

M. Hora¹, O. Hes²

FN Plzeň:

¹Urologická klinika

přednosta: doc. MUDr. Z. Ouda, CSc.

²Šiklův patologicko-anatomický ústav

přednosta: prof. MUDr. F. Fakan, CSc.

HISTOLOGIE NÁDORŮ LEDVIN DOSPĚLÝCH

KLÍČOVÁ SLOVA:

Nádory ledvin
Histopatologické dělení
Prognóza

SOUHRN:

V článku je dán přehled současného histopatologického dělení nádorů ledvin dospělých s přihlédnutím k potřebám klinické praxe. Nová klasifikace renálních tumorů dle UICC a AJCC z roku 1997 je dána do kontextu s dřívějšími poznatky a je doplněna o klinické poznámky týkající se diagnostiky a léčby. Předoperačně dle grafických vyšetření lze rozpoznat pouze angiomyolipom, který je možno při velikosti do 4 cm pouze sledovat. U větších angiomyolipomů a ostatních tumorů je nutná chirurgická léčba a histologický typing nám následně pomáhá v určení prognózy. Onkocytom je zcela benigní, angiomyolipom je též benigní, i když epiteloidní varianta se může chovat maligně, chromofobocelulární karcinom a dobře diferencovaný papilární karcinom mají většinou dobrou prognózu, horší mají špatně diferencované papilární karcinomy a světlobuněčný karcinom. Nedobrou prognózu mají špatně diferencované světlobuněčné karcinomy včetně granulární varianty. Karcinom ze sběrných kanálků a sarkomatoidní varianty karcinomů mají prognózu téměř infaustní. Výše uvedená fakta lze využít i k indikaci další onkologické léčby po chirurgickém výkonu.

KEYWORDS:

Kidney tumours
Histopathological classification
Prognosis

ABSTRACT:

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF THE KIDNEY TUMOURS IN ADULTS

In this paper is given the overview of current histopathological dividing of renal tumours in adult patients with look on the needs of clinical practice. New classification of renal tumours by UICC and AJCC (1997) is given to context with previous knowledge and is replenished by clinical notes relating to diagnosis and treatment. Before the operation is possible to identify only the angiomyolipoma by graphic examinations. If the size of angiomyolipoma is lower than 4 cm, it's enough follow up. In larger angiomyolipomas and other tumours is needed surgical treatment and a histological typing helps us to establish a prognosis. Oncocytoma is completely benign, angiomyolipoma is also benign (an epitheloid variant can behave malign), chromofobocellular carcinoma and good-differentiated papillar carcinoma have mostly good prognosis. Worse prognosis is by badly-differentiated papillar carcinomas and by clear-cell carcinomas. Bad prognosis have also badly-differentiated clear-cell carcinomas within granular variant. Tubular carcinoma and sarcomatoid variants of carcinomas have very bad prognosis. The facts which were said above is possible to use for indication subsequent oncologic treatment after surgical performance.

Maligní nádory ledvin představují asi 3 % všech malignit a spolu s nádory močového měchýře "soutěží" o 2. místo mezi urologickými nádory za karcinomem prostaty. Problematika nádorů ledvin podléhá stejně jako celá urologie výraznému pokroku - zvyšující se počet incidentálně diagnostikovaných asymptomatických nádorů díky USG a CT a s tím související přesun diagnózy do časnějších stadií, zavedení ledvinu šetřících operací, laparoskopické operace, hledání spolehlivých nádorových markerů k diagnostice a predikci, pokroky v imunoterapii, snahy o využití molekulární biologie a genetiky. Stranou zájmu urologů však nesmí stát ani pokroky v histopatologické diagnostice. Doby všezahrnující patologické jednotky "Grawitzův tumor" jsou nenávratně pryč a patologové jsou schopni rozlišit celou řadu histologických typů a podtypů. Sledování opakovaných změn histopatologické klasifikace tumorů ledvin jsou někdy nad síly klinických urologů, navíc opakované změny klasifikací znesnadňují srovnání prací různých autorů na téma nádorů ledvin.

