pasien masih tetap hidup sampai sekarang (5 bulan setelah dipulangkan dari RS) dengan status performa dan KU baik, penderita masih mampu menjalani aktivitas sehari-hari secara mandiri (*karnofsky* = 80 dan *ECOG Score* = 1).

PEMBAHASAN

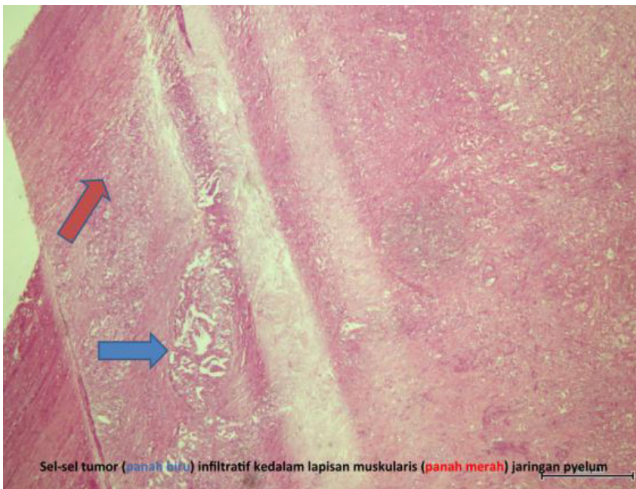
Wunderlich syndrome yang terdiri dari gejala berupa nyeri dan terabanya masa pada regio flank, serta hematuria sebagai manifestasi RCC sangat jarang dijumpai.¹⁴ Di *Massachusetts General Hospital* dari 329 kasus hanya 1 pasien dengan manifestasi *wunderlich syndrome*.¹⁵ Daskalopoulos *et al.* (2004) hanya menemukan 13 kasus perdarahan perirenal spontan dalam 10 tahun.¹⁶ Meta-analisis oleh Zhang tahun 2002 menunjukkan jika perdarahan spontan perirenal dan subkapsuler ginjal sebagian besar disebabkan oleh tumor (31.5% ganas dan 29.7% jinak) khususnya RCC.¹

CCRCC paling bersifat simtomatis jika dibandingkan dengan varian histologis tumor yang lainnya. Gejala umum yang didapatkan berdasarkan penelitian Lee *et al.* (2002) adalah: anemia (52% kasus), disfungsi hepatic (32%), gros hematuria (24%), penurunan berat badan (23%), hipoalbuminemia (20%), nyeri pada regio flank (20%), lemas (19%), hiperkalsemia (13%) dan anoreksia (11%). Di lain pihak gejala yang jarang didapatkan (<10%) terdiri dari trombositosis, keringat malam, demam, masa pada regio flank atau abdomen, hipertensi, eritrositosis dan menggigil.¹⁴

Pada pasien didapatkan gejala-gejala berupa nyeri pada regio flank, masa pada regio abdomen kiri atas, dan gros hematuria (gambaran khas *wunderlich syndrome*) yang disertai penurunan berat badan, anemia, lemas, dan hipoalbuminemia. Semua gambaran klinis ini sangat sesuai dengan RCC.



Gambar 7. Sel-sel tumor (panah biru) menginfiltrasi perirenal fat (panah hitam) dan menembus fascia gerota (panah merah)



Gambar 8. Sel-sel tumor (panah biru) infiltratif kedalam lapisan muskularis (panah merah) jaringan pyelum

Wunderlich syndrome yang didasari oleh perdarahan spontan ginjal akibat rupturnya tumor terjadi pada kasus ini. Didapatkan perdarahan pada perirenal pole atas ginjal sampai menutupi lapangan operasi. Data subjektif yang mendukung adalah adanya riwayat MRS dengan keluhan lemas sampai harus diobservasi di IRD karena syok hipovolemik dengan anemia berat. Dari CT scan awal yang dilakukan mendapatkan adanya cairan bebas yang tidak begitu jelas menunjukkan tanda perdarahan. Sensitivitas CT yang dilakukan pada tahap awal terjadinya perdarahan sensitivitasnya hanya 0,57, bisa dikatakan perannya sangat parsial.¹⁵

