

O. Hes¹, M. Michal¹, M. Hora², P. Mukenšabl¹, M. Šulc³, M. Zámečník⁴, R. Čuřík⁵, V. Hořava⁶, P. Mičulka⁷, A. Švec⁸, M. Pavlovský⁹

¹Oddělení speciální diagnostiky ŠPAÚ, FN Plzeň, prof. MUDr. F. Fakan, CSc.

²Oddělení urologie, FN Plzeň, doc. MUDr. Z. Ůda, CSc.

³Oddělení patologie, NsP Chomutov, primář. M. Šulc

⁴Katedra patologie, SPAM, Bratislava, doc. MUDr. D. Daniš, CSc.

⁵Ústav patologie, FNŠP Ostrava-Poruba, MUDr. R. Čuřík

⁶Oddělení patologie, Nemocnice Frýdek Místek, primář. MUDr. V. Hořava

⁷Oddělení patologie, NsP Vsetín, primář. MUDr. P. Mičulka

⁸Oddělení patologie, FN Královské Vinohrady a 3. LF UK v Praze, Praha, doc. MUDr. V. Rychterová, CSc.

⁹Oddělení patologie, NsP Most, primář. MUDr. M. Pavlovský

SMÍŠENÉ EPITELIÁLNÍ A STROMÁLNÍ NÁDORY LEDVIN

KLÍČOVÁ SLOVA

Ledvina,
Smíšené epiteliální a stromální
nádory ledvin
Ovariální stroma
Cystický nefrom

SOUHRN

Popisujeme 14 případů nádorů ledvin, které byly vybrány mezi 4 500 nádory ledvin v Registru nádorů ŠPAÚ. Všechny tumory tvořily epiteliální a stromální komponentu cystického a solidního vzhledu. V sestavě pacientů bylo 11 žen, u 3 pacientů se nám nepodařilo získat údaje o pohlaví. Věk se pohyboval v rozmezí 16 - 75 let (průměr 55,5 roku). Všechny nádory byly benigní a odpovídaly nově popsané jednotce „smíšených epitelových a stromálních nádorů ledvin“. Dispenzarizace pacientů s těmito nádory je plně dostačující a není třeba žádná další terapie, jelikož maligní transformace těchto nádorů je extrémně vzácná.

KEY WORDS

Kidney
Mixed epithelial and stromal tumors
of the kidney
Ovarian stroma
Cystic nephroma

SUMMARY

MIXED EPITHELIAL AND STROMAL TUMORS OF THE KIDNEY

We describe 14 patients with distinctive tumor of the kidney retrieved from 4500 kidney tumors in our Tumor Registry SPAU. All cases were characterized by a composition of epithelial and stromal elements, which formed cystic and solid growth pattern. Eleven patients were females and in 3 patients the sex was unknown. Age range was 16-75 years (mean 55,5 years). All cases belong to the newly defined entity „mixed epithelial and stromal tumors of the kidney“. A regular check-up of the patients with these tumors is a sufficient management of the patients and no additional adjunctive therapy is considered to be necessary, because malignant transformation of these tumors is an extremely rare event.

ÚVOD

Smišené epiteliální a stromální nádory ledvin (SESNL) nepatří mezi časté nálezy. Jedná se o zdánlivě heterogenní skupinu nádorů, které byly v minulosti popisovány pod nejrůznějšími názvy [1, 2, 3, 4] jako například mezoblastický nefrom dospělých [5], cystický hamartom pánevičky ledvinové [6, 7], cystický nefrom dospělého věku [8], solidní a cystické bifazické nádory ledvin [9, 10], leiomyomatózní hamartom [11] a multilokulární renální cysta s müllerianským stromatem [12]. Koncepce smíšených epiteliálních a stromálních nádorů ledvin zahrnující všechny tyto tumory do společné nozologické jednotky byla nejprve navržena Michalem a kol. [2, 3], a poté potvrzena Adsayem a kol. [4]. Vzhled a biologické vlastnosti těchto nádorů svědčí o tom, že se jedná o svébytnou a charakteristickou jednotku.