Histopatologický typing nemá ani tak vliv na diagnostiku a primární chirurgickou léčbu, která je u všech parenchymových tumorů v podstatě stejná, ale je vedle stagingu a gradingu základním faktorem určujícím další prognózu nemocného a měl by nám být nápomocen i k indikaci další onkologické léčby, jejíž možnosti se začínají rozvíjet. Tímto článkem bychom rádi informovali o současné histopatologické klasifikaci nádorů ledvin s přihlédnutím k potřebám urologů v klinické praxi.

V roce 1997 byla publikována nová "klasifikace renálních karcinomů" dle UICC a AJCC (UICC - Union Internationale Contre le Cancer, AJCC - the American Joint Committee on Cancer) (31), kde jsme využili k modifikaci dříve uváděného dělení nádorů ledvin dle Murphyho a kol. z r. 1994 (19, 26). Nyní lze dělit parenchymové nádory ledvin dospělých takto - viz tabulka:

I. epitelové nádory

- | | |
|------------|--|
| A. benigní | - papilární adenom
- onkocytom
- metanefritický adenom (adenofibrom) |
| B. maligní | - renální karcinom |
1. světlóbněčný
 2. papilární
 3. chromofobní
 4. ze sběrných kanálků
 5. neklasifikovaný

II. mesenchymové nádory

- | | |
|------------|--|
| A. benigní | - angiomyolipom
+ lipom, medulární fibrom, mesoblastický nefrom |
| B. maligní | - sarkomy (hl. leiomyosarkom, liposarkom) |

III. vzácné nádory ledvin

- multilokulární cysta, nefroblastom (Wilmsův tumor), juxta-glomerulární tumor, karcinoid, malóbněčný karcinom, medulární karcinom

IV. krevní nádory

V. metastatické nádory

A nyní k jednotlivým typům nádorů:

I. EPITELOVÉ NÁDORY:

A. BENIGNÍ

Papilární adenom

Je to nejčastější nádor z tubulárního epitelu nacházející incidentálně v ledvinách dospělých, velikosti většinou do 3 mm, jako papilární adenomy jsou zvažovány nádory do 5 mm. Mikroskopicky jsou podobné nízkogradinóvému papilárnímu karcinomu, ale jejich přesné odlišení není možné. Benignita papilárních adenomů je odvozována od jejich vysoké frekvence ve srovnání s frekvencí progresivního papilárního renálního karcinomu. Genetické změny jsou opět shodné se změnami u progresivního renálního karcinomu, ale jsou méně rozsáhlé (typicky -Y, +7, +17) (31). Genetika bude snad v budoucnu schopna určit přesnou hranici mezi adenomem a karcinomem. Závěrem lze ale říci, že takto malé nádory nelze v současné době předoperačně diagnostikovat, proto jsou z pohledu klinika málo významné.

Onkocytom

Tvoří kolem 5 % všech nádorů ledvin. Vychází z kortikální části sběrných kanálků (viz chromofobní RCC). Dle grafických vyšetření lze na něj pomýšlet při průkazu centrální jizvy na CT a MRI či dle obrazu loukořovitého kola na angiografii, v praxi je ale být i jen podezření na onkocytom dle předoperačních grafických vyšetření výjimečné. Makroskopicky je dobře ohraničený, okrově žlutý až hnědý, s centrální jizvou. Histologicky má v diferenciální diagnostice zásadní význam jeho odlišení od granulární varianty renálních karcinomů a od chromofobocelulárního karcinomu. Grading se u tohoto benigního nádoru neužívá. Geneticky nacházíme 2 skupiny změn - ztráty chromozomů Y a 1 a ve druhé skupině translokace s bodem zlomu 11q13 (11, 14, 15, 19, 31).

V urologické literatuře je opakovaně uváděn jeho možný maligní potenciál, přičemž se většina autorů opírá o Lieberovu práci z r. 1981 (24). Dle nové histopatologické klasifikace je veden zcela jednoznačně mezi benigními nádory (13, 22, 31), dříve uváděné kazuistiky "metastazujícího onkocytomu" byly nerozpoznané granulární varianty renálních karcinomů či chromofobocelulární karcinomy (13).

