

Karcinom ledvin dospělých

Miroslav Podhola

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN v Hradci Králové

Karcinomy ledvin tvoří asi 3 % maligních nádorů v dospělosti, ale až 80 % všech maligních nádorů ledvin. Muži jsou postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy. Až na výjimky se vyskytuje v dospělosti a to nejčastěji v 6. a 7. dekádě života. Karcinom ledviny může být v 5–10 % případů multicentrický, vzácně bilaterální (v 1–6 % případů).

Prognóza karcinomu ledviny závisí na několika parametrech: čím vyšší stupeň má stage nádoru, tím horší prognózu lze očekávat. Dále u malých nádorů do 3 cm lze počítat s relativně příznivou prognózou, zatímco u velkých nádorů, které měří více než 12 cm, je velmi pravděpodobný nepříznivý průběh. Pro prognózu karcinomu ledviny je velmi důležitý jaderný grading nádoru, mající význam především u světlobuněčných a papilárních karcinomů. Světová zdravotnická organizace rozeznává následující typy karcinomu ledviny: světlobuněčný karcinom, papilární karcinom, chromofóbní karcinom, karcinom ze sběracích kanálků, medulární karcinom, karcinom spojený s Xp11.2 translokacemi/fúzí genu, mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom a neklasifikovaný karcinom ledviny.

Klíčová slova: ledvina, karcinom ledviny, klasifikace.

Renal cancer in adults

Renal cell carcinomas account for 3 % of adult malignancies and 80 % malignant renal tumors. Men are more often affected than women in a ratio of approximately 2 to 1. The carcinoma arises mainly in adults with a peak in 6th and 7th decade of life. In 5–10 % cases multicentric tumor is observed and bilateral tumor in 1–6 % respectively. The prognosis is related to several parameters. There is a close correlation between staging system and outcome. Size of the primary tumor relates to prognosis for the very small (less than 3 cm) and the very large (over 12 cm) tumors. Nuclear grade of the tumor is an important predictor of survival especially in clear cell carcinoma and papillary carcinoma. The WHO classification subdivides renal carcinomas into clear cell carcinoma, papillary carcinoma, chromophobe cell carcinoma, collecting duct carcinoma, medullary carcinoma, renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations / TFE3 gene fusions, mucinous tubular and spindle cell carcinoma and unclassified carcinoma.

Key words: kidney, renal cell carcinoma, classification.

Onkologie 2009; 3(2): 80–82

Úvod

Karcinom ledviny tvoří u dospělých asi 3 % všech maligních nádorů a vyskytuje se především mezi 50. a 60. rokem věku, asi dvakrát častěji u mužů než u žen (1, 2, 21). Karcinom může být multicentrický i bilaterální a může mít familiární výskyt. Prognózu karcinomu ovlivňuje několik faktorů. Je důležité, o jaký histologický typ karcinomu jde, protože některé karcinomy se chovají velmi agresivně a jsou obtížně léčitelné, zatímco jiné mají relativně příznivý průběh. Velký význam má dále stadium nádoru (stage), kdy platí, že čím vyšší stage, tím horší je prognóza. S tím souvisí i velikost karcinomu, kdy tumory menší než 3 cm se většinou chovají relativně příznivě, zatímco ty, které měří více než 12 cm, mívají obvykle prognózu špatnou. Avšak velikost většiny nádorů v době diagnózy se pohybuje mezi těmito rozměry, a proto systém TNM klasifikace určil hranici 7 cm, která tumory dělí na příznivější a méně příznivé. Ukázalo se však, že hranice velikosti okolo 5 až 5,5 cm je prediktivnější pro přežití pacientů s karcinomem ledviny stage I. Dalším velmi důležitým prognostickým faktorem je mikroskopický grading nádorových buněk, který významně

koreluje se stadiem onemocnění (stage). Pro stanovení jaderného grade karcinomu ledvin se používá systém podle Fuhrmanové, rozeznávající čtyři stupně, který vychází ze vzhledu jader nádorových buněk. Rozhoduje velikost a tvar jádra a jeho obsah (3).

WHO rozeznává následující typy karcinomu ledvin (22):

- světlobuněčný karcinom,
- papilární karcinom,
- chromofóbní karcinom,
- karcinom ze sběracích kanálků,
- medulární karcinom,
- karcinom spojený s Xp11.2 translokacemi/fúzí genu,
- mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom,
- neklasifikovaný karcinom.