Předkládáme naše zkušenosti s těmito nádory, které jsme vyhledali v sestavě asi 4 500 nádorů ledvin v našem registru za posledních 35 let.

MATERIÁL A METODY

Ze sestavy více jak 4 500 nádorů ledvin v našem registru, které zahrnují případy archivní, rutinní i konzultační, jsme vybrali celkem 14 případů.

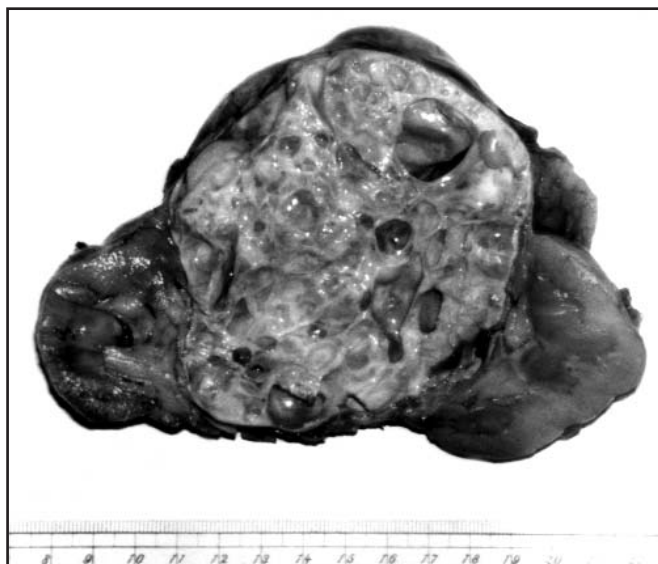
Histologický materiál byl zpracován rutinní technikou parafinových řezů, které byly barveny hematoxylinem-eosinem. Nebylo prováděno žádné dodatečné vyšetření histochemickými či imuno-histochemickými metodami.

VÝSLEDKY

Sestavu pacientů tvořilo 11 žen a 3 pacienti, u nichž nebylo známo pohlaví. Věk se pohyboval v rozmezí 16 - 75 let (průměr 55,5 roku). Jedna žena (případ 5) zemřela na srdeční arytmiu při obstrukční kardiomyopatii a sekundární renální insuficienci. Nádor ledviny byl vedlejším sekčním nálezem. Velikost nádorů kolísala mezi 0,5 - 14 cm (průměr 7,4 cm). V jednom případě (případ 9) se nádor vyklenoval do ledvinové pánevičky.

Základní klinické údaje jsou shrnuty v tab. 1. Tumory byly v převážné většině případů multicystické, na řezu bělavé až bílorůžové (obr. 1).

Ve všech nádorech docházelo alespoň fokálně k cystické přeměně. Tubuly a cysty byly lemovány oploštělým až cvočkovitým epitelem, v některých cystách epiteliální výstelka zcela chyběla. Stromální část nádorů byla složena jednak z různě modifikované, fibrózní, málo buněčné tkáně s přechody až do celulárního stromatu, které se podobalo stromatu ovariálnímu (obr. 2 a 3). Epitelová tkáň měla vzhled tubulů, jejichž rozměry se pohybovaly od mikroskopické velikosti se špatně zřetelnou luminizací (obr. 4) přes tubuly s epitelem cvočkovitého vzhledu až po cystické útvary, vystlané stejným epitelem (obr. 5). Stromální i epiteliální komponenta měla zcela benigní charakter.



Obr. 1. Makroskopický pohled na „cystický nefrom“ centrální části ledviny.

DISKUSE

Od prvního popisu této jednotky v roce 1892 se vedly diskuse o biologické povaze cystického nefromu [13]. V roce 1989 jej Joshi popsal jako dobře diferencovanou cystickou formu nefroblastomu [14]. Donedávna byl považován za nádor nejasné histogeneze vykazující jak epiteliální, tak stromální mezenchymální komponentu [15]. Zcela oprávněný je názor Ebleho a Bonsiba, kteří navrhli, že cystický nefrom není jedna jednotka, ale dvě jednotky, jedna se vyskytuje v dospělosti a jedna v dětství. Obě tyto jednotky se od sebe nápadně liší [8]. Cystický nefrom dospělého věku se nachází

Tab. 1.

