

# ADULTNÍ NÁDORY LEDVINY VYCHÁZEJÍCÍ Z TUBULÁRNÍHO EPITELU

## TUMOURS OF THE RENAL TUBULAR EPITHELIUM IN ADULTS

HUŠEK K., LZIČAROVÁ E.

I. PATOLOGICKOANATOMICKÝ ÚSTAV MU, BRNO

**Souhrn:** Mezi nádory ledviny dospělých vycházejících z tubulárního epitelu se řadí papilární adenom, onkocytární adenom, metanefrický adenom, konvenční karcinom z jasných buněk, papilární karcinom, chromofobní karcinom a karcinom ze sběrných kanálků. Sarkomatoidní karcinom není samostatnou jednotkou, ale představuje sarkomatosní transformaci popsanou u všech typů renálního karcinomu. Mezi nejpoužívanější prognostické ukazatele patří staging, grading, a typing. Bylo prokázáno, že TNM stadium nemoci má zásadní význam pro výhled pacientů a přítomnost metastáz zkracuje dobu přežití. Řada prací dokládá vztah mezi gradingem založeným na hodnocení tvaru jader a přežitím pacientů. Z biomolekulárních ukazatelů vykazují dobrou korelaci s přežíváním pacientů Ki-67 a PNCA. Přínos dalších biomolekulárních ukazatelů (obsah DNA, supresorové geny, neoangiogeneze) pro prognosu karcinomu ledviny zůstává nejistý.

**Klíčová slova:** Renální novotvary - nádory ledviny u dospělých - klasifikace, karcinom ledviny - prognostické faktory - staging - grading

**Summary:** The spectrum of adult renal neoplasms arising from renal tubular epithelium includes papillary adenoma, oncocytoma, metanephric adenoma, conventional clear cell, papillary, chromophobe and collecting duct carcinoma. Sarcomatoid carcinoma is not viewed as a type per se, but rather represents a transformation noted in virtually all types of renal cell carcinoma. Application of common prognostic factors, such as TNM staging, nuclear grading system, histologic typing and their impact in prognostication is reviewed. Evidence exists that tumour stage is significantly associated with outcome. Numerous studies indicate an association of tumour grade based on nuclear characteristics with patient survival for renal cell carcinoma. Of biomolecular prognostic parameters, only assessment of tumour proliferation markers (Ki-67, PCNA) demonstrated good correlation with patients survival. The usefulness of additional prognostic information of other biomolecular factors like DNA content, tumor suppressor genes and neoangiogenesis remains uncertain.

**Key words:** Renal neoplasia - adult tumours of the kidney - classification, renal cell carcinoma - prognostic markers - staging

Cytologicky, strukturálně i biologicky se adultní nádory ledviny vycházející z tubulárního epitelu rozpadají do celého spektra podtypů a užívané termíny obvykle nepostihují popisně jejich morfologickou variabilitu. Současná klasifikace se opírá o klasický histopatologický přístup a zároveň v široké míře přejímá molekulární a cytogenetické charakteristiky. (1,2)

### KLASIFIKACE

Základní klasifikační schéma uvádí tabulka č. 1.

#### Benigní nádory.

**Papilární adenom.** Makroskopicky nepřesahuje velikost 5 mm. Histologicky má papilární stavbu podobnou nízcce malignímu papilárnímu karcinomu ledviny a neexistují spolehlivá cytologická kritéria jež by obě tyto jednotky odlišila. Na benignitu se usuzuje nepřímě z jeho častého výskytu. Papilární adenomy vykazují charakteristické alterace chromosomů +17, +7, -Y. (2, 3)

**Onkocytom.** Tvoří 5-7% operovaných nádorů vycházejících z tubulů. Histologicky je tvořen převážně solidními partlemi s edematosním nebo hyalinním stromatem. V menší míře vytváří tubulární formace. Cytologicky dominují onkocyty s hojnou granulární eosinofilní cytoplasmou a malými kulatými jádry. Cytogenetické změny mají charakter ztráty chromosomů Y a 1 nebo translokaci 11q13. (2, 4, 5)