Mekanisme ruptur tumor dan perdarahan spontan pada area perirenal dan subkapsuler bisa dijelaskan melalui pendekatan 3 hipotesis. Hipotesis Polkey dan Vynalek

menjelaskan jika ruptur parenkim diakibatkan oleh peningkatan akut tekanan vena ginjal.¹⁷ Hipotesis yang lain menjelaskan jika tekanan dalam tumor meningkat saat cabang dari vena renalis di blok oleh invasi tumor, sehingga sumbatan atau kongesti dalam tumor meningkat secara cepat. Perdarahan, ruptur terjadi saat adanya sumbatan total dalam vena renalis tersebut.¹⁸ Di lain pihak juga dijelaskan jika pertumbuhan tumor sendiri dapat mengakibatkan nekrosis, ruptur dan perdarahan spontan. Tumor ginjal juga memiliki banyak pembuluh darah berdinding tebal, dengan vena *tortuous* tanpa jaringan elastis sehingga sangat mudah untuk mengalami ruptur.¹⁹

Beberapa faktor risiko didapat yang terutama berhubungan dengan RCC seperti merokok, obesitas tidak didapatkan pada pasien ini. Beberapa faktor risiko lain yang juga dianggap berkontribusi terhadap kejadian RCC seperti diabetes dan kebiasaan mengkonsumsi makanan tinggi lemak didapatkan pada pasien ini. Habib *et al.* (2012) melalui studi analisis retrospektif terhadap 473 pasien yang menjalani nefrektomi karena RCC mendapatkan tingginya proporsi diabetes (mencapai 25,4%).²⁰

Pada pasien tidak didapatkan adanya riwayat tumor ginjal pada keluarga (ayah, ibu/*first degree relative*) sehingga secara garis besar jenis RCC pada pasien ini berdasarkan ada tidaknya faktor yang diturunkan diklasifikasikan sebagai RCC tipe sporadik.²¹ Dalam kondisi ini kerangka teori patofisiologi bisa dijelaskan melalui peran *hypoxia inducible factor α* (HIF- α), *transformation growth factor α* dan b (TGF α dan b), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor B chain* (PDGF-B) dan peran dari protein *von Hippel Lindau* (VHL) terhadap terjadinya RCC.²²

Beberapa studi menunjukkan jika VHL mampu berperan sebagai tumor supresor gen terhadap RCC, dimana VHL terbukti dapat menghambat pertumbuhan sel kanker saat dipaparkan pada kultur RCC.^{23,34} Pada kondisi normal, HIF- α dihambat oleh protein VHL. VHL bersama dengan protein longin C dan B akan berikatan dengan protein *cul2* yang berfungsi mengikat faktor transkripsi HIF1a dan 2a.²⁵ Pada tahapan lebih lanjut VHL akan merangsang ubiquitasi dan destruksi HIF- α .^{26,27}

Apabila suatu sel mengalami defisiensi VHL maka akan terjadi overekspresi HIF- α . Sel-sel yang mengalami defisiensi VHL seolah-olah berperilaku seperti pada kondisi hipoksia meskipun sebenarnya dalam kondisi normoksia. Faktor transkripsi HIF- α menyebabkan ekspresi berlebih dari protein yang secara normal diinduksi oleh hipoksia, seperti TGF α dan b, serta PDGF-B. Protein-protein ini akan merangsang sel-sel pembuluh darah disekitarnya sehingga terjadi proses angiogenesis. Hal ini akan menciptakan lingkungan yang mensuplai cukup nutrisi dan oksigen bagi sel-sel tumor (CCRCC) untuk terus tumbuh. Di lain pihak TGF- α bekerja



secara autokrin pada sel tumor melalui pensinyalan reseptor *epidermal growth factor*, yang merangsang sel tumor itu sendiri untuk terus berproliferasi.