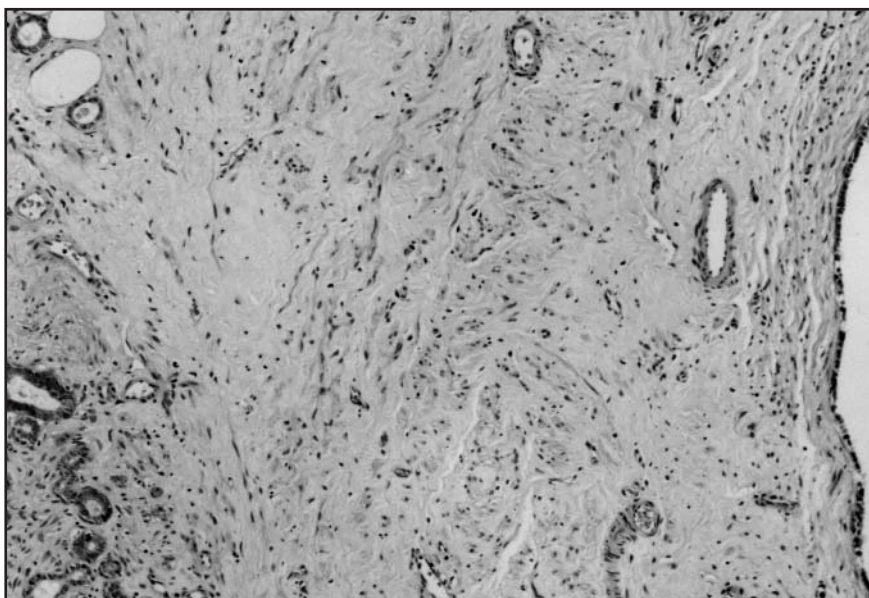
Případ č.	Pohlaví, věk	Velikost	Původní diagnóza	Follow-up
1	Ž/64	9x6x5 cm	CN	2 roky BZN
2	Ž/47	6x6x7 cm	CN	2 roky BZN
3	Ž/16	NZ	CN	2 roky BZN
4	Ž/66	0,5x0,5x0,5 cm	CN	VNP
5	Ž/65	5x6x5 cm	CN	4 roky BZN
6	Ž/75	8x8x7 cm	CN	6 let BZN
7	Ž/67	5x5x5 cm	CN	4 roky BZN
8	Ž/66	7,5x7x7,5 cm	CN	4 roky BZN
9	Ž/41	14x12x7 cm	SFT	NZ
10	Ž/?	NZ	MND	NZ
11	NZ	NZ	SESNL	NZ
12	NZ	NZ	SESNL	NZ
13	NZ	NZ	SESNL	NZ
14	Ž/48	10x10x9 cm	BSESNL	NZ

Zkratky:

Ž = žena, M = muž, CN = cystický nefrom, SFT = solitární fibrózní tumor, MND = mezoblastický nefrom dospělých, SESNL = smíšený epiteliální a stromální nádor ledviny, BSESNL = benigní smíšený epiteliální a stromální nádor ledviny, NZ = není známo, BZN = bez známek nádoru, VNP = vedlejší nález při pitvě



Obr. 2. Stroma sept „cystického nefromu“ je tvořeno buněčně chudou fibrózní tkání. Hematoxylin-eosin (200 x).



Obr. 3. Smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny s převažující mezenchymální komponentou. Hematoxylin-eosin (200 x).

8krát častěji u žen než u mužů, zatímco cystický nefrom dětského věku se nachází častěji u chlapců než u dívek [16]. Cystický nefrom dětského věku tvoří kontinuální spektrum s cystickým, částečně diferencovaným nefroblastomem. Cystický nefrom dospělého věku téměř vždy vzniká u pacientů po 30. roce života, zatímco cystický, částečně diferencovaný nefroblastom se téměř bez výjimek nachází u dětí mladších 2 let. Vlákná příčně pruhované svaloviny se běžně nacházejí u cystického, částečně diferencovaného nefroblastomu, ale nikdy se nenacházejí u cystického nefromu dospělých. Kdyby cystický nefrom dospělých stejně jako dětský cystický nefrom skutečně představoval terminálně diferencovanou variantu cystického, částečně diferencovaného nefroblastomu, bylo by nemožné, aby tato vlákná příčně pruhované svaloviny vymizela společně s nezralými elementy. Nasnadě je tudíž vysvětlení, že cystický nefrom dospělých je jiný tumor než cystický