**Metanefrický adenom a metanefrický adenofibrom.** Metane-

frický adenom je tvořen velmi malými epiteliálními buňkami, které tvoří malé aciny v bezbuněčném stromatu. Méně často nádorové buňky vytvářejí tubulární, glomeruloïdní nebo papilární formace. Mohou obsahovat kalcifikace. Název „metanefrický“ není zcela přesný, neboť všechny nádory vycházející z ledviny jsou metanefrické. Metanefrický adenofibrom je kompozitní epiteliální a stromální nádor příbuzný s metanefrickým adenomem a dříve se označoval jako „nefrogenní adenofibrom“. (2, 6)

Tabulka č. 1  
NÁDORY Z TUBULÁRNÍHO EPITELU LEDVINY

<b>Benigní</b>	Papilární adenom Onkocytom Metanefrický adenom (adenofibrom)
<b>Maligní</b>	Konvenční karcinom (z jasných buněk, varianta z granulárních buněk) Papilární karcinom Chromofobní karcinom Karcinom ze sběrných (Belliniho) kanálků Neklasifikovaný karcinom

## Maligní nádory

**Konvenční karcinom ledviny (z jasných buněk).** Je nejčastějším nádorem z tubulárního epitelu ledviny a tvoří asi 70 % operovaných karcinomů ledviny. Nádorové buňky se vyznačují jasnou cytoplasmou, méně často eosinofilní a granulární. Vytvářejí solidní, tubulární nebo cystické formace. Stroma obsahuje bohatou kapilární síť. Vzácně může růst jako multilokulární cystický karcinom. Geneticky se vyznačuje ztrátou krátkého raménka chromosomu 3 (3p) nebo dlouhého raménka chromosomu 14 (14q) a asi v 50 % mutacemi VHL genu (3p25). V 5-6,5 % má sarkomatosní charakter. (1, 2, 7, 8, 9, 10)

**Papilární karcinom ledviny.** Druhý nejčastější karcinom ledviny vycházející z tubulárního epitelu. Tvoří 7-15 % operovaných případů. Histologicky převládají papilární nebo tubulopapilární struktury vystlané malými kuboïdními buňkami s basofilní cytoplasmou s příměsí větších buněk s eosinofilní cytoplasmou. Kompresí papilárních formací může dojít k trabekulárnímu nebo solidnímu uspořádání. Stroma obsahuje pěníte makrofágy, deposita hemosiderinu a psammomatosní tělíska. Některé nádory mohou nabýt cystický charakter. Cytogeneticky je charakterizován trisomiemi +7, +12, +16, +17, +20/ a ztrátou Y chromosomu. Dříve byl označován jako „chromofilní karcinom ledviny“ nebo „tubulopapilární karcinom“. (2, 3, 11)

**Chromofobní karcinom ledviny.** Je třetí nejčastější karcinom vycházející z tubulárního epitelu a tvoří 5-9 % operovaných karcinomů. Vyznačuje se solidním uspořádáním buněk s výraznými konturami buněčné membrány a světlou nebo eosinofilní cytoplasmou, která se barví modře Haleho reakcí s koloidním železem a obsahuje mnohočetné mikrovesikuly. Kondenzaci cytoplasmy podél buněčné membrány dochází k efektu projasnění kolem jádra. Geneticky se vyznačuje monosomií chromosomů 1, 2, 6, 10, 13, 17 a 20/ a hypodiploiditou. (2, 10, 12)

**Karcinom ze sběrných (Belliniho) kanálků.** Je velmi vzácný a tvoří necelé jedno procento operovaných karcinomů. Je tvořen nepravidelnými tubuly vystlanými atypickými buňkami a inflamatorním desmoplastickým stromatem. (1, 2, 7)

**Neklasifikovaný karcinom ledviny.** Takto se označují nádory, které nelze zařadit do uvedených kategorií. Tvoří 4-5% operovaných karcinomů. Patří sem sarkomatoidní (vřetenobuněčný) karcinom bez rozpoznatelné diferencované epitelální složky, hlenotvorný karcinom, karcinom z nedefinovatelných buněk apod. (2)

