

Z. Veselský, M. Brodák, P. Morávek,
M. Podhola*

Urologická klinika FN a LF Hradec Králové,
Přednosta: doc. MUDr. P. Morávek, CSc.

* Fingerlandův ústav patologie
FN a LF Hradec Králové
Přednosta: prof. MUDr. I. Šteiner, CSc.

CHROMOFÓBNÍ KARCINOM LEDVINY

KLÍČOVÁ SLOVA:

Ledvina
Nádor
Chromofóbní karcinom

SOUHRN:

Chromofóbní karcinom ledviny patří mezi histologicky dobře verifikovatelné nádory ledviny. I přes svůj méně častý výskyt (tvoří cca 5 % ze všech nádorů ledvin) je spolu s karcinomem z jasných buněk a s papilárním karcinomem třetím nejčastějším nádorem této oblasti. Význam jeho přesné histologické klasifikace vzrůstá s vědomím, že oproti světlobuněčnému karcinomu a karcinomu papilárnímu je jeho prognóza významně lepší. Je prokázáno, že k jeho generalizaci dochází významně později, a nejedná-li se o sarkomatoidní variantu, je pětileté přežití nemocných více než 80 %.

Chromofóbní karcinom má specifické nejen biologické chování, ale také histologickou stavbu, histochemické, ultrastrukturální a cytogenetické vlastnosti (1).

KEY WORDS:

Kidney
Tumour
Chromophobic carcinoma

SUMMARY:

CHROMOPHOBIC KIDNEY CARCINOMA

Chromophobic kidney carcinoma is one of the kidney carcinomas which can be easily verified by histology. In spite of its rather rare occurrence (about 5% of all kidney carcinomas), chromophobic kidney carcinoma represents - together with the clear cell carcinoma and papillary carcinoma - the third most frequent carcinoma in this area. The exact histological classification is extremely important because - in comparison with the clear cell carcinoma and papillary carcinoma - the prognosis of chromophobic kidney carcinoma is significantly better. It has been proved that the generalization of this type of carcinoma occurs much later, and, unless a sarcomatous variant is concerned, 80% patients survive for more than 5 years.

Not only has the chromophobic carcinoma specific behaviour, but it has a specific histological structure, histochemical, ultrastructural and cytogenetic characteristics as well.

ÚVOD:

Nádorová onemocnění ledvin jsou po nádorech prostaty a močového měchýře třetí nejčastější zhoubnou chorobou urogenitální soustavy. Z celkového hlediska nepřesahuje jeho incidence 2 % (2). Častější výskyt je v industrializovaných zemích (vyšší incidence v západní Evropě a Severní Americe), naopak je

poměrně vzácný v zemích rozvojových (Afrika, Asie), kde je častější uroteliální karcinom.

Zřetelně častěji postihuje muže (2 : 1) s maximem výskytu kolem 60. roku věku. I když je známo značné množství kancerogenů a kokancerogenů, jež se na vzniku a rozvoji karcinomu ledviny mohou podílet (poruchy metabolismu tuků, nikotinismus, vyšší expozice kadmiiem), je etiologie neznámá (3). V literatuře udávaná klinická triás typická pro karcinom ledviny - hmatný

tumor, hematurie a bolest - se ve skutečnosti objevuje pouze u 10 % nemocných, ale každý příznak samostatně až u 70 % (4). S rozmachem sonografických vyšetření v medicíně roste procento náhodně zachycených asymptomatických tumorů ledvin (incidentalomů), které mají obecně lepší prognózu.

V současné době je akceptována řada nádorů ledvin, jejichž klasifikace je histologická, ale pro vlastní diagnostiku či rozsah operačního zákroku nemá význam. Urolog není schopen žádnou z dostupných metod určit přesnou diagnózu, zvláště, když v urologické praxi není obvyklá biopsie tumoru ledviny. Nejčastějším histologickým typem zhoubného nádoru ledvin je světlobuněčný karcinom (karcinom z jasných buněk) jež se vyskytuje v téměř 80 % všech operovaných renálních nádorů. Kvalitní histologické vyšetření odliší až v 15 % papilární karcinom ledviny a až v 5 % chromofóbní karcinom. Ostatní nádory (např. karcinom sběrných kanálků, karcinoid či maligní lymfom) dosahují ve velkých souborech maximálně 2 %. Vysoce zhoubným onemocněním je sarkomatoidní varianta karcinomu ledviny (5).