Metanefritický adenom (metanefritický adenofibrom)

Histologicky některými rysy připomíná nefroblastom. Počet publikovaných případů je malý, proto jeho zařazení mezi benigní nádory nemusí být konečné. Termín metanefritický je zavádějící, neboť všechny tumory ledvin jsou metanefritické. Lépe vyhovuje název adenofibrom vzhledem ke složce stromální i epitelální (31).

B. MALIGNÍ

Zhoubný epitelový nádor ledviny je renální karcinom (RCC - renal cell carcinoma), který se dle nové klasifikace (31) dělí na 5 základních typů: světlóbněčný, papilární, chromofobní, ze sběrných kanálků a neklasifikovaný. Karcinomy tvoří přes 90 % nádorů ledvin, jejich symptomatologie, diagnostika a léčba je velmi podobná.

1. světlobuněčný renální karcinom (clear cell/conventional/renal carcinoma)

Dříve užívaný nepřesně definovaný název "Grawitzův karcinom" se ve světové literatuře již neužívá, doporučujeme jej raději vypustit i ze slovníku českých urologů. Charakteristika světlobuněčného karcinomu (clear RCC - CRCC) tvořícího 3/4 všech RCC je dostatečně známa, ohledně pětiletého přežití lze v literatuře najít velké množství čísel, hodně záleží na stagingu a gradingu nádorů, pohybuje se v rozmezí 30 - 50 %. Dříve užívané pravidlo o souvislosti mezi velikostí a klasifikací jako karcinom versus adenom je neopodstatněné a neužívá se. Kolem 6 % tvoří cystická varianta, která metastazuje či zakládá lokální recidivu velmi zřídka a má tedy výrazně lepší prognózu. U 5 % jsou sarkomatoidní změny, které znamenají vysoký maligní potenciál. 7 % CRCC tvoří granulární varianta dříve udávaná jako samostatný typ a znamenající též špatnou prognózu. Geneticky je charakteristická ztráta 3p (krátkého raménka chromozomu 3), kde je patrně uložen TSG (tumor supresorový gen). CRCC vychází (stejně jako papilární RCC) z proximálního tubulu. Většinou se jedná o sporadický CRCC, u 1 - 2 % o familiární (izolovaný či spojený s morbus von Hippel-Lindau) (13, 16, 19, 26, 30, 31).

2. papilární RCC

Dříve byly nazývány chromofilní či tubulopapilární, tvoří 10 - 15 % tumorů ledvin, jak již bylo zmíněno, vycházejí z proximálního tubulu, obsahují rozsáhlé nekrózy, což bývá patrné na CT i na angiografii. Je pro ně typická histologická papilární struktura (odtud i název) a geneticky trisomie chromozomu 7 i dalších, ztráta Y. 5 let přežívá 84 %, maligně se chovají jen špatně histologicky diferencované (19, 25, 31).

3. chromofobní RCC

Chromofobní (chromofobocelulární) RCC popsal poprvé v r. 1985 Thoenes, klinicky významnou sestavu 50 pacientů publikoval r. 1995 Crotty a kol. Vychází stejně jako onkocytom z kortikální části sběrných kanálků - konkrétně z tzv. interkalárních buněk ("vmezežené" mezi buňky hlavní). Představuje kolem 5 % nádorů ledvin, je častěji diagnostikován jako incidentální (nad 50 %), makroskopicky je šedobéžový bez nekroz a hemoragií. Histologicky bylo udáváno typické modré barvení Halleho koloidním železem, ale nedávno byla prokázána možnost positivity této reakce i u onkocytomů, proto je nutné využít k přesné diagnostice imunohistochemických metod s protilátkami proti mitochondriálním antigenům. Geneticky se nachází monosomie řady chromozomů a hypodiploidie. Má relativně dobrou prognózu, nejlepší mezi RCC, pět let přežívá 85 - 92 %. Důležitá je histopatologická diferenciální diagnostika od onkocytomu a granulárních variant RCC (2, 5, 14, 15, 17, 19, 31).