Penatalaksanaan kasus dengan *wunderlich syndrome* pada tahap awal difokuskan untuk menangani keadaan yang mengancam nyawa dalam hal ini kondisi perdarahan yang terjadi. Inti dari penatalaksanaan *wunderlich syndrome* secara keseluruhan terdiri dari resusitasi, embolisasi, dan nefrektomi.²⁸ Bila pasien dalam kondisi tidak stabil atau tidak memungkinkan untuk dilakukan nefrektomi karena banyaknya perlekatan (*adhesi*) embolisasi dengan radiologi intervensi lebih dipilih dibandingkan nefrektomi setelah dilakukan resusitasi. Namun, untuk kondisi pasien stabil langsung dilakukan penanganan yang lebih definitif dengan nefrektomi.²⁹ Disamping itu, nefrektomi radikal juga dipilih untuk kasus-kasus dengan penyebab dasar tumor ganas (malignan) yang penegakan diagnosis pra-bedah cukup dengan *CT Scan*.³⁰

Pada kasus ini, etiologi dasarnya adalah CCRCC (T4N2M1) dan dilakukan nefrektomi radikal. Dari observasi terakhir (5 bulan setelah operasi) pasien masih hidup, dan mampu beraktivitas secara mandiri (karnofsky=80 dan ECOG Score=1). Meskipun tatalaksana pembedahan dalam kasus RCC metastase (mRCC) hanya bersifat kuratif jika pembedahan mampu mengeksisi semua deposit tumor, menurut *European Association of Urology (EAU) guideline* dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline* nefrektomi radikal tetap memiliki peran yang sangat penting.^{31,32} Uji klinik fase III oleh Mickishch *et al.* (2001) jika nefrektomi radikal sebelum terapi sistemik (imunoterapi berbasis interferon) berperan dalam menghambat perkembangan tumor dan memperbaiki survival pasien dengan mRCC yang memiliki status performa yang baik.³³

Nefrektomi radikal pada kasus mRCC disebut dengan nefrektomi sitoreduksi atau *debulking nephrectomy*.³⁴ Mekanisme pasti yang menjelaskan peran sitoreduksi seperti pada penelitian diatas belum ditemukan. Namun beberapa hipotesis menjelaskan jika nefrektomi sitoreduksi akan menghilangkan tumor primer yang berperan sebagai sumber sumber *tumor-promoting growth factor* atau sitokin immunosupresif.³⁵ Sitoreduksi nefrektomi hanya bisa dikerjakan pada kasus dengan status performa optimal, proporsi substansial dari beban total tumor (>75%) pada ginjal yang terlibat, dan tidak ada metastase ke sistem saraf pusat dan hati.³⁴ Faktor lain yang menjadi pertimbangan untuk dilakukannya nefrektomi sitoreduksi adalah potensi morbiditas yang diakibatkan oleh tumor itu sendiri seperti tumor yang lokasinya dekat dengan struktur vital, *enhancement* dari hilus ginjal dan adanya faktor-faktor lain yang memperberat.

RINGKASAN

Telah dilaporkan sebuah kasus *Clear Cell Renal Cell Carcinoma* (CCRCC) (T4N2M1) dengan *wunderlich syndrome* pada laki-laki usia 47 tahun. Manifestasi gejala ini pada CCRCC sangat jarang dijumpai. Diagnosis ditegakkan dari anamnesis yang detail, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dari hasil CT-Scan didapatkan masa ginjal kiri ukuran 11,2x16,7x20,2 cm yang menyebabkan *enhancement* arteri renalis kiri disertai pembesaran kelenjar disekitar hilus ginjal kiri (T3N1Mx). Dari analisa patologi anatomi dikonfirmasi dengan diagnosis CCRCC Grade III. Pasien ini mendapat tatalaksana pembedahan berupa nefrektomi radikal atau nefrektomi sitoreduksi pada kasus mCCRCC.