MATERIÁL A METODIKA:

V letech 1995 - 1998 byl na urologické klinice FN Hradec Králové operován 321 nemocný s tumorem ledviny. U 10 pacientů byl histologicky verifikován chromofóbní karcinom (3,12 %). Z těchto 10 nemocných byla pouze jedna žena. Nejstarší pacient měl 75 let, nejmladší 49 let (medián 59 let). Pouze jediný tumor měl symptomatologii - lumbalgie na straně postižené ledviny, ostatní byly zcela asymptomatické a byly diagnostikovány při screeningovém sonografickém vyšetření pro jiné obtíže. Dle dostupných vyšetření - sonografie, počítačová tomografie a prosté rentgenové snímky - neměl žádný nemocný v době diagnózy tumoru známky generalizace či lokálně pokročilého nádoru. 9 nemocných podstoupilo radikální transperitoneální nefrektomii, v jednom případě byla provedena resekce dolního pólu postižené ledviny. Pouze v jednom případě byl histopatologický stupeň malignity (grading) III se sarkomatoidními rysy, zbývající tumory byly stupně II. Průměrná velikost tumoru byla 52 mm. Pro určení gradingu patolog užíval Thoenesovu klasifikaci (G I-G III) (5).

VÝSLEDKY:

Pacienti byli sledováni 6 - 41 měsíců. Žádný nemocný se nepodrobil následné adjuvantní terapii. Nemocný s tumorem G III se sarkomatoidními rysy zemřel 6 měsíců po nefrektomii pro generalizaci základního onemocnění (metastatické postižení jater a plic) (průměr tumoru 95 mm). Ostatní nemocní jsou zdraví.

DISKUSE:

Přesná histochemická a ultrastrukturální diagnostika vedla v polovině 80. let k rozvoji výzkumu možných zhoubných onemocnění renálního parenchymu. Již v roce 1974 a následně v roce 1980 prokázal Bannanasch chromofóbní karcinom ledviny v experimentu na zvířeti. Postupně byla korigována myšlenka, že všechny nádory ledviny jsou "Grawitzovy tumory" či "adenokarcinomy", a bylo jednoznačně určeno, že drtivá většina nádorů ledviny pochází z epitelu tubulárního systému. Správné je proto užití názvu karcinom ledviny. U vlastního karcinomu z jasných buněk byla určena celá řada variant (tubulární, papilární, alveolární,

tubulopapilární) a elektronmikroskopicky byl ověřen jeho původ z buněk epitelu proximálního tubulu. Z těchto prací později vzešel papilární karcinom jako samostatná jednotka s biologicky lepší prognózou než vlastní světlobuněčný karcinom (6). V roce 1986 publikoval Thoenes klasifikaci nádorů ledvin, kde již zařadil i klasifikaci chromofóbního karcinomu ledviny. Týž autor publikoval o rok dříve nález chromofóbního karcinomu u člověka. Jeho klasifikace spolu s Heidelbergskou klasifikací se užívá dodnes.

Není bez zajímavosti fakt, že progresivní výzkum histopatologů vedl i ke změně náhledů na výskyt onkocytomu. Bylo upuštěno od dělení na onkocytární adenom a onkocytární karcinom, stejně jako řazení onkocytomů do stupňů (I-III) (nejvyšší stupeň byl identický s diagnózou onkocytárního karcinomu). S výzkumem chromofóbního karcinomu jako nádoru, jež prokazatelně vychází z interkalárních buněk sběrných kanálků, byla vyslovena hypotéza, že onkocytom je vždy benigní nádor a "onkocytární karcinom" je ve skutečnosti patologem neoklasifikovaný eosinofilní chromofóbní karcinom (7, 8).

