

M. Hora¹, Z. Ouda¹, O. Hes², M. Michal²,
M. Roušarová³

Fakultní nemocnice Plzeň

¹Urologická klinika

Přednosta: doc. MUDr. Z. Ouda, CSc.

²Šiklův patologicko-anatomický ústav

Přednosta: prof. MUDr. F. Fakan, CSc.

³Národní onkologický registr

Vedoucí: MUDr. M. Roušarová

ONKOCYTOM LEDVINY - NÁDOR JEDNOZNAČNĚ BENIGNÍ

KLÍČOVÁ SLOVA:

Nádory ledvin
Onkocytom
Benignita
Histopatologie

SOUHRN:

Onkocytom ledviny (M8290/1) tvoří kolem 5 % všech nádorů ledvin. Dříve byla v literatuře opakovaně uváděna možnost jeho maligního chování. Dnešní znalosti ale ukazují, že tzv. metastazující onkocyty byly patrně špatně histologicky klasifikované chromofobní karcinomy ledviny či granulární varianty světlóbuněčného renálního karcinomu. Klíčovou úlohu hraje tedy správná histologická diagnóza.

V období 1992 až 3/1999 bylo na urologické klinice FN Plzeň odoperováno 15 pacientů pro onkocytom (tj. 4,82 % z celkového počtu 311 operovaných nádorů ledvin). Jednalo se o 8 mužů a 7 žen, průměrný věk 67,6 ± 6,0 let.

Pacienti žijí bez známek generalizace onkocytomu či zemřeli na jiná onemocnění.

Práce autorů potvrzuje zařazení onkocytomu ledviny mezi benigní nádory. Nutno však mít na paměti, že je zde nutná perfektní diferenciální diagnostika patologa.

KEY WORDS:

Renal tumors
Oncocytoma
Benignity
Histopathology

SUMMARY:

RENAL ONCOCYTOMA - TUMOR OF UNAMBIGUOUS BENIGNITY

Renal oncocytoma (M8290/1) represents about 5 % of all renal tumors. Former literature repetitively mentioned the possibility of its malignant development. The update knowledge document that so called metastatic oncocytomas were probably chromophobe renal cell carcinomas or granular forms of clear cell renal carcinoma with incorrect histology classification. The correct histology diagnosis has the crucial significance.

In the time period from 1992 to 3/1999 the number of 15 patients underwent surgery for oncocytoma at the Urology Department of the Faculty Hospital in Plzeň (representing 4,82 % from the total number of 311 renal tumor operations). 8 patients were male and 7 were female, the average age was 67,6 ± 6,0 years.

Patients survive without symptoms of oncocytoma's generalization or some have died for different reasons.

This study certifies the classification of renal oncocytoma as benign tumor. Authors conclude that in such cases is the perfect differential diagnostics of the pathologist crucial.

ÚVOD:

Onkocytem tvoří kolem 5 % nádorů ledvin a poprvé jej popsal Zippel v roce 1942. Od té doby byla o něm napsána celá řada prací, opakovaně nacházíme články o onkocytomech i v české literatuře [3, 7, 9, 10, 21]. Etiologie je neznámá, je však možný familiární výskyt [19]. Symptomatologie je chudá, ve více než 80 % se nachází onkocytem náhodně [1, 15]. Vyšetřovací algoritmus je shodný s ostatními nádory ledvin, jeho odlišení od karcinomu dle předoperačních vyšetření je velmi obtížné. Léčba je chirurgická dle stejných zásad jako u ostatních tumorů ledvin [9]. Dříve se objevovaly v urologické literatuře poznámky o jeho možném maligním chování, dle současných poznatků se však jedná o nádor zcela benigní, proto jsme se rozhodli podat přehled literatury týkající se chování onkocytomu a ověřit si poznatky na vlastním souboru pacientů.

SESTAVA NEMOCNÝCH, METODA:

V období od 1. 1. 1992 do 31. 3. 1999 bylo na urologické klinice FN Plzeň odoperováno 15 pacientů pro tumor ledviny s následnou histologickou diagnózou onkocytomu (tj. 4,82 % z celkového počtu 311 operovaných nádorů ledvin). Jednalo se o 8 mužů a 7 žen, průměrný věk 67,6 ± 6,0 let. U jednoho pacienta byla provedena heminefrektomie, u ostatních nefrektomie. Pacienti byli poté většinou sledováni na urologické ambulanci FN Plzeň. Data o pacientech, kteří nebyli na této ambulanci sledováni, byla získána různými metodami (dotazem u ošetřujícího praktického lékaře, dopisem pacientovi, vyhledáním údajů v Národním onkologickém registru).