Sarkomatoidní (vřetenobuněčný) karcinom není považován za samostatnou jednotku, neboť nebylo prokázáno, že vzniká *de novo*. Může vyrůst z karcinomu konvenčního, chromofobního, papilárního i z karcinomu ze sběrných kanálků a je projevem ztráty diferenciace a vysoké malignity. (2, 13)

**Tzv. karcinom z granulárních buněk** uvádí WHO klasifikace jako samostatný typ karcinomu (13), zatímco jiní autoři jej považují za nedostatečně definovaný a zcela od tohoto termínu upouštějí (2) nebo jej pokládají za variantu konvenčního karcinomu (7).

## PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Prognostické faktory **vztahující se na pacienta** jsou klinický průběh, symptomatologie, úbytek na váze a jiné. Úkolem patologa je stanovení prognostických faktorů **vztahujících se na nádor**, jimiž jsou v první řadě pTNM staging, grading a některé biomolekulární faktory. CAP (College of American Pathologists) vědoma si řady omezení v jejich užití doporučila rozdělení prognostických faktorů do tří kategorií.

Stadium nádoru, stupeň diferenciace a typ nádoru patří u většiny solidních nádorů k prognostickým faktorům I. kategorie tj. klinicky užívaným a literárně podloženým. Biomolekulární markery spadají do II. kategorie tj. mezi biologicky (II.A) nebo klinicky (II.B) testované markery. Do III. kategorie spadají markery, které nesplňují kritéria pro zařazení do I. nebo II. kategorie. (14, 15) Přehled uvádí tabulka č. 2.

Tabulka č. 3

UICC TNM KLASIFIKACE KARCINOMU LEDVINY (1997)

SOUHRN	
T1	Do 7 cm; ohraničený na ledvinu
T2	Větší než 7 cm; ohraničený na ledvinu
T3	Do velkých žil; invaze do nadledviny nebo perirenálně
T4	Prorůstá přes Gerotovu fascii
N1	Jedíná
N2	Více než jedna
Upraveno podle cit. 23 a 24.	

## Staging

Určení stadia je pro karcinom ledviny nejdůležitějším prognostickým znakem. Stanovuje anatomický rozsah nemoci a jak TNM klasifikace (Tab. č. 3.) tak v USA široce užívaný Robsonův systém (Tab. č. 4.) dobře koreluje s biologickým chováním. (16, 17, 18, 19, 20) Giberti a spol. (21) studovali sestavu 328 dlouhodobě sledovaných pacientů po radikální nefrektomii s regionální lymfadenektomií. Nejdůležitějšími prognostickými faktory byly metastázy (8 % přežití po 5 letech), grading a velikost primárního nádoru. Pacienti s nádorem šířícím se do žilního systému bez uzlinových a distálních metastáz přežívali po radikální nefrektomii podstatně déle než pacienti s postižením žil provázeným uzlinovými a distálními metastázami.

Nádory obvykle vyrůstají z kory a komprimují okolní parenchym ledviny. Makroskopické hodnocení primárního nádoru radikálně nefrektomované ledviny zahrnuje velikost nádoru, přítomnost satelitních uzlů, vztah nádoru k vazivovému a tukovému pouzdru ledviny a Gerotově fascii, šíření do nadledviny, žilního systému a regionálních mízních uzlin. Gerotovou fascii je tukové pouzdro ledviny odděleno od okolní retroperitoneální tukové tkáně. Gerotova fascie představuje u radikální nefrektomie okraj resektátu a nejpokročilejší primární nádory (pT4) přes ni prorůstají. (1, 22, 23, 24) Doporučuje se při přikrajování neslupovat vazivové pouzdro, ale celý resektát podélně rozříznout na dvě poloviny a pro lepší fixaci doplnit paralelními řezy na řízky o tloušťce 5-10 mm. (25) Šíření karcinomu přes vazivové pouzdro do pararenální tukové tkáně

