

M. Hora¹, O. Hes², L. Boudová², Z. Chudáček³, Z. Ouda¹, M. Michal¹, M. Roušarová⁴

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice v Plzni

¹urologická klinika

přednosta doc. MUDr. Zdeněk Ouda, CSc.

²Šiklův patologicko-anatomický ústav

přednosta prof. MUDr. František Fakan, CSc.

³radiodiagnostické oddělení

přednosta prim. MUDr. Zdeněk Chudáček, Ph.D.

⁴Národní onkologický registr

vedoucí MUDr. Milena Roušarová

PAPILÁRNÍ RENÁLNÍ KARCINOM

KLÍČOVÁ SLOVA

Renální karcinom (papilární)
Ultrasonografie
CT
RTG
Prognóza

SOUHRN

Papilární renální karcinom (PRK) je ve srovnání s konvenčním RK (KRK) v mnoha hlediscích odlišná varianta renálního karcinomu (RK). Cílem práce je zhodnocení vlastního souboru pacientů s PRK se zaměřením na morfologické odlišnosti při předoperačních zobrazovacích vyšetřeních oproti jiným typům RK. Pozornost je věnována malignímu potenciálu PRK.

V období 1/1991 až 8/2001 bylo u 477 pacientů na Urologické klinice ve FN Plzeň histologicky vyšetřeno 489 ledvinných tumorů. RK byl nalezen u 448 nádorů, šlo především o KRK. PRK představoval mezi RK 4,7 % (21/448) a byl po KRK druhý nejčastější. Třetí nejčastější byl chromofobní RK - 2,0 % (9/448). Soubor 21 pacientů s PRK byl dále podrobně zhodnocen.

Častěji byli postiženi muži (2 : 1). Průměrný věk pacientů byl 59,9 ± 14,8 roku. Nejmladšímu bylo 17,8 roku. Typické nekrotické změny PRK vedly k tomu, že při sonografii a CT tumor často imitoval patologicky změněnou cystu a při angiografii se jevil jako avaskulární expanze. Dvakrát (9,5 %) byl tumor diagnostikován až v souvislosti s rupturou nádoru. U 14,3 % (3/21) byl tumor multifokální. Průměrná doba sledování byla 47 měsíců (5 – 100 měsíců). Pětileté sledování (včetně zemřelých) bylo známo u 12 pacientů. Zemřeli 3 pacienti, ale jen 2 na generalizaci. Specifické pětileté přežití bylo 81,8 % (9/11).

Obraz PRK je při zobrazovacích vyšetřeních (USG, CT) ovlivněn nekrotickými změnami a diagnostika PRK může být obtížná. Vždy je nutná operační revize. Maligní potenciál PRK je nižší než u KRK. Riziko možné generalizace mají PRK špatně histologicky diferencované (grade 3), s průměrem nad 75 mm a patrně i PRK multifokální.

KEY WORDS

Renal carcinoma (papillary)
Ultrasonography
CT
Prognosis

SUMMARY

PAPILLARY RENAL CARCINOMA

Papillary renal carcinoma (PRC) is in comparison with conventional renal carcinoma (CRC) from many aspects different variety of renal carcinoma (RC). The aim of this paper is evaluation of own group of patients with PRC oriented to morphological differences from other types of RC in preoperative imaging examinations with special care of malignant potential of PRC.

Material and methods: 489 renal tumours of 477 patients were examined from 1/1991 to 8/2001 in The Department of Urology, University Hospital Pilsen. RC was found in 448 tumours, mainly CRC. PRC was diagnosed in 4.7% (21/448) of RC and it was second most common after the CRC. Third most common tumour was chromophobical RC in 2.0% (9/448). Further evaluation of group of 21 patients with PRC was done.

Results: Males were affected more often (2:1) Average age has been 59.9 ± 14.8 years.

The youngest was 17.8 years. Typical necrotic changes in tumour often emulated on ultrasound examination or CT scan pathologically changed cyst and appeared as avascular expansion in angiography. Twice (9.5%) tumour was diagnosed when had ruptured. Tumour was multifocal in 14.3% (3/21) cases. Average follow up was 47 months (5 - 100 months). Five years follow up was known in 12 cases (dead included). Three patients has died but only two because of generalisation. Specific five years survival rate was 81.8% (9/11)

Conclusion: Appearance of PRC is influenced by necrotic changes on diagnostic imaging techniques (USG, CT) and diagnosis can be difficult. Operative revision is always necessary. Malignant potential of PRC is lower than that of CRC. Poorly histologically differentiated PRC (grade 3), with more than 75 mm in diameter and probably multifocal PRC are in risk of generalisation.

ÚVOD

Papilární renální karcinom (PRK) popsali v roce 1976 Mancila-Jimenez et al. [1] a vydělili jej tak z jednotky *Grawitzův nádor*. Od té doby byla publikována řada prací týkající se PRK. Největší se-stavu 105 pacientů s PRK shromáždili Delahunt et al. [2]. PRK je nádor odlišný od konvenčního renálního karcinomu (KRK) histogeneticky a cytogeneticky. Má odlišný maligní potenciál, nálezy při grafických vyšetřeních jsou modifikovány nekrotizací. V práci uvádíme vlastní sestavu PRK.