Světlobuněčný karcinom ledviny

Jde o nejčastější formu karcinomu ledviny tvořící asi 75 % všech nádorů ledvin (1, 2). Nádor nejčastěji vzniká v 6. dekádě života. Může být multicentrický (5 %) a vzácně bilaterální (0,5–3 %). Makroskopicky se jeví jako dobře ohraničená

masa, často s pseudopouzdrem. Může vzniknout v kterékoliv části ledvinné kůry a často se vyklenuje vysoko nad konturu ledviny do okolní tukové tkáně. U pokročilejších nádorů se setkáváme s prorůstáním do pánevníčky a do žilního systému ledviny, kdy se nádor může renální žilou šířit ve formě nádorového trombu do dolní duté žíly a případně do pravé srdeční síně. Na řezu je okrově žlutý nebo až oranžový, méně často bělavý (žlutá barva je způsobena přítomností tukových látek v nádorových buňkách). Pokud je tuhý a bělavý, může to svědčit o sarkomatoidní transformaci nádoru. Často se pozorují hemoragie, nekrózy, někdy také cysty. V případech s výraznou cystickou transformací může připomínat cystický nefrom, takový nádor se jmenuje **multilokulární cystický světlobuněčný karcinom ledviny** a prognóza je velmi dobrá.

Mikroskopicky tvoří klasický světlobuněčný karcinom solidní nebo tubulární, případně cystické struktury tvořené světlými buňkami, které obsahují lipidy a glykogen. Mezi nimi je pak typická vaskulární síť. Někdy mají nádorové buňky granulární eozinofilní charakter. V minulosti byly proto takové nádory někdy mylně

považovány za samostatný typ karcinomu ledviny, ale ve skutečnosti jde o granulární variantu světlobuněčného karcinomu ledviny (4). Tato varianta má špatnou prognózu (pozoruje se často vyšší jaderný grade). U světlobuněčného karcinomu ledviny lze prokázat typickou cytogenetickou abnormalitu, kterou je ztráta chromozomu 3p (krátké raménko chromozomu 3) (5). Světlobuněčný karcinom se vyskytuje buď sporadicky, nebo v rámci von Hippel-Lindauovy choroby (mnohočetný, bilaterální, často u mladých lidí).

Prognóza konvenčního karcinomu ledviny se zhoršuje s rozsahem nádoru (stage) a s rostoucím jaderným gradem. Pokud nádor překročí ledvinou kapsulu, roste nitrožilně, nebo metastazuje, bývá prognóza horší. Velmi špatné vyhlídky má nádor, který podlehl sarkomatoidní transformaci.

Papilární renální karcinom

Papilární renální karcinom je druhým nejčastějším typem renálního karcinomu, kdy tvoří asi 10–15 % případů (2). Měl by měřit více jak 5 mm. Často se zároveň v ledvině najdou další vícečetné drobné adenomy (6, 7). Postihuje častěji muže než ženy (poměr 5:1–8:1) a je nejčastějším typem karcinomu u mladých dospělých.

Makroskopicky bývá papilární karcinom dobře ohraničený, šedý až nažloutlý. Větší nádory mívají lem tuhého vaziva. V nádoru jsou časté hemoragie a nekrózy. Nekrózy mohou být někdy tak rozsáhlé, že je téměř celý nádor změněn v polotekutou hnědou hmotu a vitální tkáň se najde jen ve zbytcích na vnitřní stěně vazivového lemu nádoru.

Mikroskopický obraz je charakteristický přítomností nádorových papil, na jejichž povrchu jsou buď drobné, nebo naopak objemné buňky. V papilách je typická přítomnost pěnítych makrofágů napěchovaných lipidy. Někdy může nádor růst tubulopapilárně nebo dokonce solidně; jde o tzv. **solidní variantu papilárního karcinomu ledviny** (8).

Papilární karcinom ledviny se dělí na dva podtypy: **typ 1** je častější a je tvořen tubulopapilárními strukturami lemovanými drobnými buňkami se světlejší cytoplazmou a malými jádry s nenápadnými jádérky. V papilách jsou četné pěníté makrofágy a v nádoru je poměrně hodně psamatózních tělísek. **Typ 2** má objemnější buňky s bohatou cytoplazmou. Jádra jsou velká a jádérka nápadná. Pěnítych makrofágů a psamatózních tělísek je málo (9).

Pro prognózu papilárního karcinomu je velmi důležitý jaderný grade. U nádorů s malými

buňkami a velkým množstvím pěnítych makrofágů se setkáváme s nižším jaderným gradem; u těchto nádorů se s metastazováním nesetkáváme (těchto nádorů je většina). Nádory, které propadají masivně nekróze, mívají obecně lepší prognózu. U nádorů, kde je jaderný grade vysoký a kde dochází k sarkomatoidní transformaci, je nutno počítat s horší prognózou.

Recentní práce upozorňují na novou jednotku, tzv. **tubulocystický karcinom ledviny**, kdy se původně spekulovalo, že jde o nízce maligní tumor příbuzný karcinomu ze sběracích kanálků. Často je však nalezen spolu s papilárním karcinomem a sdílí s ním i společné molekulárně genetické a imunohistochemické charakteristiky, a proto se uvažuje o jeho příbuznosti s papilárním karcinomem ledviny. Jde o tumor nižšího stupně malignity, který někdy metastazuje do regionálních lymfatických uzlin (20).

