

CHROMOFOBNI KARCINOM NATIVNIH LEDVIN U PACIENTU PO TRANSPLANTACI KADAVEROZNI LEDVINY

CHROMOPHOBE CARCINOMA OF NATIVE KIDNEY IN PATIENTS AFTER CADAVERIC RENAL TRANSPLANTATION

MACEK P., VESELSKY Z., NAVRATIL P.

UROLOGICKÁ KLINIKA FN A LF UK, HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Východiska: U pacientů po transplantaci ledviny stejně jako u jiných transplantovaných existuje vyšší riziko vzniku různých nádorových onemocnění. V této práci autoři prezentují výskyt dvou případů chromofobního karcinomu v nativní ledvině u pacientů po transplantaci kadaverózní ledviny. Materiál a metody: Dva pacienti – jeden muž a jedna žena sledovaní v pravidelných intervalech po transplantaci ledviny, u kterých došlo k nálezů netypické expanze na nativní afunkční ledvině. U obou byl proveden radikální zákrok, transperitoneální nefrektomie. Výsledky: V obou případech šlo o orgánově ohraničený chromofobní karcinom (T2 N0 M0), funkce transplantované ledviny je stále stabilní, imunosupresi nebylo nutno vysadit. Závěr: Včasné řešení výskytu nádorového onemocnění po transplantaci orgánu je možné pouze na základě včasné diagnostiky. Můžeme nemocného pak léčit radikálně a není přitom nutné měnit schéma nastavené imunosuprese, aby nebyl ohrožen transplantovaný orgán. Úzká mezioborová spolupráce je nutností. Tyto poznatky jsou ve shodě s dosud uváděnými pracemi ve světové literatuře.

Klíčová slova: chromofobní karcinom, transplantace, imunosuprese

Summary: Backgrounds: In patients after renal transplantation as in other transplant patients exists a higher risk of various malignancies. Authors present two cases of chromophobe carcinoma in native kidney in patients after cadaveric kidney transplantation. Materials and methods: Two patients – one man and one woman followed-up regularly after kidney transplantation, in whom atypic expansion of native kidney was found. In both cases a radical transperitoneal nephrectomy was performed. Results: Both tumors were chromophobe carcinomas and organ confined (T2 N0 M0), graft function is still stable, there was no need of immunosuppression withdrawal. Conclusions: Early treatment of tumor arising after organ transplantation is possible, but only if early diagnosis is performed. Treatment could be radical enough and there isn't a necessity of immunosuppression scheme alteration, not to threaten the graft. Close cooperation among different specialities is needed. These findings match to current literature statements.

Key words: chromophobe carcinoma, transplantation, immunosuppression

Úvod

Chromofobní karcinom je samostatným typem ledvinového karcinomu. Oproti světlobuněčnému karcinomu vychází tento nádor z buněk distálních tubulů (9, 10). Tvoří jen malou část všech karcinomů ledviny – četnost je udávána 2-6,5 % (9, 23, 27). Má charakteristické mikroskopické znaky, které jej umožňují odlišit od ostatních typů karcinomů, i když někdy může být velice podobný renálnímu onkocyтому.

Makroskopicky je většinou o tumor žlutavé až mahagonové hnědé barvy, za kterou je odpovědná přítomnost lipochromního pigmentu (9, 19).

Mikroskopicky jsou buňky okrouhlé až polygonální, mají abundantní světlou až transparentní, někdy také eosinofilní cytoplasmu (23, 25, 30). Jádra mají často binukleaci, jsou hyperchromní s nepravidelnou membránou takže vytváří dojem koilocytické atypie a někteří autoři je přirovnávají vzhledem k „hrozinkám“ (25, 28, 30). V cytoplasmě jsou přítomny četné mikrovesikuly a různě významný počet mitochondrií (28, 30). Cytoplasmu také obsahuje velké množství kyselých mucinů, které jsou odpovědné za dobrou barvitelnost koloidním železem dle Haleho (9, 23, 25). Podle všech mikroskopických znaků buněk chromofobního karcinomu můžeme rozlišit dva typy - klasický, který dominuje, a eosinofilní (16, 23). Podle nejnovějších výzkumů je možné u eosinofilního typu podle ultrastrukturálních znaků dále rozlišit subtypy 1 a 2 (16).