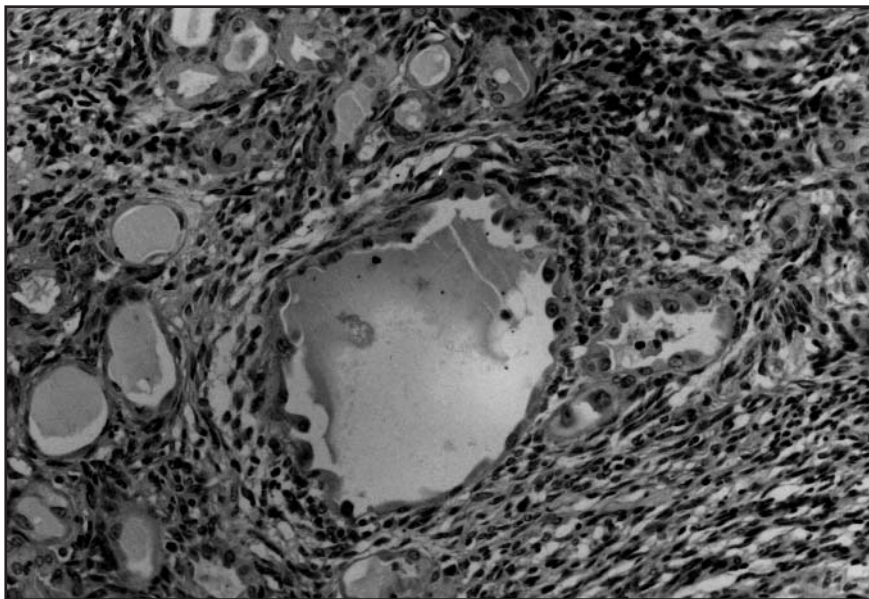
nefrom u dětí a právě cystický tumor dospělých patří do skupiny SESNL. Velká část publikovaných cystických nefromů dětského věku jsou naopak nádory, které jsou součástí spektra Wilmsova tumoru společně s cystickým, částečně diferencovaným nefroblastomem [8].

Mezi SESNL patří i další tumory, pro které autoři používali spleť často exotických názvů, jako např. mezoblastický nefrom dospělých [6], cystický hamartom pánvičky ledvinné [6, 7], cystický nefrom dospělého věku [8], solidní a cystické bifazické nádory ledvin [9, 10], leiomyomatózní hamartom [11], multilokulární renální cista s müllerianským stromatem [12] a jiné, které způsobovaly zoologický chaos v klasifikaci nádorů ledvin. Při detailním prostudování těchto prací je patrné, že se všechny tyto tumory sestávají z mezenchymální komponenty vzhledu a imunofenotypu stromatu ovaria a tubulů a ductů majících podobnost se sběrnými kanálky ledvin. Mezi pacienty výrazně převažují ženy. Jediný muž v sestavě Adsaye a kol. [4] byl pacient s anamnézou karcinomu prostaty, který byl 7 let hormonálně léčen diethylstilbestrolem. Tento fakt společně s nálezem estrogenních a někdy i progesteronových receptorů v těchto nádorech [4] ukazuje, že se jedná o hormonálně dependentní tumory.