VÝSLEDKY:

Ze souboru zemřeli 3 pacienti. Jeden muž zemřel 72 měsíců od nefrektomie na karcinom prostaty histologicky ověřený, trpěl též těžkou formou ICHS. Další muž zemřel za 73 měsíců od diagnostikování onkocytomu na zhoubný nádor plic C34,9 - diagnóza byla stanovena na základě klinické pitvy. Tento muž navíc trpěl mnohočetným uroteliálním karcinomem, byl po TUR tumoru močového měchýře a po nefroureterektomii pro tumor ledvinné pánevičky - právě z této ledviny byl získán onkocytem jako náhodný nález. U všech ostatních pacientů byl onkocytem základní indikací k chirurgickému zákroku, u jednoho pacienta byla ledvina s tumorem zároveň postižena i odlitkovou pyelolitiázou. Jedna žena zemřela 36 měsíců od operace na ICHS. Ostatních 12 pacientů je zdrávo bez známek generalizace onkocytomu v průměru 42,3 ± 25,2 měsíců (2 - 100 měsíců).

DISKUSE:

Onkocytem je v povědomí urologů znám jako benigní tumor, u nějž je ale možné ve výjimečných případech maligní chování. Též se traduje dělení onkocytomu dle gradingu s tím, že se onkocytem s vyšším grade může chovat maligně. Nejčastěji citovanou prací k podpoře uvedených poznatků je práce Liebera a kol. z Mayo Clinic v Rochesteru v Minnesotě z roku 1981 [13]. Lieber a kol. v ní popsali 90 onkocytomů, z nich 62 s grade I, 28 s grade II - z nich 4 zemřeli na generalizaci tumoru. Od té doby však došlo k velké řadě změn, a to zejména v histopatologické diagnostice. Patology

byla zavedena zcela nová klasifikace karcinomů ledviny (světlobuněčný, chromofobní, papilární, ze sběrných kanálků a nediferencovaný) [16]. U světlobuněčného karcinomu je možná granulární varianta, která se vyznačuje vysokým maligním potenciálem. Chromofobní renální karcinom byl poprvé popsán až v roce 1985. Právě zmíněný chromofobní karcinom ledviny a eventuálně i granulární varianta světlobuněčného renálního karcinomu se vyznačují podobnou histologickou strukturou jako onkocytem (zejména eosinofilní cytoplazma), takže je jejich záměna velmi snadno možná, a tím se vysvětlují kazuistiky "metastazujících onkocytomů" [1].

Histologická diagnostika se stále vyvíjí a např. pozitivní zkouška Haleho koloidním železem, považovaná za specifickou jen pro chromofobní karcinom, byla prokázána i u onkocytomů [8]. Dnes však pomocí řady metod jsou patologové schopni diferencovat vcelku spolehlivě onkocytem od různých variant karcinomů, takže možnost chybné diagnózy je dnes u erudovaného patologa minimální. V klasickém HE barvení jsou většinou nepřítomné nekrózy a velké hemoragie, je nízká mitotická aktivita, nádor má dobře organizovanou alveolární či trabekulární strukturu [8]. Byly popsány tzv. atypické onkocytomy, které mohou vykazovat určité odchylky (nekrózy, transkapsulární invaze, vyšší aktivita proti PCNA - tyto formy jsou ale klinicky shodné s "klasickými" onkocytomy) [14]. V klasickém HE barvení lze využít v diferenciální diagnostice přesného hodnocení nukleárních parametrů [17]. Imunohistochemicky dává onkocytem pozitivní reakci s mitochondriálními antigeny, neboť granulární cytoplazma je u onkocytomu dána nadbytkem abnormálních mitochondrií [8], dále pozitivně reaguje s protilátkami k B3P (band 3 protein) [4]. Odlišit onkocytem lze i za pomoci elektronové mikroskopie, tato metoda však v praxi není rutinně využívána [8]. Od roku 1987 se začaly zkoumat i cytogenetické změny onkocytomů [12]. Typické jsou translokace chromozomu 11 s bodem zlomu na 11q13 a kombinované ztráty chromozomů 1 a X/Y, byly popsány i další aberace [6]. Využití cytogenetiky v praxi patologů ale zatím není běžně dostupné. Na "agresivním" chování onkocytomu se může podílet i nerozpoznaný světlobuněčný karcinom, který byl opakovaně popsán v kazuistikách ve stejné ledvině s onkocytomem [1, 5, 18].