Až u 86 % karcinomů ledviny lze detekovat chromozomální abnormality (29), z nichž některé jsou pro chromofobní karcinom dosti charakteristické, jako je kombinace

chromozomálních ztrát na 1,2,6,10,13 a 17 chromozomu (12). Ploidie jader je velice rozdílná (1, 12, 23). U tohoto nádoru je popisována také o něco lepší prognóza proti ostatním ledvinovým karcinomům – metastazuje později, při větších rozměrech a zdá se, že hlavním místem metastáz by mohla být játra (15, 21, 26).

Materiál

V našem transplantačním centru (TC) při Urologické klinice FN a LF v Hradci Králové jsme během posledních 5 let, které jsme hodnotili, provedli 217 transplantací ledviny. Při dlouhodobém sledování transplantovaných pacientů jsme diagnostikovali a následně odoperovali tři pacienty, z toho dvě ženy a jednoho muže, u kterých došlo po transplantaci kadaverózní ledviny ke vzniku karcinomu ve vlastní afunkční ledvině. U jedné pacientky se jednalo o světlobuněčný karcinom a u jednoho muže a jedné ženy byl prokázán chromofobní karcinom. Nález byl ve všech případech zjištěn při pravidelných kontrolách po transplantaci a v obou případech chromofobního karcinomu předoperační zobrazovací vyšetření nemohla jednoznačně rozlišit mezi tumorem nebo cystou vyplněnou hematodem. U obou pacientů s chromofobním karcinomem byla provedena transplantace ledviny (TL) po 26 resp. 16 měsících v pravidelném dialyzačním programu (třikrát týdně hemodialýza). Následně trvale dostávali imunosupresivní terapii, jejíž základním lékem byl cyklosporin A. Oba pacienti byli léčeni kombinací cyclosporinu A v dávce 2x75 resp.

2x100 mg/den, čemuž odpovídaly hodnoty posledních známých hladin cyclosporinu 79,9 resp. 145,5 ng/ml a prednisonu v dávce 5 mg/den v obou případech.

Výsledky

Léčba byla chirurgická – provedení radikální nefrektomie. Velikost tumorů byla 40 resp. 50 mm a po rozříznutí bylo zřejmé dobré ohraničení, ale necharakteristický vzhled – měly červenofialovou barvu a napodobovaly cystu vyplněnou hematodem.

Na základě komplementárních a histologického vyšetření bylo prokázáno, že se jednalo o tumory pouze lokální, středně dobře diferencované, bez postižení regionálních lymfatických uzlin nebo vzdálených metastáz, bez invaze do velkých cév či ledvinné pánvičky. V současné době jsou pacienti 5 resp. 25 měsíců po nefrektomii bez známek recidivy nebo vzdálených metastáz a jsou pravidelně sledováni v 3-měsíčních intervalech. U žádného z pacientů nebylo třeba provést úpravu imunosupresivní terapie v souvislosti s operací a oba jsou v dobrém zdravotním stavu s uspokojivou funkcí transplantované ledviny.

Diskuse

Etiologie ledvinných tumorů není zatím dostatečně objasněna, ale jsou známy některé rizikové faktory, které se mohou na vzniku tumorů ledvin podílet. Jedná se zejména o kouření, abúzus analgetik (především fenacetinových), vysoký příjem tuků v potravě, chronická expozice ozáření, práce s azbestem nebo v kožedělném a obuvnickém průmyslu a také chromozomové abnormality, ať se jedná o dědičná onemocnění (von Hippel-Lindauova choroba) nebo spontánně vzniklé mutace chromozomů (9, 10).

U pacientů v dialyzačně – transplantačním programu k tomu ještě přistupují dva další faktory. Jde o získané cystické onemocnění ledvin, které má u dialyzovaných pacientů vysoký výskyt (je přítomno až v 30,6 % případů) (11) a je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku tumorů ve 2,9-5,8 % (9, 11, 17, 20). Tyto tumory mohou být i bilaterální (11, 22). Dalším faktorem podílejícím se na zvýšené incidenci nádorů ledvin po transplantaci je imunosuprese, kdy nejdiskutovanější látkou je cyclosporin A. U pacientů, kde byl užíván, je zaznamenán vyšší výskyt různých nádorových onemocnění včetně nádorů ledvin a také jejich vyšší agresivita (2, 3, 7, 18). Jedná se zejména o nádory kožní a z dalších Kaposiho sarkom, uroteliální karcinomy, karcinomy tračnicku a také karcinomy ledvin (2, 4, 7, 20). Zajímavé je, že incidence nádorového onemocnění je vyšší u mladších jedinců, a s věkem se riziko snižuje (17). Tento fakt však dosud nebyl uspokojivě vysvětlen.