SOUBOR, METODIKA

V období od ledna 1991 do srpna 2001 bylo u 477 pacientů na Urologické klinice ve FN Plzeň histologicky vyšetřeno 489 renálních tumorů. Materiál k histologickému vyšetření byl získán v na-prosté většině při operačním řešení ledvinového tumoru, zcela výjimečně z biopsie či z pitvy. Karcinomy tvořily 448 tumorů. PRK byl nalezen u 21, takže mezi renálními karcinomy (RK) tvořil PRK 4,7 % (21/448). Po KRK byl PRK druhý nejčastější karcinom, třetím nejčastějším RK byl chromofobní - 2,0 % (9/448). Celkem 14 pacientů bylo mladších 40 let, z toho 2 s PRK, jeden s angiomyolipomem při *m. Bourneville-Pringle* a ostatních 11 s KRK (z toho 2 s cystickou variantou). Z této skupiny 14 pacientů byli 2 mladší 30 let - jeden s PRK (17,8 roku) a jeden s KRK (29 let, tumor byl mnohočetný a oboustranný při *m. von Hippel-Lindau*). Skupina 21 PRK byla dále podrobně zhodnocena.

VLASTNÍ VÝSLEDKY

Častěji byli postiženi muži, v poměru 2 : 1 (14 : 7). Průměrný věk pacientů (včetně odhadu směrodatné odchylky) byl 59,9 ± 14,8 roku. Nejmladšímu pacientovi bylo 17,8 roků, jednomu bylo 36 let, všichni ostatní byli starší 40 let. Nejstaršímu pacientovi bylo 76,7 let (medián věku 64,3 let).

Klinické příznaky: 11krát byl tumor diagnostikován náhodně při ultrasonografii prováděné pro jiné diagnózy, 2krát na základě náhodného nálezu mikroskopické hematurie. 2krát se tumor projevil makroskopickou hematurií, 2krát bolestmi v bederní oblasti, 1krát bolestmi břicha, u jednoho muže bolestmi zad a hubnutím. Jedna žena byla vyšetřována pro urosepsi. U nejmladšího pacienta (17,8 roku) došlo při autohavárii k ruptuře nádoru s následným hemoretroperitoneem (obr. 1). U tří pacientek došlo k oddálení správné diagnózy. U první z nich byl nádor diagnostikován náhodně při sonografii, ale nález byl hodnocen jako patologicky změněná cysta. Byla provedena dvakrát

aspirační cytologie s negativním nálezem a žena byla 7 let jen sledována. Poté došlo k ruptuře nádoru s rozsáhlým subkapulárním hematodem (obr. 5 – 7). Druhá žena byla vyšetřena pro urosepsi pomocí CT, které vyslovilo podezření na oboustranný fokální zánětlivý proces ledvin. Teprve kontrolní CT a MRI za 6 týdnů prokázaly tumor obou ledvin. Po chirurgické léčbě byl histologicky diagnostikován na jedné straně PRK a na druhé solidně rostoucí uroteliální karcinom. Třetí žena byla na spádové urologii deset let sledována pro kalikolitiázu středního kalichu. Při sonografii provedené na jiném pracovišti byl popsán suspektní tumor ve střední části ledviny neprominující mimo konvexitu ledviny. Resekovaný tumor obsahoval četné kalcifikace, které byly patrné při sonografii interpretovány jako kalikolitiáza. Zajímavý je anamnestický údaj, že u 4 pacientů (19,0 %) byla dříve léčená urolitiáza.

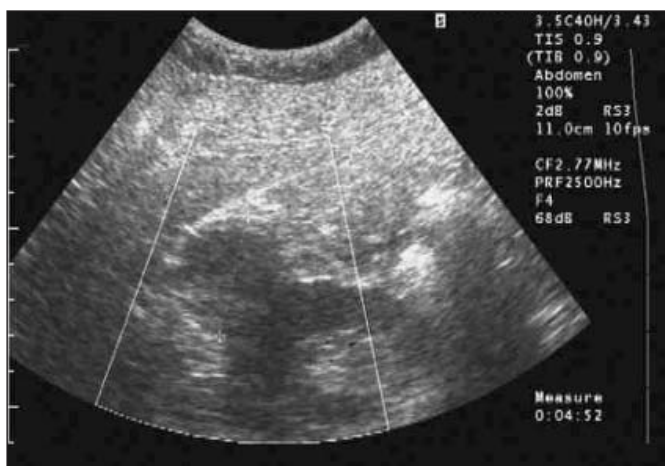
Grafická vyšetření: Ultrasonografie byla provedena u všech pacientů, u 10 byl popsán nádor ledviny, u 9 byl nález hodnocen jako patologicky změněná cysta, 1x jako prostá cysta, 1x nebyl tumor nalezen. CT bylo provedeno u 17 pacientů, 8x byl nález hodnocen jako suspektní tumor, 9x jako patologicky změněná cysta, 1x nebyl tumor zachycen. Při sonografii a CT nebyl nalezen tumor velikosti 7 mm, který byl diagnostikován až patologem jako vedlejší nález vedle 8 cm velkého KRK. MRI byla provedena 1x s průkazem tumoru. Angiografie byla provedena u 10 pacientů (především v první polovině 90. let), jedenkrát byl popsán středně vaskularizovaný tumor a 9x avaskulární expanze ledviny. Operačně bylo řešeno 20 pacientů - 4x byla provedena resekce nádoru, 16x radikální nefrektomie (jedenkrát s lymfadenektomií). U jedné pacientky s generalizací a makroskopickou hematurií byla provedena artifiální embolizace renální arterie a histologická diagnóza byla stanovena až po sekci.