Chromofóbní karcinom ledviny

Tento nádor tvoří asi 5 % renálních karcinomů (1). Ojedinele může být multifokální i bilaterální. Makroskopicky bývá dobře ohraničený, světle hnědý (10). Mikroskopicky buňky chromofóbního karcinomu mají buď objemnou, světlou retikulární cytoplazmu se zřetelnými buněčnými hranicemi (klasická varianta), nebo jsou menší a cytoplazma má eozinofilní granulární charakter s perinukleárním projasněním (eozinofilní varianta). Jádra jsou svráštělá, hrozinkovitá (11). Nádor roste většinou solidně, místy tvoří tubuly nebo mikrocysty. Charakteristická je přítomnost intracytoplazmatických vezikul velikosti 150–300 nm, pozorovatelných v elektronovém mikroskopu (12).

Chromozomální analýza ukazuje poruchy chromozomů 1, 2, 6, 10, 13 a 17 (2).

Prognóza chromofóbního karcinomu ledviny je ve většině případů příznivá. Horší prognózu lze očekávat u objemných nádorů (větších jak 80 mm), nebo u těch, kde je přítomna papilární komponenta nádoru. Přibližně v 5–10 % případů může dojít k sarkomatoidní přeměně a pak je prognóza takového nádoru velmi špatná (13, 14, 15, 21).

Karcinom ze sběracích kanálků

Jde o poměrně vzácný nádor, který tvoří méně než 1 % renálních karcinomů. Průměrný věk výskytu je 55 let, postihuje poněkud častěji muže než ženy. V době operace dosahuje velikosti 25–120 mm (průměr 50 mm). Nádor vzniká ve dřeni ledviny, kde tvoří tužší bělavý uzel s neostrými okraji. Pokud je nádor již pokročilý a vel-

ký, prorůstá také do kůry a do hilových struktur ledviny. Na řezu jsou často patrné nekrózy.

Mikroskopicky se karcinom ze sběracích kanálků skládá z infiltrativně rostoucích tubulárních a papilárních struktur, mezi nimiž je bohaté desmoplastické stroma. V nádoru se také velmi často vyskytuje smíšená zánětlivá infiltrace.

Karcinom ledviny vycházející ze sběracích kanálků vykazuje delece chromozomů 1, 6, 8, 14, 15, 21 a 22 (16).

Prognóza tohoto karcinomu je špatná, 40 % postižených má metastázy již v době operace. Tento nádor metastazuje do lymfatických uzlin, kostí, plic a nadledvin.

Medulární karcinom ledviny

Tento nádor ledviny byl původně řazen do skupiny tumorů vycházejících ze sběracích kanálků, avšak ukazuje se, že je zřejmě samostatným typem karcinomu ledvin. V naší populaci se s ním prakticky nesetkáme, protože se vyskytuje u lidí se srpkovitou anémií. Postižení jsou především mladí lidé ve 2. a 3. dekádě života; často v pokročilém stadiu onemocnění. Nádor vzniká ve dřeni, kde roste jako špatně ohraničená šedobílá masa. Mikroskopicky má mikrocystickou, adenoidní nebo solidní úpravu s přítomností desmoplastického stromatu a leukocytárního zánětlivého infiltrátu. Charakteristické genetické změny u tohoto nádoru nebyly v naprosté většině případů pozorovány (ojediněle byla nalezena ztráta chromozomu 22). Prognóza medulárního karcinomu ledviny je extrémně špatná; pacienti obvykle zemrou v průběhu několika měsíců od stanovení diagnózy (17, 18).

Karcinom spojený s Xp 11.2 translokacemi/fúzími TFE3 genu

Karcinom spojený s translokacemi chromozomu Xp11.2 vedoucími k fúzími postihujícím TFE3 gen je typický především pro mladé dospělé a děti. Makroskopicky je žlutohnědý, často nekrotický a prokrvácený. Mikroskopicky tvoří papily se světlými nádorovými buňkami. Může metastazovat do regionálních lymfatických uzlin, vzácně do jiných orgánů.

Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom ledviny

Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom ledviny byl považován za součást spektra karcinomu ze sběracích kanálků, ale v poslední době převažuje názor, že jde o samostatnou jednotku. Nádor je mnohem častější u žen než u mužů. Makroskopicky je šedý

nebo žlutohnědý. Mikroskopicky se skládá z větvenitých a kuboidálních buněk s tvorbou tubulů, navíc je přítomno mucinózní stroma. Tumor se nechová agresivně, metastázy jsou výjimečné.