Nejvíce zkoumanou látkou, která s tím může mít souvislost,

je mediátor produkovaný leukocyty při ovlivnění cyclosporinem – transformující růstový faktor beta (TGF-beta). Účinkem cyclosporinu A na lymfocyty dochází zejména k ovlivnění (výraznému snížení) produkce interleukinu-2, ale na druhé straně výrazně vzrůstá produkce TGF-beta. Zvýšené hladiny lze detekovat intrarenálně, ale také volně v plasmě (5, 6, 13, 14, 24). Mimo jiné je to jedna z látek, které se podílí na nefrotoxicitě cyclosporinu A. TGF-beta pravděpodobně mění funkce imunologického dohledu (surveillance) přímým ovlivněním buněk imunitního systému. Jeho účinkem dochází k fenotypovým změnám buněk, včetně zvýšené invazivity ještě netransformovaných buněk. Také nádorové buňky v buněčných liniích in vitro vykazovaly při ovlivnění cyclosporinem A morfologické změny, zvýšenou mobilitu a invazivní růst. Všem změnám bylo možné zabránit podáváním anti-TGF-beta protilátek (13, 14). Je to v určitém rozporu s dřívějšími názory, podle kterých byla za vyšší výskyt nádorů u transplantovaných odpovědná dysfunkce imunitního systému navozená cyclosporinem.

Jsou však intenzivně zkoumány i jiné možné mechanismy, které se mohou podílet na vyšším výskytu a větší agresivitě nádorových onemocnění u transplantovaných. Zmínili bychom především dva: vyšší náchylnost k virové karcinogenezi, která se může vzhledem k imunosupresi uplatnit (17) a také úlohu P-glykoproteinu, který funguje jako membránová pumpa pro xenobiotika, včetně cyclosporinu A. Ten také působí kompetitivní inhibici tohoto proteinu v tubulárních buňkách. Vzhledem k možné interakci P-glykoproteinu a proteinkinasy C může dojít k aktivaci ras onkoproteinů (8).

Závěr

Pacienti po transplantaci ledviny vyžadují trvalou péči, kdy je sledována především funkce štěpu. Vzhledem ke znalosti rizik souvisejících nejen s dialýzou a imunosupresivní terapií po transplantaci, je třeba pečlivě monitorovat funkci štěpu, ale také ostatní tělesné systémy a to z hlediska depistáže nádorových onemocnění. U sledovaných pacientů s transplantovaným orgánem je důležité pravidelné provádění celkových prohlídek. Na základě našich zkušeností a z rešerší ze světové literatury doporučujeme kromě sledování nefrologem, také pravidelné urologické kontroly, jejichž součástí je ultrazvukové vyšetření štěpu a nativních ledvin a úzkou spolupráci se specialisty jiných oborů. Je možné tak zachytit nádory v časných klinických stadiích a provést včasnou léčbu s vysokým procentem úspěšnosti. V souladu se světovou literaturou také vidíme nutnost v plném pokračování imunosupresivní terapie s cílem maximálně prodloužit funkčnost štěpu.