4. RCC ze sběrných kanálků

Karcinom ze sběrných kanálků (collecting duct type, Bellini duct type) je velmi vzácný a vysoce maligní typ s pětiletým přežitím jen 20 %. Vychází z Belliniho sběrných kanálků, které vývojově nepatří k metanefros, ale k ureterálnímu pupenu (mesonefros). Pro jeho malý výskyt není jeho histologická a genetická klasifikace zatím jednoznačná. Vzhledem k bližšímu vztahu k uroteliálnímu karcinomu se zvažuje, zda není citlivější na cytostatickou léčbu než světlobuněčný RCC (3, 4, 6, 7, 27, 30, 31).

5. neklasifikovaný RCC

Radíme sem všechny karcinomy nezařaditelné do skupin 1. - 4.

Ještě v nedávné době byly pathology uváděny jako zvláštní typy granulární a sarkomatoidní karcinom, nyní jsou oba uznány jako špatně diferencované varianty vycházející z některého ze základních typů (16, 30, 31) a jejich ložiska znamenají vždy významně nepříznivou prognózu.

Vyskytuje-li se u jednoho nádoru více typů, poté tumor klasifikujeme jako smíšený s uvedením daných typů, grading a hlavně prognózu poté stanovujeme dle nej malignější části tumoru.

Nádorový grading renálních karcinomů

V současnosti je celosvětově uznáván čtyřstupňový gradingový systém dle Fuhrmanové (10), ostatní systémy se neosvědčily (13).

II. MESENCHYMOVÉ NÁDORY

A. BENIGNÍ

Angiomyolipom je smíšený mesenchymový nádor, jednotlivé složky jsou uvedeny v názvu. Popsán byl v r. 1911 Fischerem jako hamartom, název angiomyolipom zavedl v r. 1951 Morgan. Tvoří do 2 % nádorů ledvin, řada z nich je ale dnes pouze sledována, neboť v podstatě jako jediný histologický typ jej lze diagnostikovat již dle grafických vyšetření (na USG homogenní, dobře ohraničený, hyperechogenní, bez akustického stínu, na CT densita tukové tkáně -30 HU). U 1/3 - 1/2 pacientů je spojen s tuberosní sklerózou (m. Bourneville-Pringle - 40 - 80% lidí s touto nemocí má angiomyolipom). Angiomyolipomy do 4 cm lze sledovat, u větších volíme ledvinu šetřící chirurgický výkon či superselektivní embolizaci (1, 19, 20).

K udané benignitě angiomyolipomu nutno učinit několik poznámek: v literatuře se lze setkat s případy oboustranného postižení, postižení lymfatických uzlin či žíly renální a dolní duté žíly bez maligní progresy, zde se uvažuje o multicentricitě nádoru. Ferryová popsala kazuistiku generalizace angiomyolipomu se sarkomatoidní transformací. Potenciálně maligní se schopností invaze a metastazování je vzácná epitelioidní varianta angiomyolipomu obsahující kromě tří základních složek ještě perivaskulární epitelioidní buňky a je nutné ji imunohistochemicky odlišit od granulární varianty CRCC (7, 9, 29).

Kromě angiomyolipomu se vzácně můžeme setkat s následujícími jednotkami: **Medulární fibrom** - nalézán při pitvách u 50 % lidí, často mnohočetný, vychází z dřene, velikosti většinou do 3 mm, klinicky nevýznamný (26). **Lipom** - vzácný tumor i při pitvách, výjimečně symptomatický, snadná záměna s angiomyolipomem a nenádorovou parapelvicou lipomatozou (26). **Mesoblastický nefrom** (fetální hamartom) - vzácný tumor vyskytující se spíše u dětí, dosahuje klinicky významných velikostí (26).