Makroskopicky byly nádory tmavě okrové event. s nádechem hnědé či cihlově červené barvy, někdy hemoragicky změněné či nekrotické, na řezu vždy zcela rozbředlé. Průměrná velikost tumoru na operačním preparátu (zkolabovaného tumoru, který byl vždy menší než při grafických vyšetřeních) dosahovala 49,7 ± 29,4 mm (rozmezí 7 – 150 mm), medián 45 mm.

Histologicky byl popsán vždy typický PRK. *Grade* tumoru dle Fuhrmanové [3] byl 7x I, 7x II a 7x III. Mnohočetný tumor byl zaznamenán u 3 pacientů. Jeden muž měl tři nádory (50, 10 a 5 mm v největším rozměru). U jedné ženy byla vedle PRK patrná cysta, která makroskopicky připomínala prostou serózní korovou cystu, mikroskopicky však byla tvořena PRK. U 36letého pacienta byla kromě tumoru dolního pólu velikosti 35 mm diagnostikována i litiáza dolního kalichu, zaklíněná ureterolitiáza těsně pod přechodovým úsekem a druhostranná kalikolitiáza. Byla provedena ureterolitomie a resekce dolního pólu ledviny. Histologicky byl popsán typický PRK, *grade* I-II. V přilehlém parenchymu byly mikroskopicky nalezeny dva uzlíky téhož karci-



Obr. 1. Operační preparát ledviny s papilárním renálním karcinomem, jenž byl příčinou abrupce dolního pólu při autohavárii u 17letého pacienta.



Obr. 2. USG pravé ledviny. 3,5 cm velká hypoechogenní, ohraničená expanze při dolním pólu ledviny, šířící se exorenálně, bez dopplerometricky zjištěné vaskularizace, s naznačeným dorzálním zesílením ech. Z lehké strukturální nehomogenity útvaru lze usuzovat spíše na tumor než na patologicky změněnou renální cystu. CT a operační preparát téhož případu viz obr. 3 a 4.

nomu (*grade III*) a ostrůvky nádorové tkáně byly nalezeny i v přilehlém tukovém pouzdru. Podána byla adjuvantní imunoterapie (interferon α + inter-leukin 2). Pacient je 18 měsíců od výkonu bez známek progresu nádorového onemocnění.

U všech pacientů je známo dlouhodobé sledování. Průměrná doba sledování je 47 měsíců (5 – 100 měsíců) s mediánem 30 měsíců. Zemřeli 4 pacienti. 2 zemřeli na generalizaci PRK (1 žena s primární generalizací za 10 měsíců od diagnózy, 1 muž s metastázami do uzlin verifikovaných pooperační histologií za 20 měsíců od operace). Další 2 muži zemřeli na jiné maligní onemocnění (akutní myeloidní leukémie za 5 měsíců od diagnózy PRK, generalizace karcinomu tlustého střeva za 90 měsíců od nefrektomie pro PRK). Pětileté sledování (včetně zemřelých do 5 let) bylo u 12 pacientů, z toho 3 zemřeli do 5 let (viz výše). Pětileté přežití je tedy 75,0 % (9/12). Nepočítáme-li pacienty, kteří zemřeli na jiné onemocnění, je specifické pětileté přežití 81,8 % (9/11).