Literatura

1. Akhtar, M., Chantziantoniou, N.: Quantitative image cell analysis of cytologic smears for DNA ploidy in renal parenchymal neoplasms. *Diagn. Cytopathol.*, 21, 1999, č. 3, s.223-9.
2. Bedani, P.L., Risichella, I.S., Strumia, R., Cavazzini, L., Gilli, P., Calastrini, C., Verzola, A., Stabellini, G.: Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients: pathogenetic relation between the reduced density of Langerhans cells and cyclosporin-A therapy. *J. Nephrol.*, 12, 1999, č. 3, s. 93-6.
3. Breza, J., Navratil, P.: Renal Transplantations in Adults. *BJU Int*, 84, 1999, č. 2, s. 216-23.
4. Caposcale, E., Bignardi, L., Adorni, A., D'Errico, G., Viola, V., Botta, G.C.: Neoplasms and kidney transplantation. Case contribution. *Minerva Urol.Nefrol.*, 50, 1998, č. 2, s.127-31.
5. Cohen, A.H., Nast, C.C.: TGF-beta in renal allograft rejection. *Miner Electrolyte Metab*, 24, 1998, č. 2-3, s.197-201.
6. Cuhaci, B., Kumar, B.S., Bloom, R.D., Pratt, B., Haussman, G., Laskow, D.A., Alidoost, M., Grotkowski, C., Cahill, K., Butani, L., Sturgill, B.C., Pankewycz, O.G.: Transforming growth factor-beta in human allograft chronic fibrosis correlate with rate of decline in renal function. *Transplantation*, 27, 68, 1999, č. 6, s.785-90.
7. Dantal, J., Hourmant, M., Cantarovich, D., Giral, M., Blanco, G., Dreno, B., Soulillou, J.P.: Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporine regimens. *Lancet*, 351, 1999, č. 9103, s. 623-8.
8. del Moral, R.G., Olmo, A., Aguilar, M., O'Valle, F.: P glycoprotein: a new mechanism to control drug-induced nephrotoxicity. *Exp. Nephrol.*, 6, 1998, č. 2, s. 89-97.
9. Dvořáček, J. a kol.: *Urologie*. I., Praha, ISV, 1998, 1772 s.
10. Eichenauer, R.H., Vanherpe, H.: *Urologie – klinika a praxe*, Praha, Scientia medica, 1996, 624 s.
11. Gulanikar, A.C., Daily, P.P., Kilambi, N.K., Hamrick-Turner, J.E., Butkus, D.E.: Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Transplantation*, 27, 66, 1998, č. 12, s. 1669-72.
12. Gunawan, B., Bergmann, 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.*, 110, 1999, č. 1, s. 57-61.
13. Hojo, M., Morimoto, T., Maluccio, M., Asano, T., Morimoto, K., Lagman, M., Shimbo, T., Suthanthiran, M.: Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*, 11;397(6719), 1999, s. 530-4.
14. Khanna, A., Cairns, V.R., Becker, C.G., Hosenpud, J.D.: Transforming

- growth factor (TGF)-beta mimics and anti-TGF-beta antibody abrogates the in vivo effects of cyclosporine: demonstration of direct role of TGF-beta in immunosuppression and nephrotoxicity of cyclosporine. *Transplantation*, 27:67, 1999, č. 6, s. 882-9.
15. Kukuchi, E., Tanomogi, H., Hasegawa, S., Shmizu, K., Yamataka, K., Miyakita, M.: A case of surgical resection for metachronous multiple liver metastases of chromophobe cell renal carcinoma. *Hinyokika Kyo*, 44, 1998, č. 10, s. 715-7.
 16. Latham, B., Dickersin, G.R., Oliva, E.: Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 23, 1999, č. 5, s. 530-5.
 17. Maissoneuve, P., Agodoa, L., Gellert, R., Stewart, J.H., Buccianti, G., Lowenfels, A.B., Wolfe, R.A., Jones, E., Disney, A.P., Briggs, D., McCredie, M., Boyle, P.: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*, 10;354, 1999, č. 9173, s. 93-9.
 18. Masuhara, M., Ogasawara, H., Katyal, S.L., Nakamura, T., Shinozuka, H.: Cyclosporine stimulates hepatocyte proliferation and accelerates development of hepatocellular carcinomas in rats. *Carcinogenesis*, 14, 1993, č. 8, s. 1579-84.
 19. Michal, M., Hes, O., Svec, A., Ludvikova, M.: Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: a unique variant of renal cell carcinoma. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2, 1998, č. 3, s. 149-53.
 20. Ondruš, D., Přibylínová, V., Breza, J., Bujdák, P., Mikloši, M., Řezníček, J., Zvara, V.: The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int. Urol. Nephrol.*, 31, 1999, č. 4, s. 417-22.
 21. Renshaw, A.A., Richie, J.P.: Subtypes of renal cell carcinoma. Different onset and sites of metastatic disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 111, 1999, č. 4, s. 539-43.
 22. Sant, G.R., Ucci, A.A. Jr.: Acquired renal cystic disease and adenocarcinoma following renal transplantation-a current urologic perspective. *Urol. Int.*, 60, 1998, č. 2, s. 108-12.
 23. Sanz Perez, G., Arocena Garcia-Tapia, J., Zudaire Bergera, J.J., Diez-Caballero, F., Martin-Marquina, A., Rodriguez-Rubio Coratadellas, F., Rosell-Costa, D., Robles, J.E., Berian Polo, J.M.: Chromophobe carcinoma of the kidney. *Actas Urol. Esp.*, 23, 1999, č. 4, s. 323-6.
 24. Shin, G.T., Khanna, A., Ding, R., Sharma, V.K., Lagman, M., Li, B., Suthanthiran, M.: In vivo expression of transforming growth factor-beta1 in humans: stimulation by cyclosporine. *Transplantation*, 15;65, 1998, č. 3, s. 313-8.
 25. Skinnider, B.F., Jones, E.C.: Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. A comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 111, 1999, č. 6, s. 796-803.
 26. Taki, A., Nakatani, Y., Misugi, K., Yao, M., Nagashima, Y.: Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod. Pathol.*, 12, 1999, č. 3, s. 310-7.
 27. Thoenes, W., Storkel, S., Rumpelt, H.J.: Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 48, 1985, č. 3, s. 207-17.
 28. 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.*, 110, 1998, č. 6, s. 782-7.
 29. Verdorfer, I., Hobisch, A., Hittmair, A., Duba, H.C., Bartsch, G., Utermann, G., Erdel, M.: Cytogenetic characterisation of 22 human renal cell tumours in relation to a histopathological classification. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 111, 1999, č. 1, s. 61-70.
 30. Wiatrowska, B.A., Zakowski, M.F.: Fine-needle aspiration biopsy of chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma: comparison of cytomorphologic features. *Cancer*, 87, 1999, č. 3, s. 161-7.