Tabulka č. 4

STADIA KARCINOMU LEDVINY PODLE ROBSONA

I.	Nádor omezený na ledvinu
II.	Prorůstá perirenálně, ale zůstává ohraničen Gerotovou fascií
IIIa.	Makroskopické šíření do renální žíly nebo dolní duté žíly
IIIb.	Šíření do regionálních mízních uzlin
IIIc.	Cévní i mízní šíření
IVa.	Šíření do okolních orgánů
IVb.	Vzdálené metastázy
Upraveno podle cit. 1 a 16	

Tabulka č. 5

KRITÉRIA PRO HODNOCENÍ JADERNEHO GRADINU PODLE FUHRMANOVÉ

G1	Malá, kulatá uniformní jádra velikosti asi 10µm bez jadérek nebo s nenápadnými jadérky
G2	Středně velká jádra (asi 15µm) s nepravidelnostmi a malým jadérkem (viditelným při zvětšení 400x)
G3	Velká (asi 20µm) zřetelně nepravidelná jádra s nápadnými jadérky
G4	Jádra jako u G3 a navíc bizarní, multilobulární jádra s nápadnými shluky chromatinu
Upraveno podle cit. 28 a 29	

**Tabulka č. 2**  
**PROGNOSTICKÉ FAKTORY KARCINOMU LEDVINY**  
**VZTAHUJÍCÍ SE NA NÁDOR**

Charakteristika	Kategorie (CAP)
TNM/pTNM staging	I
Histopatologický grading	
Systém dle Fuhrmanové	I
Histologický typ	
Konvenční typ	I
Karcinom ze sběrných kanálků	IIb
Sarkomatoidní přeměna	I
Biomolekulární ukazatelé	
DNA obsah (ploidie)	IIb
Proliferace	
AgNOR skóre	IIb
Ki-67 (MIB-1)	IIb
PCNA	III
Stanovení frakce v S-fázi	III
Apoptóza	
p53, bcl-2, p21	III
Neovaskulogeneze	III
CAP (College of American Pathologists) Upraveno podle cit. 14 a 15	

nebo tukové tkáni hilu (pT3a) lze stanovit makroskopicky nebo histologicky. Nádorová infiltrace tukové tkáni může být provázána desmoplastickou reakcí. (1)

Revidované 5. vydání TNM/pTNM systému (Union International Centre le Cancer, UICC) z roku 1997 zavedlo oproti vydání z roku 1992 některé změny. (22, 23, 24) Nově byl stanoven předěl mezi stadii T1 a T2 na velikost nádoru 7 cm a regionální lymfatické uzliny jsou určeny jako N1 (metastáza v jedné regionální lymfatické uzlině) a N2 (metastázy ve více než jedné regionální lymfatické uzlině).

Pro potřeby terapie a výběru vhodných pacientů pro parciální nefrektomii (nephron sparing surgery) bylo doporučeno rozdělení stadia T1 na T1a (nádor do 4 cm ohraničený na ledvinu) a T1b (nádor 4-7 cm ohraničený na ledvinu). (25) Společná doporučení UICC a AJCC (American Joint Committee on Cancer) též kladou důraz na hodnocení přímé invaze stěny duté žíly ve stadiu T3c a jako adekvátní pro vyšetření lymfatických uzlin uvádějí počet 4-8 uzlin.

### Grading

Počátky gradingu renálního karcinomu sahají do roku 1932, kdy Hand a Broders zjistili, že stupeň diferenciace má vztah k délce přežití pacientů. (26) V současné době je známo dalších devět různých tří- nebo čtyřstupňových systémů gradingu. (27) Nejvíce patologů užívá systém Fuhrmanové založený na hodnocení velikosti a tvaru jádra a přítomnosti jádérka (Tabulka č. 5). Systém je čtyřstupňový a opírá se o zjištění, že ve stadiu I. pacienti s G 1 nádory přežívali oproti ostatním skupinám dohromady (G2-4) déle. (28) Bretheau a spol. (29) aplikovali systém Fuhrmanové na sledování 190 pacientů po radikální nefrektomii. Jaderný stupeň koreloval se stadiem, synchronními metastázami, uzlinovými metastázami, postižením renální žíly, velikostí nádoru a prorůstáním do pararenálního tuku. 5-leté přežívání s Grade I, II, III a IV bylo 76 %, 72 %, 51 % a 35 %. Statisticky významné rozdíly byly mezi Grade I a II oproti Grade III a IV.