V druhé polovině devadesátých let byly publikovány tři práce většího rozsahu zabývajících se mimo jiné i biologickou povahou onkocytomu:

Perez-Ordóñez a kol. z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center v New Yorku roku 1997 [15] publikovali práci o 70 pacientech s onkocytomy mezi 954 nádory ledvin (7,0 %). Průměrná doba sledování byla 58 měsíců (1 - 181 měsíců). U 61 pacientů byl onkocytem unifokální, u 9 multifokální a u 3 bilaterální. U jednoho pacienta se 18 měsíců po stanovení diagnózy onkocytomu objevily metastázy v játrech a kostech a 6 měsíců nato zemřel. Pacient však nebyl pitván. U dalšího pacienta byla v době radikální nefrektomie známa metastáza jater, která byla při bioptickém vyšetření popsána jako onkocytem, přičemž tento pacient je 58 měsíců (!) od diagnózy živ, nález na játrech je stabilizován. Vzhledem k chování nálezu na játrech a známému faktu, že pouhá punkční biopsie drobného vzorku tkáně může mít u nádorů ledvin velké procento chybných odečtení (lze při biopsii např. zaměnit i adenom s karcinomem [20]), pak i v té-to práci nenacházíme jednoznačný důkaz možného maligního chování onkocytomu.

Amin a kol. z Henry Ford Hospital v Detroitu v Michiganu [1] (v týmu byl i Farrow z Mayo Clinic v Rochesteru v Minnesotě, který

byl spolautorem zmiňované Lieberovi práce z roku 1981 [13]) v roce 1997 publikoval sestavu 80 pacientů s onkocytomem, přičemž u žádného z nich nedošlo ke generalizaci. Průměrná doba sledování byla 7,6 roku (15 - 200 měsíců), u 4 pacientů byl onkocytom bilaterální, u 2 multifokální. Amin se spolupracovníky ve své práci přehodnotil i celou výše zmiňovanou sestavu publikovanou Lieberem a kol. v roce 1981 [13] a všechny "onkocyto- my s grade II" přehodnotili na chromofobní renální karcinom. Práce Amina a kolektivu, což je mimořádně erudovaný autorský kolektiv, je základem našeho tvrzení o naprosté benignitě onkocytomu.

Dechet a kol., opět z Mayo Clinic v Rochesteru v Minnesotě [5], publikovali v roce 1999 sestavu 138 pacientů s onkocytomem v souboru 2532 (t.j. 5,45 %). U 131 (95 %) byl tumor solitární, u 7 (5 %) oboustranný, u 6 (8 %) mnohočetný. U 14 (10 %) byl synchronní renální karcinom. U 6 (4 %) se časem vyvinul metachronní onkocytom. Průměrná doba sledování byla 41 měsíců (0 - 200), přičemž přežití z pohledu onkocytomu ("disease specific survival rate") bylo 100 %. Jedná se o zatím největší publikovaný soubor onkocytomů a opět potvrzující benignitu onkocytomu.

Kromě zmíněné tradované možnosti agresivního chování onkocytomu je nutné upozornit na další mýtus rozšířený mezi urology. Opakovaně se uvádí možnost stanovení diagnózy onkocytomu z biopsie jehlou, z aspirační cytologie či ze zmrazené biopsie. Barnes a kol. [2] však již v roce 1983 prokázali, že některé karcinomy ledvin mají místa shodná se strukturou onkocytomu, takže může dojít snadno k chybné diagnóze. Zcela jistě lze tedy diagnózu onkocytomu vyřknout až po řádném vyšetření celého tumoru škálou výše popsaných histologických technik.