B. MALIGNÍ

Sarkomy tvoří do 2 - 3 % nádorů ledvin. Asi v 60 % se jedná o leiomyosarkom, méně často jiné varianty (19 % osteogenní sarkom, dále fibrosarkom, maligní fibrózní histocytom, heman-giopericytom atd.) (19). Prognóza je jako u všech sarkomů špatná.

III. VZÁCNÉ NÁDORY LEDVIN

Jedná se o nesourodou skupinu nádorů, jejichž jediným společným znakem je velmi řídký výskyt, výjimkou je relativně častěji se vyskytující multilokulární cysta (0,7 % (19)). Jejich systematické rozdělení dle histologické struktury je složité, proto pro zjednodušení klasifikace jsou řazeny do této souhrnné skupiny.

Benigní cystický nefrom (multilokulární cysta)

Smíšený nádor nejasné etiologie obsahující stromální i epitelální komponentu. Nachází se nejčastěji u žen středního věku. Cysty nekomunikují, nádor je opouzdřený, okolní parenchym podléhá tlakové atrofii. Od cystické formy světlomunčného karcinomu jej předoperačně v podstatě nelze odlišit. Prognóza je po chirurgické léčbě výborná (19).

Nefroblastom (Wilmsův tumor)

Opět smíšený nádor, tentokrát maligní, obsahuje nediferencovaný blastém, mesenchymální složku a epitelální složku. Tvoří většinu nádorů ledvin dětí, u dospělých se vyskytuje ale výjimečně (19).

Juxtaglomerulární nádor

Vzácný nádor z juxtaglomerulárních buněk ledviny secernující renin a působící tím hypertenzi. Bývá solitární, menší než 3 cm, hlavně u mladých jedinců (19).

Karcinoid

Raritní neuroektodermový nádor, fasciál AFIP (Armed Forces Institute of Pathology, USA) udává 20 dosud popsaných případů (13, 26).

Malobuněčný karcinom

Velmi zhoubný, špatná prognóza (13).

Medulární karcinom

Vysoce maligní nádor mladých černochů se srpkovitou anémií, popsán v r. 1995 Davisem a kol., vychází z epitelu kalichů a vývojově tedy patří stejně jako RCC ze sběrných kanálků k mesonefros. V době diagnózy je téměř u všech pacientů nádor lokálně pokročilý či metastazovaný, průměrné přežití je 3 měsíce (6, 8, 12).

IV. KREVNÍ NÁDORY

Hemoblastomy (nádory z krevních buněk chovající se jako ostatní nádory tvorbou solidního metastazujícího ložiska) jeví se jako primární renální nádory jsou velmi vzácné, sporadicky je možno setkat se s ne Hodgkinovským lymfomem. Častěji se můžeme setkat se sekundárním poškozením ledviny leukemií (= hemoblastóza - vychází stejně jako hemoblastom z krevních buněk, ale bují primárně v kostní dřeni a ledvinu postihuje až sekundárně, a to ve vysokém procentu případů) či generalizovaným lymfomem (19, 26).

V. METASTATICKÉ NÁDORY

Metastázy jiných nádorů (zejména plicních) jsou vzhledem k vysokému krevnímu průtoku ledvinami a dobré "živé půdě", kterou představuje renální parenchym, velmi časté. Solitární metastáza imitující primární tumor ledviny je však vzácná (19).

LITERATURA:

1. Beldegrun A, deKernion JB: Renal tumors, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan jr ED, Wein AJ (eds): Campbell's urology, 7th ed, W. B. Saunders, Philadelphia, 1998; 2283-2326
2. Bonsib SM, Lager DJ: Chromophobe cell carcinoma: analysis of five cases, Am J Surg Pathol, 14(3), 1990; 260-267
3. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Owen DA: Collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literatura, J Urol, 147, 1992; 1096-1098
4. Cavazzana AO, Prayer-Galetti T, Tirabosco R et al.: Bellini duct carcinoma, Eur Urol 30, 1996; 340-344
5. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM: Chromophobe cell renal carcinoma: clinico-pathological features of 50 cases, J Urol, 154, 1995; 964-967
6. Davies CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA: Renal medullary carcinoma - the seventh sickle cell nephropathy, Am J Surg Pathol, 19(1), 1995; 1-11
7. Eble JN: Angiomyolipoma of kidney, Seminars in diagnostic pathology, 15, 1/1998; 21-40
8. Eble JN: Renal medullary carcinoma: a distinct entity emerges from the confusion of "collecting duct carcinoma", Advances in Anatomic Pathology, 3, 4/1996; 233-238
9. Ferry JA, Malt RA, Young RH: Renal angiomyolipoma with sarcomatous transformation and pulmonary metastases, Am J Surg Pathol, 15(11), 1991; 1083-1088
10. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma, Am J Surg Pathol, 6, 1982; 655-663
11. Hanuš T, Novák J, Petřík R, Voska L: Renální onkocytom, Rozhl Chir, 76, 10/1997; 530-533
12. Herring JC, Schmetz MA, Digan AB et al: Renal medullary carcinoma: a recently described highly aggressive renal tumor in young black patients, J Urol, 157, 1997; 2246-224
13. Hes O, Michal M: Současná klasifikace renálních tumorů dospělých, hand-out, klinicko-patologický seminář, Hrdoňov, 30/11/1996; 3
14. Hes O, Michal M, Skálková M: Renal oncocytoma with Hale's colloidal iron-positive cytoplasm, J Urol Path, 7, 1997; 177-187
15. Hes O, Michal M, Šulc M et al: Glassy hyaline globules in granular cell carcinoma, chromophobe cell carcinoma, and oncocytoma of the kidney, Ann Diagn Pa-thol, 2, 1998; 12-18
16. Hora M: Prediktivní faktory karcinomu ledviny, IPVZ Praha, 1998; 25
17. Hora M, Hes O, Veličkinová H, Krásný B: Chromofobocelulární karcinom ledviny - pozorování tří případů, Prakt Lék, 77, 2/1997; 72-73
18. Hora M, Ouda Z, Kohout J: Včasná diagnostika Grawitzova tumoru ledviny, Prakt Lék, 75, 2/1995; 73-75
19. Hora M, Ouda Z, Schejbalová E et al: Histologické nálezy u nádorů ledvin, Rozhl Chir, 76, 1/1997; 9-16
20. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ: Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma, J Urol, 152, 1994; 1988-1991
21. Knowles MA: Molecular genetics of urological tumours, Eur Urol Update Series, 4, 15/1995; 114-119
22. Kostakopoulos A, Stavropoulos NJ: Renal oncocytoma: management and treatment, Eur Urol Update Series, 4, 2/1995; 10-15
23. Lager DJ, Huston BJ, Timmerman TG, Bonsib SM: Papillary renal tumors, Can-cer, 76, 1995; 669-673
24. Lieber MM, Tomera KM, Farrow GM: Renal oncocytoma, J Urol, 125, 198; 481-485
25. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA: Papillary renal cell carcinoma - a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases, Cancer, 38, 1976; 2469-2480
26. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM: Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 11: tumors of kidney, bladder and related urinary structures, Washington, D.C., AFIP, 1994; 326
27. Newling DWW: Renal cell carcinoma, Eur Urol Update Series, 5, 1996; 73-78
28. Novák J: Nádory ledvin, StudiaGeo Praha, 1994; 53
29. Pea M, Bonetti F, Martignoni G et al: Apparent renal cell carcinomas in tuberculous sclerosis are heterogenous, Am J Surg Path, 22(2), 1998; 180-187
30. Störkel S: Classification of renal cell carcinoma: correlation of morphology and cytogenetics, In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS: Com-prehensive textbook of genitourinary oncology, Williams&Wilkins, USA, 1996; 179-186
31. Störkel S, Eble JN, Adlakha K et al: Classification of renal cell carcinoma, Cancer 80, 5/1997; 987-989

MUDr. Milan Hora
Urologická klinika FN
E. Beneše 13
323 17 Plzeň