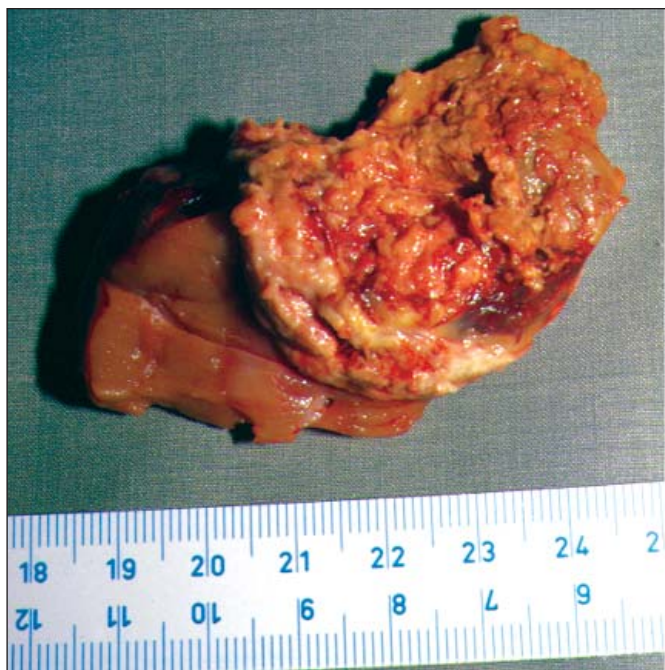
DISKUSE

V roce 1997 byly přijaty dvě klasifikace renálních karcinomů (RK), resp. epiteliálních nádorů ledviny - nejprve tzv. Heidelberská klasifikace [4] a následně klasifikace UICC/AJCC (*Union Internationale Contre le Cancer a American Joint Committee on Cancer*) [5]. První klasifikace je histogenetická, druhá je založena především na morfologických znacích. Obě se liší v podstatě v jediném bodě: v názvu pro nejčastější renální karcinom - Heidelberská po-užívá *common or conventional renal cell carcinoma*, UICC/AJCC jej nazývá *conventional (clear cell) renal carcinoma*. Používá-li se termín *konvenční renální karcinom* (KRK), pak je tento termín v současné době v souladu s oběma klasifikacemi. U ostatních karcinomů již panuje shoda, včetně označení druhého nejčastějšího PRK. PRK v souhrnných pracích tvoří asi 10 % karcinomů ledvin [4, 5, 6]. U Mancilla-Jimenez et al. [1] to bylo 14 %, u Ljungberga et al. 13,4 % RK [7]. V naší práci tvoří PRK pouze 4,3 % renálních nádorů, resp. 4,7 % karcinomů, čímž se blížíme výsledkům Onishiho et al. uvádějících 5,6 % ze všech RK [8].

Klinicky se PRK jeví obdobně jako ostatní RK, tj. velká část je diagnostikována náhodně sonograficky, zbylé se manifestují hlavně hematurií, bolestmi zad a břicha, či jako hmatná rezistence. Častěji postihuje muže v poměru 2,4 – 10 : 1. Zajímavá je ruptura tumoru spontánní či po minimálním násilí u dvou našich pacientů. Obdobný případ ruptury popsali Zachoval et al. [11]. Klinický vývoj po ruptuře se projeví hemoretroperitoneem, je-li ruptura omezená pouzdrzem nádoru či renální kapsulou jen bolestmi v bedru. Průměrný věk pacientů se nachází v šestém decenniu [1, 8, 9, 10]. Do 30 let věku je PRK nejčastější variantou RK [12]. 13 našich pacientů, tedy 61,9 % (13/21), bylo v době diagnózy bez klinických obtíží (u 11 byl PRK nalezen náhodně při ultrasonografii a u 2 byla při screeningovém vyšetření moči diagnostikována mikroskopická hematurie). V našem souboru je oproti literatuře nízké zastoupení mužů (2 : 1). V souboru je nej-



Obr. 3. CT pravé ledviny. Dobře ohraničená, sférická expanze vycházející exorenálně z rozhraní střední a kaudální třetiny ledviny. Proti parenchymu ledviny jen minimální *enhancement* kontrastní látkou. Velmi nízké hodnoty denzity neumožňují jednoznačně odlišit nekrotický tumor a patologicky změněnou cystu renální.



Obr. 4. Operační preparát. Disekovaný resekát papilárního renálního karcinomu. USG a CT téhož případu viz obr. 2 a 3.



Obr. 5. CT ledvin. Dekolorující subkapsulární hematom levé ledviny, která ani za 8 minut po aplikaci kontrastní látky i.v. nevyklučuje. Okrouhlá, 4 cm velká, hypodenzní, homogenní expanze laterálně v *pars intermedia* levé ledviny podezřelá z tumoru nebo zakrvácené cysty. Angiografie a operační preparát téhož případu viz obr. 6 a 7.

mladší pacient ze skupiny 448 pacientů s RK (17,8 roku).

Makroskopicky bývá nádor nekrotický, tmavě okrový, při hemoragiích temně červený. Díky tomu, že PRK obsahuje velké množství nekrotické tkáně, dochází na řezu ke kolapsu pouzdra se zbytky adheující vitální tkáně a nekrotická většina tumoru vyhrězává (obr. 1, 4, 7). Naproti tomu benigní nádory (např. onkocytom, angiomyolipom) i většina RK (vitální KRK, chromofobní RK) jsou na řezu ve srovnání s PRK tužší a drží tvar.

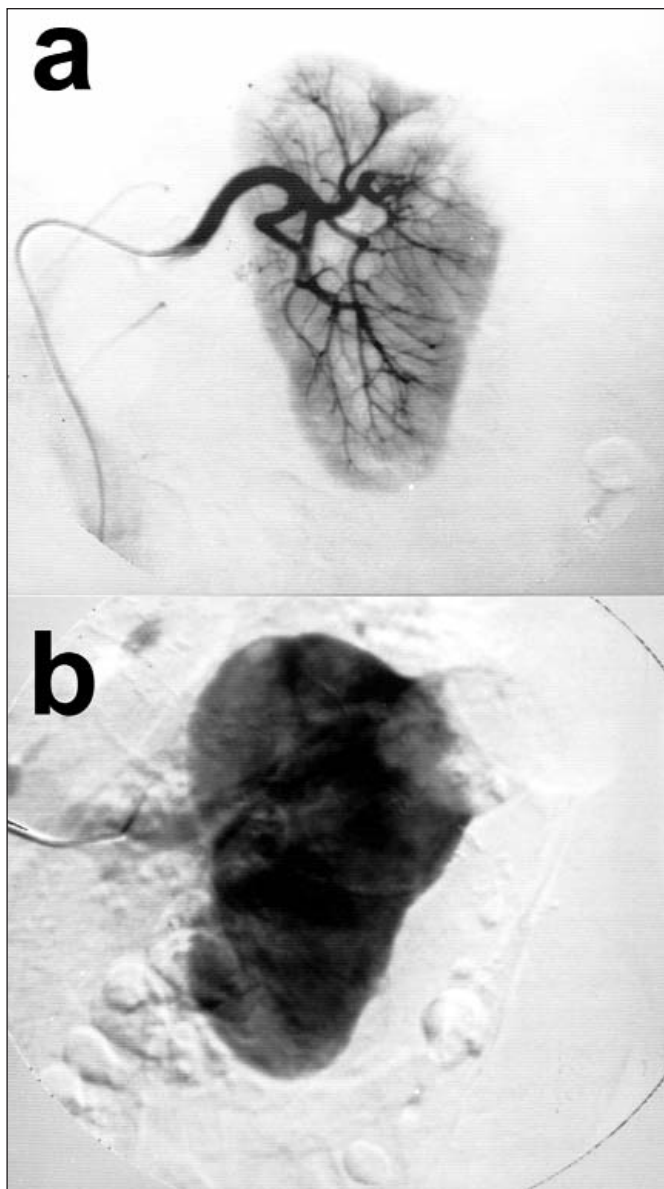
Mikroskopicky je tumor většinou tvořen papilami, které jsou lemované epitelovými buňkami (obr. 8). Z čistě morfologického hlediska se někdy dělí na 2 typy. Typ 1 PRK je tvořen papilární-