Přestože existuje konsensus v názoru na užitečnost gradingu renálního karcinomu, namítají někteří kritikové, že grading není samostatným nezávislým prediktorem, když jsou v multivariacní analýze současně zahrnuty jiné faktory jako PCNA, stadium a AgNOR. (30) Jiné studie potvrzují jaderný grade jako nezávislý prediktor vedle takových ukazatelů jako Ki-67 proliferacní skóre, angiogeneze, DNA obsah a exprese p53. (31)

V současné době neexistuje ideální systém, který by přesně identifikoval hranice mezi jednotlivými skupinami pacientů podle morfologických stupňů s odpovídající délkou přežití. Jednotlivé stávající systémy se liší v definici hraničních bodů, jimiž jsou jednotlivé stupně specifikovány. (27) Existují i další omezení, která snižují reprodukovatelnost gradingových systémů. Neadekvátní fixace tkáně může ovlivnit vzhled jaderného chromatinu a jádérka a tím i stanovení správného stupně. Pro stanovení gradingu jsou obvykle určující ty nádorové partie, které mají nejnížší diferenciaci, tj. mají nejvyšší stupeň. Není však uspokojivě definováno množství nádorové tkáně s nejvyšším stupněm, které je určující pro grade nádoru jako celku. (15) Ve snaze překonat stávající nesrovnalosti v gradingu karcinomu ledviny doporučily společně UICC a AJCC (32) vypracování nového ideálního třístupňového systému. Určité potenciální vylepšení u nejlépe používaného systému Fuhrmanové by mohla přinést redukce ze čtyř stupňů na tři při sloučení G I a II v jeden. Grading zůstává nadále zatížen subjektivitou hodnotitele a je žádoucí zavedení dalších objektivnějších parametrů.

### Prognóza a histologický typ karcinomu

Prognóza karcinomu ledviny je závislá na histologickém typu. Papilární karcinomy mají příznivé biologické chování, zvláště formy s nízkým jaderným stupněm. (3, 14) Některé práce naznačují, že chromofobní karcinom má lepší prognózu než konvenční typ, ale údaje spočívají na malém počtu sledovaných pacientů. (12, 14) Karcinom ze sběrných kanálků má nepříznivou prognózu a základá v polovině případů metastázy. (27) Sarkomatoidní karcinom není samostatnou jednotkou, ale představuje nediferencovanou formu, která může vyrůst z každého uvedeného typu karcinomu. Je vždy spojen s nepříznivou prognózou. (2, 7, 10, 14)

### Biomolekulární markery

Ani anatomický rozsah nemoci či histopatologické determinanty nedovedou v některých případech předpovědět průběh nemoci s dostatečnou spolehlivostí a pacienti ve stejném stadiu onemocnění a se stejnou histologií mohou jevit různou odpověď na stejnou terapii. Proto se pomocí molekulárně biologických metod hledají přidatné prognostické faktory, které by poskytly přesnější prognostickou informaci o podskupinách pacientů s různě agresivními formami nádorů.

Stanovení DNA obsahu (ploidie) se určuje pomocí průtokové cytometrie nebo obrazové analýzy (cytofotometrie). Zůstává zatím kontroverzní, zda stanovení DNA obsahu poskytuje zpřesnění prognostické schopnosti stagingu a gradingu. Objemově velké masy karcinomu mohou být heterogenní co do obsahu DNA a různé studie poskytují variabilní výsledky obsahu DNA.