Neklasifikovaný karcinom ledviny

Do této skupiny mají být zařazeny ty karcinomy ledviny, které nesplňují kritéria pro typy karcinomů uvedených výše (1). Spadá sem asi 5 % všech renálních karcinomů. Jde o morfologicky i geneticky značně heterogenní skupinu nádorů. Měly by sem patřit nádory, kde nelze jednoznačně rozhodnout mezi dvěma typy karcinomu, které byly uvedeny výše (např. světlobuněčný a chromofóbní karcinom) nebo větrenobuněčné karcinomy vysokého stupně malignity připomínající sarkom bez zřetelné epitelové komponenty a jiné „nerozpoznatelné“ nádory.

Sarkomatoidní karcinom ledviny tvoří asi 1 % ledvinových karcinomů. Nejde o samostatný typ nádoru, ale je výrazem dediferenciace některého z výše uvedených typů karcinomu ledviny (19). Nejčastěji podléhá této změně konvenční (světlobuněčný) karcinom a chromofóbní karcinom (14). Mikroskopicky se podobá nejrozličnějším mezenchymálním sarkomům (fibrosarkom, pleomorfni sarkom apod.).

Prognóza těchto karcinomů je velmi nepříznivá.

Familiární renální karcinom

Ledvina bývá nádory postižena u různých dědičných syndromů. Nemocní většinou mají multifokální nebo bilaterální tumory. U **nemoci von Hippel-Lindauovy** se objevují renální cysty a mnohočetné i bilaterální světlobuněčné kar-

cinomy často s hemangioblastomem CNS, feochromocytomem a neuroendokrinními nádory. V případě **Birt-Hogg-Dubé syndromu** vznikají mnohočetné chromofóbní karcinomy, hybridní tumory (chromofóbní karcinom/onkocytom), případně papilární karcinom ledviny. Navíc se pozorují plicní cysty a spontánní pneumotorax. Pacienti trpící **hereditární leiomyomatózou** mají často leiomyosarkom a děložní leiomyomy. V ledvinách se pak setkáváme s papilárním karcinomem typu 1. Syndrom hereditárního papilárního karcinomu představuje riziko mnohočetných, i bilaterálních papilárních renálních karcinomů typu 1.

Literatura

1. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith B., et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*, 1997; 183: 131–133.
2. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal carcinoma. *Cancer*, 1997; 80: 987–989.
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C, et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982; 6: 655–663.
4. Amin M, Barnabas N, Nanavati, et al. Granular renal cell carcinoma – not otherwise specified, a distinctive subtype of renal cell carcinoma? An investigation using mutational analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Mod Pathol*, 1999; 12: 87A.
5. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*, 1995; 103: 624–635.
6. Kovacs G, Kovacs A. Parenchymal abnormalities associated with papillary renal cell tumors. *J Urol Pathol*, 1993; 1: 301–312.
7. Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 842–849.
8. Renshaw AA, Zhang HUA, Corless CL, et al. Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: clinicopathologic and genetic features. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 1203–1209.
9. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*, 1997; 10: 537–544.

10. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, et al. Chromophobe cell carcinoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 1245–1256.
11. Tickoo SK, Amin MB. 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; 110: 782–787.
12. Latham B, Dickersin GR, OLIVA E. Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma. An ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23: 530–535.
13. Akhtar M, Kfoury H, Kardar A, et al. Sarcomatoid chromophobe cell carcinoma of the kidney. *J Urol Pathol*, 1996; 4: 155–166.
14. Akhtar M, Tulbah A, Kardar AH, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connection. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 1188–1195.
15. Kuroda N, Hayashi Y, Itoh H. A case of chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid foci and a small daughter lesion. *Pathol Int*, 1998; 48: 812–817.
16. Fuzesi L, Cober M, Mittermayer C, et al. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology*, 1992; 21: 155–160.
17. Avery RA, Harris JE, Davis CJ, et al. Renal medullary carcinoma. Clinical and therapeutic aspects of a newly described tumor. *Cancer*, 1996; 78: 128–132.
18. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA, et al. Renal medullary carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 1–11.
19. Mai KT, Blew B, Collins JP. Renal cell carcinoma with extensive and minimal sarcomatoid change. *J Urol Pathol*, 2000; 11: 35–46.
20. Yang XJ, Zhou M, Hes O, et al. Tubulocystic Carcinoma of the Kidney. Clinicopathologic and Molecular Characterization. *Am J Surg Pathol*, 2008; 32: 177–187.
21. Michal M, Hes O, Mukenšnábl P. Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň, Euroverlag, 2000: 142 s.
22. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO Classification of tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004.

MUDr. Miroslav Podhola, Ph.D.

Fingerlandův ústav patologie, LF UK v Praze,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
podhola@fnhk.cz