mi a tubulárními strukturami, které jsou lemované malými buňkami, ve stromatu jsou četné pěníte makrofágy a siderofágy. PRK typ 2 je rovněž tvořen papilami, které jsou lemované velkými, pseudostratifikovaně uspořádanými buňkami s eozinofilní cytoplazmou [2, 12]. Renshaw et al. [13] publikovali 6 nemocných se solidní variantou PRK. Byl popsán i případ sarkomatoidní varianty RK vycházejícího z PRK [14]. Někdy je popisována příměs buněk KRK v PRK, která je vysvětlována tím, že KRK vychází z epitelu proximálního ledvinného tubulu a PRK vychází z proximálního a/nebo z distálního tubulu [8].

Při **grafických vyšetřeních** jsou pro PRK určující rozsáhlé nekrózy PRK uložené centrálně. Na CT vidíme centrálně hypodenzní struktury barvící se po podání kontrastní látky intravenózně signifikantně méně než u KRK (*enhancement* je 31 HU oproti 67 HU u KRK), v okolí je dobře patrný serpiginózní okraj barvící se postkontrastně, který je daný zbylou vitální tkání. Na CT je dobře ohraničen a ostře oddělen od okolních struktur [15, 16] (obr. 3). Nález nekróz je pro PRK typický, ale nekrózy nalézáme i u některých KRK, takže předoperačně lze na PRK vyslovit pouze podezření. Při USG není nález zcela typický, spíše ale bývá díky nekrotickým hypoechogenní (64 %) [9] (obr. 2). Při angiografii způsobují nekrózy nízkou vaskularizaci tkáně [1, 17] (obr. 6). Dle Mancilla-Jimenez et al. [1] jsou hypo- až avaskulární všechny PRK a mezi nízkou vaskulárními tumory tvoří PRK polovinu. U KRK nacházíme nízkou vaskularizaci u jedné šestiny případů [1]. Mancilla-Jimenez et al. pozorovali u 32 % PRK kalcifikace [1]. Sami jsme kalcifikace pozorovali jen u 1 ženy. Díky avaskularitě mohou být PRK chybně interpretovány jako benigní ledvinné expanze, poté jsou jen sledovány a chirurgické řešení je odkládáno, jak jsme zaznamenali v našem souboru. Tato záměna s benigní ledvinnou expanzí může mít pro pacienta tragické následky v podobě generalizace původně lokalizovaného nádorového onemocnění.

Dřívější práce opakovaně uváděly, že PRK je méně agresivní než konvenční RK - pětileté přežití bylo dle Mancilla-Jimenez et al. 84 % [1]. Ljungberg et al. [7] popsali pětileté přežití u PRK 61%, u KRK jen 43% a u chromofobního RK (ChRK) 91%. Jiné práce uvádějí, že **maligní potenciál** PRK je stejný jako u KRK [8], takže pětileté přežití je nižší než 60 % a desetileté méně než 40 %. K **určení prognózy** se užívá celá řada faktorů. Lepší prognózu mají nádory nižších stadií s dobrou histopatologickou diferenciací (nižším *grade* tumoru) [1, 8] a generalizují nádory hůře diferencované [10]. Podle Onishiho mají lepší prognózu nádory s pěnítými buňkami (*foam cell* - jedná se o makrofágy, které jsou považovány za známku imunitní reakce v tumoru), s pseudokapsulou a s bazofilními buňkami. Horší prognózu naopak mají tumory solidní struktury s eozinofilními buňkami [8]. Bez rozdílu v přežívání jsou tumory s nekrotizací, krvácením a tumory hypervaskulární [8]. Mancilla-Jimenez et al. [1] popsali lepší prognózu u pacientů s rozsáhlými nekrotizacemi, které jsou považovány za známku obranné reakce organismu (u KRK jsou rozsáhlé nekrózy naopak známkou vyšší malignity). Příměs buněk KRK v PRK je dle Onishiho et al. [8] bez vlivu na prognózu, což lze vysvětlit tím, že v jeho práci je přežití u KRK i PRK obdobné.