Flint a spol. (33) nenašli statisticky významnou korelaci mezi DNA obsahem a recidivami nebo zakládáním metastáz. Jochum a spol. (34) prokázali na sestavě 58 pacientů po radikální nefrektomii, že aneuploidní DNA histogram byl schopen identifikovat nádory s horší prognózou, zatímco jiné studie tento přínos nepotvrdily. (18, 31, 35)

Proliferační aktivitu buněk lze hodnotit pomocí nukleárních organizátorů sdružených s argyroliní proteinovou komponentou (AgNOR), průtokovou cytometrií (stanovením S-fáze) nebo imunohistochemickým průkazem jaderných proteinů buněčného cyklu zvláště PCNA (proliferating cell nuclear antigen) a Ki-67. Komerčně dostupnými protilátkami lze v parafinových řezech prokazovat antigen Ki-67, který představuje jaderný protein exprimovaný buňkou během mitózy a fází G1, S, a G2. Ki-67 index (procento nádorových buněk s pozitivními jádry) je mocným prognostickým znakem, který zpřesňuje staging a grading. (18, 34, 35) Tannapfel a spol. (36) porovnávali čtyři různé metody stanovení buněčné proliferace na souboru 87 pacientů po radikální nebo částečné nefrektomii: průtokovou cytometrií, AgNOR, imunohistochemicky Ki-67 pomocí protilátky MIB-1 a PNCA. Pouze MIB-1, PNCA

a AgNOR dobře korelovaly jakožto přidatné prognostické parametry s průběhem nemoci.

Mutace a ztráty 17p spojené s alterací supresorového genu p53 se u renálního karcinomu udávají v rozmezí 15%-65% a mohou korelovat s horší prognózou tj. vyšším gradem a pokročilejším stadiem.(37) Ztráta krátkého raménka chromosomu 3 je charakteristická pro nepapilární karcinomy ledviny a nekoreluje s klinickým chováním. Současná delece dlouhého raménka chromosomu 14 však může poskytnout prognostickou informaci. Wu a spol.(8) studovali 3p a 14q na para-

finovém materiálu pomocí telomerických DNA sond a dvoubarevné fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Delece 14q signifikantně korelovala s pokročilejším stadiem, vyšším gradem a přežitím.

Nádorová neoangiogeneze představuje komplexní a víceúrovňový proces a její význam u karcinomu ledviny se opírá o stanovení density kapilární sítě nebo o příkaz zvýšené exprese angiogenních faktorů např. vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Přínos stanovení neoangiogenezy pro prognózu však zůstává nejistý. (38, 39)