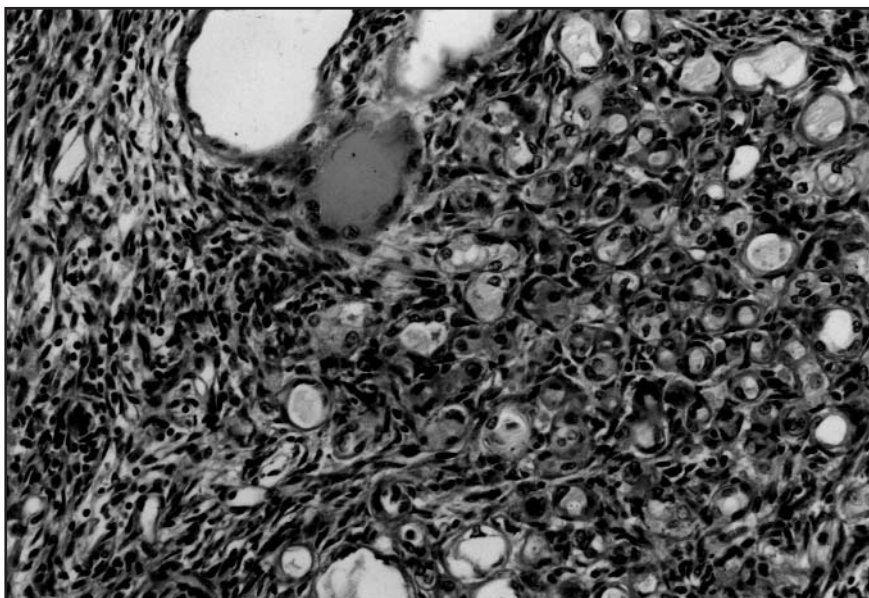
Přítomnost ovariu podobného stromatu je velice zajímavá. Imunohistochemicky stromální buňky SESNL reagují pozitivně s protilátkou proti aktinu, desminu a s protilátkou CD34, což dále dokládá podobnost či dokonce identičnost s ovariálním stromatem [4, 3]. Ledviny jsou společně s játry a pankreatem tudíž dalším orgánem, kde se mohou vyskytovat nádory mající cystadenomovou epiteliální komponentu a stroma podobné ovariu. Stejně jako v ledvinách i v játrech a pankreatu se jedná téměř výhradně o nádory žen, u mužů jsou tyto nádory v játrech a pankreatu extrémně vzácné [18, 19].

Diferenciálně diagnosticky je nejdůležitější odlišení multilokulárně rostoucího konvenčního renálního karcinomu (MKRK) [1]. Při hodnocení nádorové tkáně je třeba věnovat maximální pozornost epitelové výstelce cyst, které jsou v případě MKRK lemovány světlobuněčnými elementy identickými s buňkami konvenčního renálního karcinomu (KRK). Rovněž při rozsáhlém samplingu je často možné zastihnout drobná solidní ložiska KRK. Při posuzování tumoru je nutné rovněž přihlídnout k věku pacienta, jelikož výskyt KRK v dětském věku je velmi nepravděpodobný, což ovšem neplatí pro nádory dospělých pacientů. V žádném z našich případů nebyla přítomna komponenta, která by odpovídala strukturám KRK [1].

Další jednotkou, kterou je nutné odlišit od SESNL, je cystický, částečně diferencovaný nefroblastom. Tato diferenciální diagnóza nabývá významu prakticky pouze u dětí, protože částečně diferencovaný nefroblastom se v dospělosti takřka nevyskytuje s výjimkou zcela raritních případů [17]. Naše sestava rovněž zahrnuje pouze dospělé pacienty (průměrný věk byl 55,5 roku), takže částečně dife-



Obr. 4. Epitelová tkáň měla vzhled miniaturních špatně luminizovaných tubulů. Hematoxylin-eosin (200 x).



Obr. 5. „Benigní smíšený epitelální a stromální tumor ledviny“. Epitelální tubulární struktury obklopené stromatem připomínajícím stroma ovariální. Hematoxylin-eosin (400 x).

rencovaný nefroblastom je možné prakticky pominout.

Bohužel, předoperační vyšetřovací metody neodhalují žádné charakteristické znaky, na jejichž základě by bylo možné tyto nádory rozpoznat. Většina prací se k předoperační diagnostice nevjadruje nebo udává polymorfní nálezy částečně cystických a částečně solidních nádorů, někdy s výraznou vaskularitou [4, 5]. Tato polymorfie při zobrazovacích vyšetřeních vyplývá z různého poměru cystické a solidní komponenty u jednotlivých případů.