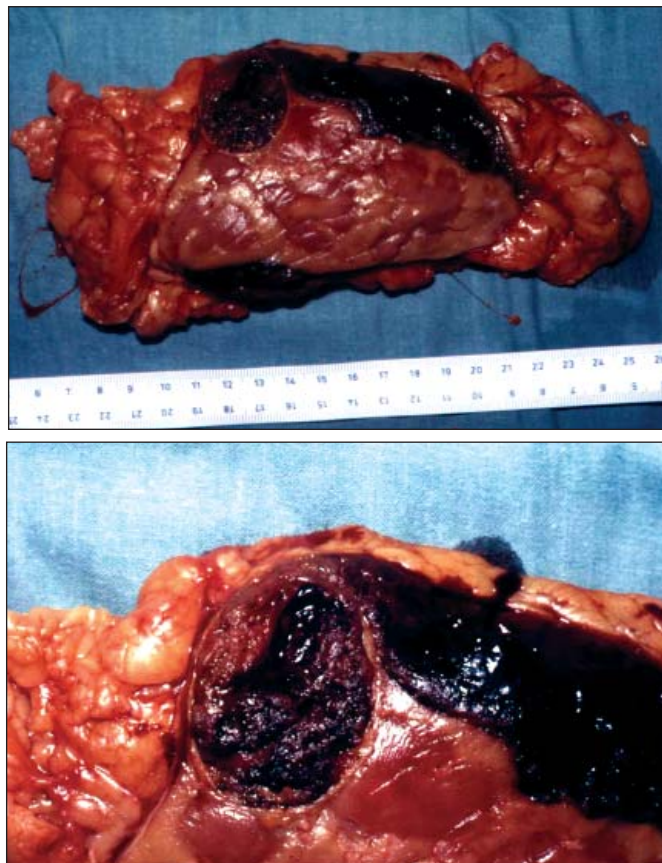
Koncem 80. let se objevují první práce o **cytogenetice** PRK. Nejvýznamnější část genetické charakteristiky PRK vypracoval patolog maďarského původu profesor Kovacs z německého Heidelbergu se svým kolektivem [18-22]. Tento kolektiv také vedl projekt zmiňované Heideberské klasifikace nádorů ledvin [4]. Papilární renální tumory se vyznačují duplikacemi částí nebo i celých chromozomů [23]. Nejčastější cytogenetické změny jsou



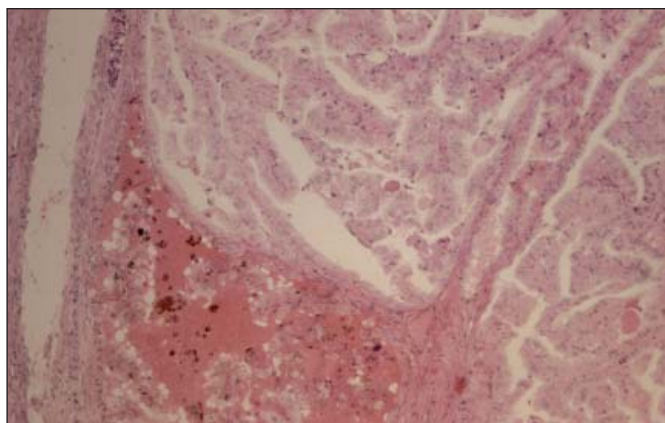
Obr. 6. Selektivní renální angiografie vlevo (DSA). Jen zcela mini-mální vaskularizace patologické expanze laterálně v kraniální třetině ledviny se silnou exorenální propagací. Skutečné rozměry expanze, kterou lze tušit již v časné arteriální fázi (a), ukazuje časná venózní fáze (b). CT a operační preparát téhož případu viz obr. 5 a 7.

trisomie chromozomů 7 a 17 a u mužů ztráta chromozomu Y (+17, +7, -Y). Tyto změny bývají jedinými alteracemi papilárních adenomů [24, 25]. V papilárních karcinomech pozorujeme dále přídatné selektivní duplikace menších úseků chromozomů 3q (q = dlouhé raménko), 8p (p = krátké raménko, z francouzského *petit*), 12q a 20q [10, 21]. KRK vykazuje zcela odlišné genetické změny - delecí 3p chromozomu. Pro vývoj papilárních tumorů ledvin je tedy charakteristická postupná sekvence adenom - karcinom, i když struktury adenomů již často nemůžeme v klinicky detekovatelných papilárních karcinomech histologicky prokázat [26]. Papilární tumory ledvin, u nichž při vyšetření karyotypu prokazujeme pouze trizomii chromozomu 7 a 17, nerostou lokálně agresivně a nezakládají metastázy. Oproti tomu více než 60 % tumorů s přídatnými chromozomálními duplikacemi