ZÁVĚR:

Závěrem lze říci, že onkocytom je benigní tumor, žádná z dostupných prací včetně našeho souboru neprokazuje možnost jeho maligního chování. Dříve popisované agresivní metastazující onkocyto- my byly ve skutečnosti většinou nerozpoznané chromofobní renální karcinomy. Z uvedeného vyplývá, že pro stanovení diagnózy onkocytomu je nutná perfektní práce patologa a histopa- tologické vyšetření celého tumoru.

LITERATURA:

1. Amin M. B., Crotty T.B., Tickoo S.K., Farrow G.M.: Renal oncocytoma: a reappraisal of morpho-logic features with clinicopathological findings in 80 cases, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21(1); s. 1-12
2. Barnes A., Beckman E.N.: Renal oncocytoma and its congeners, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1983, 79; 312-318
3. Baše J.: Bilaterální multifokální onkocyto- my ledviny, *Rozhl. Chir.*, 75, 1996; s. 573-575
4. Bonsib S.M., Bromley Ch: Immunocytochemical analysis of band 3 protein in renal cell carcinoma, nephroblastoma, and oncocytoma, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1994, 118; s. 702-704
5. Dechet Ch.B., Bostwick D.G., Blute M.L. et al.: Renal Oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma, *J. Urol.*, 1999, 162; s. 40-42
6. Dijkhuizen T. van den Berg E., Störkel S. et al.: Renal oncocytoma with t(5;12;11), DER (1)t(1;8) and ADD (19): "true" oncocytoma or chromophobe adenoma?, *Int. J. Cancer*, 1997, 73; s. 521-524
7. Hanuš T., Novák J., Petřík R., Voska L.: Renální onkocytom, *Rozhl. Chir.*, 76, 1997; s. 530-533
8. Hes O., Michal M., Skálová A.: Renal oncocytomas with Hale's colloidal iron-positive cytoplasm, *J. Urol. Pathol.*, 1997, 7; s. 177-187
9. Hora M., Hes O.: Histologie nádorů ledvin dospělých, *Čes. Urol.*, 5/1998, 2; s. 29-32
10. Hora M., Ouda Z., Schejbalová E. et al.: Histologické nálezy u nádorů ledvin, *Rozhl. Chir.*, 1/1997, 76; s. 9-16
11. Kostakopoulos A., Stavropoulos N.J.: Renal oncocytoma: management and treatment, *Eur. Urol. Update Ser.*, 2/1995, 4; 10 s.
12. Kovacs G., Szűcs S., Eichner W. et al.: Renal oncocytoma - a cytogenetic and morphologic study, *Cancer*, 1987, 59; s. 2071-2077
13. Lieber M.M., Tomera K.M., Farrow G.M.: Renal oncocytoma, *J. Urol.*, 1981, 125; s. 481-485
14. Morell-Quadreny L., Gregori-Romero M.A., Carda-Batalla C., Llombart-Bosch A.: Renal oncocytoma (typical and atypical variants), *Int. J. Surg. Pathol.*, 1996, 3(4); s. 219-228
15. Perez-Ordóñez B., Hamed G., Campbell S. et al.: Renal oncocytoma: a clinico-pathologic study of 70 cases, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21(8); s. 871-883
16. Störkel S., Eble JN, Adlakha K et al.: Classification of renal cell carcinoma, *Cancer*, 5/1997, 80; s. 987-989
17. Tickoo S.K., Amin M.B.: Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma, *Am. J. Clin. Pathol.*, 1998, 110; s. 782-787
18. Val-Bernal J.F., González-Vela C., Gómez J., Acebo E.: Unilateral simultaneous renal cell carcinoma and oncocytoma, letters to the editor, *Am. J. Surg. Pathol.*, 1998, 22(2); s. 271-272
19. Wereich G., Glenn G., Junker K. et al.: Familial renal oncocytoma: clinicopathological study of 5 families, *J. Urol.*, 1998, 160; s. 335-340
20. Wu T., Bihle R., Yum M.N.: Heterotopic adrenal cortical adenoma masquerading as metastatic renal cell carcinoma, *J. Urol.*, 2/1999, 161; s. 595-596
21. Zátura F., Fiala R., Študent V. et al.: Onkocytom ledviny jako příčina výrazné anémie, *Čes. Urol.*, 1/1998, 2; s. 16-17

MUDr. Milan Hora
Urologická klinika FN Plzeň
E. Beneše 13
305 99 Plzeň
horam@fnplzen.cz