V histologickém obraze chromofóbního karcinomu dominují buňky s abundatní světlou cytoplasmou, jež nabývá až retikulárního vzhledu. Buňky jsou ostře ohraničeny. Jako typická vlastnost je udávána pozitivní reakce s koloidním Haleyovým železem. Elektronová mikroskopie prokázala v cytoplasmě řadu mikrovesikul (9). Je publikována varianta klasická a eosinofilní, přičemž se zdá, že toto upřesnění nemá vliv na biologické chování nádoru. Bez zajímavosti nejsou závěry genomových hybridizací, kdy byla prokázána patologie na chromozomu 1, 2, 6, 10, 13, 17 a 21. V této oblasti však nelze hovořit o jednoznačných nálezech (10, 11, 12, 13, 14, 15).

Zásadní rozdíl mezi světlobuněčným karcinomem ledviny a chromofóbním karcinomem je jeho biologické chování. Chromofóbní karcinom tvoří metastázy až od velikosti primárního tumoru 80 mm (světlobuněčný karcinom od velikosti 20 mm), jeho invaze do dolní duté žíly je extrémně vzácná (pro světlobuněčný karcinom typická), predilektně metastazuje do plic a jater (světlobuněčný karcinom i do mozku, skeletu a uzlin) (16, 17). Pro generalizaci chromofóbního karcinomu je vedle velikosti primárního tumoru důležitý i stupeň buněčné diferenciace (grading) a aneuploidní obsah DNA v nádorových buňkách.

Literární sdělení zkušeností s tímto typem nádoru nejsou příliš obsáhlá. Akhtarova sestava (12) měla pouze 16 pacientů. Bez známek progresu onemocnění přeživali nemocní až 108 měsíců. V Crottyho sestavě (18) z 50 nemocných došlo k výskytu metastáz u tří nemocných a jeden pacient zemřel v souvislosti se základním onemocněním.

Jak již bylo zmíněno, pro vzdělaného patologa není příliš problematické diagnostikovat chromofóbní karcinom ledvin z prostého barvení hematoxylinem - eosinem a odlišit jej od ostatních karcinomů ledvin. V případě diagnostických rozpaků lze využít vyšetření preparátu v reakci s Haleyovým koloidním železem (u chromofóbního karcinomu je vysoce pozitivní). Další jeho typická vlastnost je vysoce pozitivní reakce s cytokeratiny 7, 8, 18, 19 a epitelálním membránovým antigenem. Chromofóbní karcinom ledviny nevykazuje pozitivní reakci s vimentinem (19, 20). Největší diagnostický problém je odlišení eosinofilního chromofóbního karcinomu od onkocytomu (onkocytom má rovněž reakci s vimentinem negativní). V tomto případě je nutno provést vyšetření elektronovým mikroskopem a hledat typické cytoplasmatické mikrovesikuly chromofóbního karcinomu.

ZÁVĚR:

Je zřejmé, že nový rozmach histopatologické diagnostiky renálních karcinomů je pro urology velmi zajímavou problematikou. Patologové nám zřejmě budou moci v dohledné době zodpovědět otázky, které kliniky nejvíce zajímají - jaká je prognóza nemocného, jaké lze očekávat biologické chování zhoubného onemocnění, jak jej lze včas diagnostikovat. Časnou diagnostiku nádorových onemocnění spolu s metodami, jež by nám mohly pomoci ještě před operací jednoznačně odlišit benigní léze od lézí zhoubných, je nutno považovat za stále dominantní úkol klinika, patologa i radiodiagnostika. Význam této úvahy vzrůstá s nutností léčit nemocné se solitární ledvinou či s oboustranným postižením. I při vědomí nízké incidence onkocytomů stále máme na vědomí fakt, že každá operace je pro nemocného zátěž. Zbytečná operace pak dvojnásobná.