vykazuje agresivní biologické chování, tzn. že se jedná o primárně gene-ralizovaný tumor (histologicky ověřený až při pitvě) či je u ne-frektomovaných pacientů patrný infiltrativní růst tumoru do ledviny či se dodatečně objevují metastázy [20]. V současné době je známa celá řada výsledků získaných ať již klasickými cytogenetickými metodami, tak i dalšími postupy, jakými jsou fluorescence *in situ* hybridizace, komparativní genomová hybridizace, nebo molekulárně-genetické metody, například široce používaná mikrosatelitní analýza a jiné [27-33]. Tyto dílčí poznatky jsou ale jen zlomky ze složité mozaiky poznání tumorigeneze PRK. Nedovedeme zatím vysvětlit přesný sled událostí počínaje změnou DNA v buňce ledviny a konče agresivním potenciálem vzniklého nádoru. Například na chromozomu 7 se nacházejí důležité geny, jako je MET, gen pro hepatální růstový faktor (HGF/SF = *hepatal growth factor/scatter factor*) a gen pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR - *epidermal growth factor receptor*), které by se mohly na tumorigenezi papilárních nádorů společně podílet (například zvýšenou expresí). Na druhou stranu však exprese uvedených genů nekoreluje se selektivními duplikacemi příslušných alel [23]. Ishikawa a Kovacs [34] upozornili na vysoké zastoupení PRK mezi tumory u pacientů v koncovém stadiu renální insuficience (*end-stage kidney disease* - ESKD), když ho našli mezi tumory při ESKD v 48,8 %. V tomto stadiu se tvoří v ledvinách cysty, které dramaticky zvyšují riziko vzniku nádoru. Autoři prokázali, že narozdíl od „běžných“ papilárních tumorů



Obr. 7a, b. Operační preparát. Zcela nekrotický prokrvácený papilární renální karcinom konvexity ledviny se spontánní rupturou s následným rozsáhlým subkapsulárním hematome. Obr. 7a - celkový pohled na disekovanou ledvinu. Obr. 7b - detail tumoru a části hematomu. CT a angiografie téhož případu viz obr. 5 a 6.



Obr. 8. Histologie - barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200x. Typický papilární renální karcinom, 2. typ dle Delahunta.

ledvin tyto neobsahují charakteristickou kombinaci trisomie chromozomu 7 a 17 a Hughson potvrdil, že se při ESKD jedná o odlišnou formu PRK [35].

Dědičnost u PRK se zabývali Zbar et al. z Marylandu, kterým se podařilo identifikovat rodiny, v nichž byli bilaterálními mnohotnými papilárními tumory postiženi členové několika generací. Choroba byla nazvána hereditární papilární renální karcinom (HPRK) a byl u ní zjištěn autozomálně dominantní přenos s re-dukovanou penetrancí [18, 36–39]. V roce 1997 Schmidtová et al. pomocí mutační analýzy prokázali, že za vznik hereditárního papilárního renálního karcinomu je odpovědný již zmiňovaný proto-onkogen MET [36, 37]. U HPRK lze v ledvině nalézt v prů-měru 1 100 mikroskopických bazofilních ložisek PRK, přičemž typickým nálezem je trisomie chromozomu 7 vedoucí ke zmiňované duplikaci mutantního MET proto-onkogenu [40]. Není však jasné, jaké mechanismy kontrolují progresi mikroskopických ložisek a co vede poté k progresi nádoru. Kovacs a Kovacsová popsali u 15 sporadických (tedy ne hereditárních) PRK též kromě makroskopického tumoru další mnohočetná ložiska PRK [41], proto Zbar et al. předpokládají, že dědičná predispozice je u většiny pacientů s domnělým sporadickým PRK a kombinuje se s vlivy prostředí [38].

Závěrem lze shrnout, že papilární renální karcinom (PRK) je svébytná a v mnoha ohledech odlišná varianta renálního karcinomu (RK) s relativně nízkým zastoupením mezi ostatními RK, kolem 5 – 10 %. Typické nekrotické změny působí křehkost nádorů, což může vést k ruptuře nádoru spontánní či při minimálním násilí. Nekrózy modifikují i obraz při grafických vyšetřeních. Při CT dochází k minimálnímu zvýšení denzity tumoru po podání kontrastní látky, při angiografii se nádor jeví jako avaskulární expanze. Diagnostika PRK může být proto obtížná a PRK lze snadno zaměnit s benigními lézemi, zejména s patologicky změněnou cystou. Při nejasnostech není biopsie tumoru z mnoha důvodů přínosná a doporučujeme vždy provedení operační revize. Maligní potenciál PRK je nižší než u KRK, za rizikové ohledně možné generalizace je nutno považovat PRK s *grade* 3, s průměrem nad 75 mm a patrně i PRK multifokální. U těchto pacientů je vhodné zvážit adjuvantní imunochemoterapii.