informace

5. VYDÁNÍ TNM KLASIFIKACE ZHOUBNÝCH NOVOTVARŮ (PŘEKŁAD)

BEŠKA F.¹⁾, NOVÁK J.²⁾

¹⁾ NÁRODNÍ REGISTR,

²⁾ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

TNM klasifikace zhoubných nádorů je jednou ze základních klasifikací v oboru klinické onkologie. Je založena na hodnocení anatomického rozsahu nádorového onemocnění. Představuje jednotnou, mezinárodně uznávanou oborovou klasifikaci, která je od doby svého vzniku (1942-1953) postupně inovována a doplňována v souladu s rozvojem vývojem medicíny a uživatelskými potřebami. Nejnovější 5. vydání TNM klasifikace, publikované v anglickém originále v roce 1997, vychází koncem roku 2000 i v českém překladu. Uživatelé tak dostanou do ruky novou klasifikační příručku, která v praxi nahradí stávající 2. revizi čtvrtého vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů-českou verzi z r. 1994. Nové vydání TNM klasifikace obsahuje řadu změn, které zohledňují nejnovější poznatky z diagnostiky a léčby nádorových onemocnění. Obsahové změny v klasifikacích jednotlivých nádorových lokalizací jsou v textu nového vydání zřetelně vyznačeny, na změny je upozorněno silnou čarou po levé straně textu. V následujících odstavcích proto upozorňujeme pouze na změny a úpravy zásadnějšího rázu.

Nově je revidována klasifikace karcinomů nosohltanu s přihlédnutím k požadavkům radioterapeutů. U klasifikace testikulárních nádorů se při rozdělení do stadií přihlíží i k hladinám serových nádorových markerů. Nově je zařazena klasifikace nádorů trofoblastu, která vedle anatomických parametrů přihlíží rovněž k parametrům neanatomickým (nádorové markery, doba trvání nemoci). Nově je zavedena klasifikace nádorů vejcovodu. Důležité změny jsou provedeny u klasifikace nádorů prostaty, močového měchýře a ledviny. V nově předkládaném vydání TNM klasifikace bylo naopak upuštěno od klasifikace nádorů mozku (poněvadž se ukazuje prognosticky menší význam velikosti primárního ložiska proti jiným charakteristikám), a byla vyřazena rovněž TNM klasifikace nádorů dětského věku pro značnou nejednotnost při používání klasifikací v dětské onkologii. Páté vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů vydává v českém překladu Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR za podpory ministerstva zdravotnictví ČR a České onkologické společnosti. Její plné zavedení se předpokládá od 1.1.2001. Distribuce bude zajištěna prostřednictvím pracovišť Národního onkologického registru a bude díky finanční úhradě MZ ČR bezplatná.

Věříme, že nově vydávaná klasifikační příručka se stane cenným pomocníkem pro klinickou praxi a přispěje k zajištění kvalitních, uspořádaných a dostupných informací, využitelných pro onkologickou péči i pro přehledové zpracování dat.