DAFTAR PUSTAKA

- Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol.* 2002;167:1593-6.
- Delanhurt B, and Eble JN. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med.* 2005;25(2):231-46.
- Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russel MW, and Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:193-205.
- Renshaw AA. Subclassification of renal cell neoplasma: an update for the practising pathologist. *Histopathology.* 2002;41:283-300
- Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, dkk. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicentre experience. *J Clin oncol.* 2005; 23(12):2763-71.
- Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, dkk. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer.* 2005;114:101-08.
- John N. Eble GS, Jonathan IE, dkk. 2002. WHO. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France, IARC Press.
- Van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemey LA, dkk. Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1159-67.
- McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* Oct 2006;33(5):527-33
- Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol.* 2008;78:23-81.
- Van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemey LA, dkk. Vegetable and fruit consumption and risk of renal cell carcinoma: Result from Netherland Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2005;117:648-54.
- Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdotir V, dkk. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5):612-24.
- Maher ER. Von Hippel-Lindau diseases. *Curr Mol Med.* 2004;4(8):833-42
- Lee CT, Katz J, Fearn PA, dkk. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002;7(4):135-40
- Yi-Hong Cheng. Spontaneous renal hemorrhage: An unusual presentation of renal cell carcinoma. *J Urol ROC.* 2002;13:72-5.
- Daskalopoulos G, Karyotis I, Heretis I, dkk. Spontaneous perirenal hemorrhage: A 10-years experience at aour institution. *International Urology and Nephrology.* 2004;36:15-19.
- Polkey HJ, Vynalek WJ. Spontaneous non-traumatic perirenal and renal hematomas: an experimental and clinical study. *Arch Surg.* 1933: 26:196-202.
- Nativ O, Lindner A, Goldwasser B, dkk. Spontaneous rupture of renal angiomyolipoma. Report of three cases. *Eur urol.* 1984;10(5):345-46.



19. Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, dkk. Imaging of angiomyolipomas. *Semin Ultrasound CT MR* 1997;100-14.
20. Habib SL, Prihoda TJ, Luna M, dkk. Diabetes and risk of renal cell carcinoma. *Journal of Cancer* 2012;3:42-48.
21. Khoo SK, Kahnoski K, Sugimura J. Inactivation of BHD in sporadic renal cell tumor. *Cancer Res* 2003;63:4538-7.
22. Da Silva NE, Gentle, D, Hesson IB, dkk. Analysis of Birth-Hogg-Dube (BHD) tumor suppressor gene in sporadic renal cell carcinoma. *J Med Genet.* 2003;40:820-4.
23. Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, dkk. Tumor suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med.* 1995;93:10595-9.
24. Chen F, Kishida T, Duh FM, dkk. Suppression of growth of renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Res.* 1995;55:4804-7.
25. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, dkk. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factor for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399:271-5.
26. Ohh M, Park CW, Ivan M, dkk. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol.* 2000;275:25733-44.
27. Tanimoto K, Makiyono, Pereira T, dkk. Mechanism of regulation of the hypoxia-inducible factor-1 alpha by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *EMBJO.* 2000;19:4298-309.
28. Oon S, Murphy M, Conolly SS. Wudelich syndrome as the first manifestation of Renal Cell Carcinoma. *Urol J.* 2012;7:129-32.
29. Hashimoto T, Yamamoto S, Togo, dkk. Spontaneous rupture of renal cell carcinoma: a case report. *Hinyokika Kiyo.* 2007;53:49-52.
30. Nakai M, Nakamura N. A case report of spontaneous rupture of renal cell carcinoma difficult to be distinguished from angiomyolipoma. *Hinyokika kiyo.* 2003;49:99-101.
31. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, dkk. Guideline on renal cell carcinoma. *European association of urology.* 2010:5-44.
32. Motzer RJ, Agarwal Na, Bhayani S, dkk. NCCN Guideline Version 2.2012 Panel Members Kidney Cancer. *National Comprehensive Cancer Network.* 2012: KID1-MS12.
33. Mickisch GH, Garin A, de Prijck L. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. *The Lancet.* 358(9286), 966-70.
34. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet.* 2009;373(9669):1119-32.
35. Rini BI, Campbell CS. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol.* 2007;177:1978-84.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
International License.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)