Souhrnem lze říci, že se jednotlivé případy SESNL liší množstvím a konfigurací epitelové složky a svojí lokalizací. Dříve se tumory s výraznou cystickou epitelální komponentou nazývaly cystický nefrom dospělého věku. Byla-li epitelová komponenta solidní i částečně dilatovaná, označoval se tento nádor jako solidní a cystický bifazický tumor ledviny. V případě, že epitelová komponenta byla zcela solidní, nádor se nazýval benigní smíšený epitelální a stromální tumor ledviny. Pokud byl nádor lokalizován v pán-

viče, či se do ní vyklenoval, byl označován jako cystický hamartom pánvičky. Nová koncepce sloučila tuto skupinu zdánlivě heterogenních nádorů, které jsou však identické svoji histogenezi, do jedné poměrně kompaktní jednotky, vyskytující se téměř výhradně u žen středního a pokročilého věku. Pro léčbu je zcela dostačující nefrektomie. Vzhledem k tomu, že je doposud ve světové literatuře, odmyslíme-li případy tzv. cystických nefromů, známo množství případů, doporučovali bychom malé dispenzarizaci pacientů. Maligní transformace těchto lézí bude nepochybně zcela raritní, přesto je nutné podle našeho názoru na tuto možnost pomýšlet. Pacienti naší sestavy jsou sledováni jednou ročně. Prováděno je sonografické vyšetření lůžka po nefrektomii a solitární ledviny.

LITERATURA

1. Michal M, Hes O, Mukenšabl P. Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň, Euroverlag 2000: 69-78.
2. Michal M, Syruček M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 445-448.
3. Michal M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 275-276.
4. Adsay NV, Eble JA, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 958-970.
5. Truong L D, Williams R, Ngo T, Cawood C, Chevez-Barrios P, Awalt H L, Brown RW, Younes M, Ro JY. Adult mesoblastic nephroma. Expansion of the morphologic spectrum and review of literature. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 827-839.
6. Pawade J, Soosay GA, Delprado W, Parkinson MC, Rode J. Cystic hamartoma of the renal pelvis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1169-1175.
7. Mensch LS, Trainer TD, Plante MK. Cystic hamartoma of the pelvis: a rare pathologic entity. *Mod Pathol* 1999; 12: 417-421.
8. Eble JA, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 2-20.
9. Adsay V, Grignon D, Eble J, Jones E. Solid and cystic biphasic tumor of the adult kidney. *Mod Pathol* 1998; 11: 74A.
10. Pierson C, Wallis T, Eble J, Srigley J, Jones E, Grignon D, Adsay V. Solid and cystic biphasic tumor of the kidney lacks cytogenetic abnormalities typical of mesoblastic nephroma. *Mod Pathol* 1999; 12: 104A.
11. Prat Lopez J, Palou Redorta J, Morote Robles J, Martinez Perez E, Ruiz Marcellan C. Leiomyomatous renal hamartoma in an adult. *Eur Urol* 1988; 14: 80-82.
12. Steele R, Daroca PJ, Hill S, Reed RJ, Thomas R. Multilocular renal cyst (renal nephroma) with Müllerian-like stroma. *Urology* 1994; 43, 549-553.
13. Edmunds W. Cystic adenoma of the kidney. *Trans Pathol Soc (Lond)* 1982; 43: 89-90.
14. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. *Cancer* 1989; 64: 466-479.
15. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GF. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. AFIP Fascicle 11. 3.vyd. Washington DC 1994: 149-152.
16. Madewell JE, Goldman SM, Davis CJ, Hartman DS, Feigin DS, Lichtenstein JE. Multilocular cystic nephroma. A radiographic-pathologic correlation of 58 patients. *Radiology* 1983; 146: 309-321.
17. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, Tajima Y, Masai M, Nagakura K, Matsuzaki O. Cystic partially differentiated nephroblastoma in an adult: an immunohistochemical, lectin histochemical and ultrastructural study. *Histopathology* 1999; 35: 65-73.
18. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 573-580.
19. Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1078-1091.

Ondřej Hes
oddělení speciální diagnostiky, ŠPAÚ, FN Plzeň
Alej svobody 80, 304 60 Plzeň