MUDr. Milan Hora, Ph.D.
Urologická klinika LF UK a FN Plzeň
E. Beneše 13
e-mail: horam@fnplzen.cz

LITERATURA

- Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath R. Papillary renal cell carcinoma - a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976; 38: 2469-80.
- Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537-44.
- Fuhrmann SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997; 183: 131-3.
- Störkel S, Eble JN, Adlakha K et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 987-9.
- Zambrano NR, Lubensky I, Merrino MJ et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246-58.
- Ljungberg B, Alamdari FI, Stentling R, Roos G. Prognostic significance of the Heidelberg classification for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1999; 36: 565-9.
- Onishi T, Ohishi Y, Goto H, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. *BJU Int* 1999; 83: 937-43.
- Blei CL, Hartman DS, Friedman AC, Davis ChJ. Papillary renal cell carcinoma: ultrasonic/pathologic correlation. *J Clin Ultrasound* 1982; 10: 429-34.
- Lager DJ, Huston BJ, Timmerman TG, Bonsib SM. Papillary renal tumors - morphologic, cyto-chemical, and genotypic features. *Cancer* 1995; 76: 669-73.
- Zachoval R, Velenská Z, Lukeš M et al. Cystický papilární renální karcinom imitující or-ganizovaný hematom v cystě. *Čes Urol* 2001; 5(2): 17-19.
- Michal M, Hes O, Mukenšabl P. Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň, Euroverlag 2000: 143.
- Renshaw AA, Zhang H, Corless CL et al. Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: clinicopathologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1203-9.
- Cohen RJ, McNeal JE, Susman M et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma of papillary origin. A case report and cytogenetic evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1830-2.
- Choyke PL, Wlather MM, Glenn GM et al. Imaging features of hereditary papillary renal cancers. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 737-41.
- Mahnken AH, Wildberger JE, Bergmann F et al. Das papilläre Nierenzellkarzinom: Vergleich von CT und pathomorphologie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000; 172: 1011-5.
- Press GA, McClellan BL, Melson GL et al. Papillary renal cell carcinoma: CT and sonographic evaluation. *A J R* 1984; 143: 1005-9.
- Kovacs G, Wilkens L, Papp T, de Riese W. Differentiation between papillary and nonpapillary renal cell carcinomas by DNA analysis. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 527-530.
- Kovacs G. Papillary renal cell carcinoma. A morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am J Pathol* 1989; 134: 27-34.
- Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1991; 3: 249-55.
- Palmedo G, Fischer J, Kovacs G. Duplications of DNA sequences loci D20S478 and D20S206 at 20q11.2 and between loci D20S902 and D20S480 at 20q13.2 mark new tumor genes in papillary renal cell carcinoma. *Lab Invest* 1999; 79: 2311-6.
- Palmedo G, Fischer J, Kovacs G. Fluorescent microsatellite analysis reveals duplication of specific chromosomal regions in papillary renal cell tumors. *Lab Invest* 1997; 77: 633-8.
- Kovacs G. Molekulare Genetik und Diagnose der Nierenzelltumoren. *Der Urologe* 1999; 38: 433 - 441.
- Kovacs G, Tory K, Kovacs A. Development of papillary renal cell tumours is associated with loss of Y-chromosome-specific DNA sequences. *J Pathol* 1994; 173: 39-44.
- Brown JA, Anderl KL, Borell TJ et al. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromo-some loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158: 370-4.
- Kovacs G. Application of molecular cytogenetic techniques to the evaluation of renal parenchymal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 318-23.
- Meloni AM, Dobbs RM, Pontes JE, Sandberg AA. Translocation [X;1] in papillary renal cell carcinoma. A new cytogenetic subtype. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 65: 1.
- Shipley JM, Birdsall S, Clark J et al. Mapping the X chromosome breakpoint in two papillary renal cell carcinoma cell lines with a t(X;1)(p11.2;q21.2) and the first report of a female case. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 71: 280-4.
- Wettersman MJ, van Groningen JJ, Jansen A, van Kessel AG. Nuclear localisation and transactivating capacities of the papillary renal cell carcinoma-associated TFE3 and PRCC (fusion) proteins. *Oncogene* 2000; 19: 69-74.
- Kattar MM, Grignon DJ, Wallis T et al. Clinicopathologic and interphase cytogenetic analysis of papillary (chromophilic) renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 1143-50.
- Schraml P, Müller D, Bednar R et al. Allelic loss at the D9S171 locus on chromosome 9p13 is associated with progression of papillary renal cell carcinoma. *J Pathol* 2000; 190: 457-61.
- Glukhova L, Lavielle C, Fauvet D et al. Mapping of the 7q31 subregion common to the small chromosome derivatives from two sporadic papillary renal cell carcinomas: increased copy number and overexpression of the MET proto-oncogene. *Oncogene* 2000; 19: 754-61.
- Jiang F, Richter J, Schraml P et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998; 153: 1467-73.
- Ishikawa I, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic hemo-dialysis. *Histopathology* 1993; 22: 135-9.
- Hughson MD, Bigler S, Dickman K, Kovacs G. Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: an analysis of chromosome 3, 7, and 17 abnormalities by microsatellite amplification. *Mod Pathol* 1999; 12: 301-9.
- Schmidt L, Duh FM, Chen F et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16: 68-73.
- Schmidt L, Junker K, Weirich G et al. Two North American families with hereditary papillary renal carcinoma and identical mutations in the MET proto-oncogene. *Cancer Res* 1998; 58: 1719-22.
- Zbar B, Glenn G, Lubensky I et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995; 153: 907-12.
- Zbar B, Tory K, Merino M et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994; 151: 561-6.
- Ornstein DK, Lubensky IA, Venzon D et al. Prevalence of microscopic tumours in normal appearing renal parenchyma of patients with hereditary papillary renal cancer. *J Urol* 2000; 163: 431-3.
- Kovacs G, Kovacs A. Parenchymal abnormalities associated with papillary renal cell tumours. *J Urol Path* 1993; 1: 301.