## Literatura

1. Sternberg S. S. (ed): Diagnostic surgical pathology. 2. vyd., II. díl, Lippincott, Philadelphia, 1996, s.1711
2. Siörkel S. et al.: Classification of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, s.987-989
3. Lager D. J., Huston B. J., Timmerman T. G., Bónsib S.M.: Papillary renal tumors. *Cancer*, 76, 1995, s. 669-673
4. Alanen K. A., Ekfors T., Lipasti J. A., Nurmi M. J.: Renal oncocyoma: the incidence of 18 surgical and 12 autopsy cases. *Histopathology*, 8, 1984, 731-737
5. Perez-Ordóñez B., Hamed G., Campbell S., Erlanson R. A., Russo P., Gaudin P. B., Reuter V. E.: Renal oncocyoma: A clinicopathologic study of 70 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, s. 871-883
6. Davis Ch. J., Barton J. H., Sesterfienn J. A., Mostofi F. K.: Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19, 1995, s. 1101-1114
7. Rosai J.: Ackerman's surgical pathology. 8. vydání. St.Luis, Mosby, 1996
8. Wu S.-Q., Hafez G.R., King W., Newton M., Chen X.-R., Messing E.: The correlation between the loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer*, 77, 1996, 1154-1160
9. Murad T., Komaiko W., Oyasu R., Bauer K.: Multifocal cystic renal cell carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 95, 1991, s. 633-637
10. Akhtar M., Tulbah A., Kardar A. H., Ali M. A.: Sarcomatoid renal cell carcinoma: The chromophobe connection. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, 1188-1195
11. Renshaw A. A., Zhang H., Corless Ch., Fleicher J.A., Pins M. R.: Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Clinicopathologic and genetic features. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, 1203-1209
12. Akhtar M., Kardar H., Linjawi T., McClintock J., Ali M.: Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19, 1995, 1245-1256
13. Mostofi F. K., Davis C.J., In collaboration with L. H. Sobin and pathologists in 6 countries. Histological typing of kidney tumours. (WHO International histological classification of tumours), 2. vyd., Springer, Berlin, 1998
14. Gelb A. B.: Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. *Cancer*, 80, 1997, s. 981-986
15. Henson D. E. et al: College of American pathologists conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Summary. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 119, 1995, s. 1109-1112
16. Skinner D. G., Colvin R. B., Vermillion C. D., Pfister R. C., Leadbetter W. F.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 28, 1971, s. 1165-1177
17. Medeiros L. J., Gelb A. B., Weiss L. M.: Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 61, 1988, s. 1639-1651
18. Hofmoeckel G. et al.: Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 76, 1995, s. 296-306
19. Storkel S., Thoenes W., Jacobi G. H., Lippold R.: Prognostic parameters in renal cell carcinoma - a new approach? *Eur. Urol.*, 16, 1989, s. 416-422
20. Polascik T. J., Partin A.W., Pound Ch. R., Marshall F. F.: Frequent occurrence of metastatic disease in patients with renal cell carcinoma and intra-
- hepatic or supradiaphragmatic intracaval extensiv treated with surgery: an outcome analysis. *Urology*, 52, 1998, s.995-999
21. Giberti C., Oneto F., Martorana G., Rovida S., Carnignan G.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur. Urol.*, 31, 1997, 40-48
22. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 4. vydání, 2. revize, Česká verze, Praha, 1994
23. Sobin L. H., Wittekind Ch.(eds): International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors, 5th ed. New York, 1997
24. Hermanek P., Hutter R. V.P., Sobin L. H., Wagner G., Wittekind Ch.(eds): TNM Atlas, 4.ed. UICC, Springer, Berlin, 1997
25. Guinan P., Sobin L. H., Algaba F., Badelino F., Kameyama S., MacLennan G., Novick A.: TNM Staging of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, 992-993
26. Hand J. R., Broders A.: Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J. Urol.*, 28, 1932, s. 199-216
27. Goldstein N. S.: The current state of renal cell carcinoma grading. *Cancer*, 80, 1997, s. 977-980
28. Fährman S. A., Lasky L. C., Limas C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 6, 1982, s. 655-663
29. Bretheau D., Lechevallier E., de Fromont M., Sault M.-Ch., Rampal M., Coulange Ch.: Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer*, 76, 1995, s. 2543-2549
30. Delahunt B., Bethwaite P. B., Nacey J. N., Ribas J. L.: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression as a prognostic indicator for renal cell carcinoma: comparison with tumour grade, mitotic index, and silver-staining nucleolar organizer region numbers. *J. Pathol.*, 170, 1993, s. 471-477
31. Gelb A. B., Sudilovsky D., Wu C. D., Weiss L. M., Medeiros L.J.: Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, s. 1768-1775
32. Medeiros L. J. et al.: Grading of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80, 1997, s. 990-991
33. Flint A., Grossman H. B., Liebert M., Lloyd R. V., Bromberg J.: DNA and PCNA content of renal cell carcinoma and prognosis. *Am.J.Clin.Pathol.*, 103, 1995, s. 14-19
34. Jochum W., Schroder S., Al-Taha R., August Ch., Gross A. J., Berger J., Padberg B. Ch.: Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. *Cancer*, 77, 1996, s. 514-521
35. de Riese W. T. W., Crabtree W. N., Allhoff E. P., Werner M., Liedke S., Lenis G., Atzpodien J., Kirchner H.: Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 11, 1993, s. 1804-1808
36. Tannapfel A., Hahn H. A., Katalinic A., Fietkau R. J., Kunh R., Wittekind Ch. W.: Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer*, 77, 1996, s. 164-171
37. Imai Y., Strohmeyer T. G., Fleischhacker M., Slamon D., Koeffler H. P.: p53 mutations and MDM-2 amplification in renal cell cancers. *Mod. Pathol.*, 7, 1994, s. 766-770
38. Delahunt B.: Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin. Diagn. Pathol.*, 15, 1998, s. 68-76
39. O'Brien T. S., Harris A. L.: Angiogenesis in urological malignancy. *Brit. J. Urol.*, 76, 1995, s. 675-682