LITERATURA:

1. Taki A., Nakatani Y., Misugi K., Yao M., Nagashima Y.: Chromophobe renal carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod. Pathol.* 1999, Mar.12(3), 310 - 317.
2. Novák J.: Nádory ledvin. *Studia GEO*, 1994.
3. Yorukoglu K., Aktas S., Mungan M.U., Kirkali Z.: Tubular dysplasia and carcinoma in situ : precursors of renal cell carcinoma. *Urology* 1999, Apr. 53(4), 684 - 689.
4. Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D.: *Campbells Urology*, VI edition, Vol.II. Renal Tumours, Saunders Company 1996, 1053 - 1062.
5. Thoenes W., Storkel S., Rumpelt H.J.: Histology and Classification of Renal Cell Tumours (Adenomas, Oncocytomas and Carcinomas). *Path.Res.Pract.* 181, 1986, 125-143.
6. Mancilla - Jimenes R., Stanley R. J., Blath R.A.: Papillary Renal Cell Carcinoma. A Clinical, Radiologic, and Pathologic Study of 34 Cases., *Cancer*, Vol.38, Dec. 1976, str. 2469 - 2480.
7. Tickoo S.K., Amin M.B.: Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. Analysis of their potential utility in the differential diagnosis. *Am.J.Clin.Pathol.* 1998, Dec. 110(6), 782 - 787.
8. Herbers J., Schullerus D., Chudek J., Bugert P., Kanamaru H., Zeisler J., Ljungberg B., Akhtar M., Kovacs G.: Lack of genetic changes at specific genomic sites separates renal oncocytomas from renal cell carcinomas. *J.Pathol.* 1998, Jan. 184(1), 58 - 62.
9. Megumi Y., Nishimura K.: Chromophobe cell renal carcinoma. *Urol.Int.* 1998., 61(3), 172 - 174.
10. DeLong W.H., Sakr W., Grignon D.J.: Chromophobe Renal Cell Carcinoma: A Comparative Histochemical and Immunohistochemical Study. *J.Urol.Path.* 1996, 4, 1 - 7.
11. Bonsib M.B.: Renal Chromophobe Cell Carcinoma the Relationship Between Cytoplasmic Vesicles and Colloidal Iron Stain. *J.Urol.Path.* 1996, 4, 9 - 12.
12. Akhtar M., Kardar H., Linjawi T., McClintock J.: Chromophobe Cell Carcinoma of the Kidney. *Am.J.Surg.Pathol.* 1995, 19, 1245 - 1256.
13. Hen W., Welter C., Walich A.: Chromophobe Renal Cell Carcinoma and Renal Oncocytoma. *J.Urol.Path.* 1993, 1, 145 - 155.
14. Speichler M.R., Schoell B., de Monoir S.: Specific Loss of Chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 in Chromophobe Renal Cell Carcinomas revealed by comparative genomic hybridisation. *Am.J.Pathol.* 1994, 145, 356 - 364.
15. Chudek J., Schullerus D., Wilhem M., Kovacs G.: Lack of interleukin 6 (IL-6) and transforming growth factor alpha (TGF-alpha) expression in chromophobe renal cell carcinomas. *Br.J.Cancer* 1998, Nov. 78(9), 1162 - 1164.
16. Renshaw A.A., Henske E.P., Loughin K.R.: Aggressive Variants of Chromophobe Renal Cell Carcinoma, *Cancer* 1996, 78, 1754 - 1761.
17. Renshaw A.A., Richie J.P.: Subtypes of renal cell carcinoma. Different onset and sites of metastatic disease. *Am.J.Clin.Pathol.* 1999, 111(4), 539 - 543.
18. Crotty T.B., Farrow G.M., Lieber M.M.: Chromophobe Cell Renal Carcinoma : Clinicopathologic study of 50 cases. *J.Urol.* 1995, 194, 964 - 967.
19. Pitz S., Moll R., Storkel S.: Expression of Intermediate Filament Proteins in Subtypes of Renal Cell Carcinomas and in Renal Oncocytomas. *Lab.Invest.* 1987, 56, 643-653.
20. Guanawan B., Bergamnn F., Braun S., Hemmerlein B., Ringert R.H., Jakse G., Fuzesi L.: Polyploidization and losses of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13 and 17 in three cases of chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer.Genet.Cytogenet.* 1999, Apr. 110(1), 57 - 61.

MUDr. Zbyněk Veselský
Urologická klinika
Fakultní nemocnice
500 05 Hradec Králové