

Histologický nálezn nekrózy světlebuněčného karcinomu ledviny – negativní prognostický faktor

MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.¹, MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.¹, MUDr. Petr Hušek¹, MUDr. Lukáš Holub¹, MUDr. Josef Košina¹, MUDr. Pavel Navrátil, CSc.¹, MUDr. Miroslav Louda, Ph.D.¹, MUDr. Miroslav Podhola, Ph.D.²

¹Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

²Fingerlandův ústav patologie FN a LF UK v Hradci Králové

Cíl práce a metoda: Retrospektivní analýzou souboru 228 operovaných pro tumor ledviny jsme zhodnotili četnost výskytu nekrózy světlebuněčného karcinomu ledviny, tumorspecifické mortality a dobu přežití.

Výsledky: Z 228 operovaných byl u 190 nemocných potvrzen světlebuněčný karcinom ledviny. Jeho nekróza byla histologicky potvrzena (nekro+) u 53 nemocných (27,8 %), v této skupině byl nálezn N+ u 15 nemocných (28,3 %) a M+ u 15 nemocných (28,3 %). Mortalita byla u nekro+ u 67,9 % v mediánu 8 měsíců, u N+ 100 % v mediánu 5 měsíců a u M+ 100 % v mediánu 5 měsíců.

Závěr: Nekróza světlebuněčného karcinomu je závažný negativní prognostický faktor s celkovou mortalitou 67,9 %. Jde o faktor nezávislý na velikosti tumoru, závislý na histopatologickém stupni malignity a souvisí s klinickým stadiem onemocnění.

Klíčová slova: světlebuněčný karcinom ledviny, nekróza, prognóza.

Histologic finding of the tumor necrosis in the clear cell renal cancer specimen – the negative prognostic factor

Objective and methods: The retrospective analysis of the 228 removed renal cancers. The renal clear cell cancer necrosis incidence, the tumor specific mortality and time from the surgery was evaluated.

Results: Overall 190 renal clear cell cancers were confirmed in the group of the 228 tumors. The tumor necrosis (necro+) was found in 53 patients (27.8 %), in this cohort N+ was found in 15 patients (28.3 %) and M+ was found in 15 patients (28.3 %). Tumor specific mortality was confirmed in 67.9 % in median 8 months in necro+ group and, in 100 % in median 5 months in N+ group and in 100 % in median 5 months in M+ group.

Conclusion: The necrosis of the renal clear cell cancer is a serious prognostic factor associates with the 67.9 % mortality rate. This factor is dependent on tumor size, is in dependent on nuclear grade and is associated with clinical stage of the disease.

Key words: renal clear cell cancer, necrosis, prognosis.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(1): 32–35

Úvod

Renální karcinom tvoří přibližně 2–3 % všech solidních nádorů, muži jsou postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy. Zhruba u jedné třetiny nemocných je v době diagnózy zjištěno metastatické onemocnění (1, 2). V České republice je stálý trend vzestupu incidence, v roce 2005 byla 15,68/100 tis. obyvatel. Naštěstí nárůst incidence není následován nárůstem mortality. Ta se dlouhodobě udržuje na stacionárních hodnotách, v České republice byla v roce 2005 5,87/100 tis. obyvatel (1, 2). Nezvyšující se mortalita renálního karcinomu je jistě způsobena zlepšením osvěty a zlepšením diagnostických možností, které umožňují diagnostikovat renální karcinomy v době, kdy je jejich prognóza nejlepší. Dalším faktorem pak je zlepšení chirurgických technik, které na jedné straně umožňují provádět minimálně invazivní výkony se zachováním onkologické radikality. Na druhé straně nové znalosti, zkušenosti a zlepšení pooperační péče umožňují

extenzivní výkony u pokročilých karcinomů stadií III a IV (3, 4, 5, 6).

V současnosti se objevují nové možnosti léčby generalizovaných nádorů. Z hlediska volby optimálního léčebného postupu a adekvátní dispenzarizace se s větší intenzitou klade důraz na zlepšení možnosti odhadu dalšího vývoje onemocnění a nalezení relevantních prognostických faktorů. Tomuto tématu věnuje pozornost řada autorů. V současnosti máme k dispozici množství diagnostických a prognostických algoritmů, které jsou většinou založeny na hodnocení klasifikace TNM, histologickém nálezu, věku nemocného a řadě dalších faktorů (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Některé algoritmy hodnotí i přítomnost nekrózy. Růst karcinomu ledviny je podmíněn jeho dostatečným nutričním zajištěním. Renální karcinom produkuje vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), jehož úkolem je novotvorba cév, které zajišťují adekvátní výživu rostoucího nádoru. Pokud není v rovnováze

růst tumoru a novotvorba cév, dochází k nekróze různě rozsáhlých částí karcinomu, které ztratily výživu. K tomuto jevu dochází zejména u rychle rostoucích, agresivních a obvykle málo diferencovaných nádorů. Příkladem algoritmu, hodnotícího přítomnost či nepřítomnost nekrózy, může být Mayo Scoring System, který posuzuje T-stadium nádoru, velikost tumoru v centimetrech, postižení regionálních lymfatických uzlin, stupeň malignity a přítomnost nekrózy nádoru (14).

Cílem naší práce je zhodnocení přítomnosti nekrózy v histologickém nálezu světlebuněčného karcinomu ledviny a jeho vztahu k prognóze onemocnění. Naší snahou tedy bylo zhodnocení přítomnosti nekrózy karcinomu jako samostatného faktoru.

Soubor pacientů a metodika

Do retrospektivní studie byli zahrnuti všichni nemocní, kteří na naší klinice přestáli operaci

ledvinného karcinomu v letech 2002–2005, bez omezení pohlaví, věku, biologického stavu a typu operačního výkonu (nephrektomie i záchovné operační výkony). Vstupní kritéria byla: TNM klasifikace, histologický typ nádoru, histopatologický stupeň malignity dle Fuhrmanové, histologický nález nekrózy tumoru a známky sarkomatoidní transformace. Doba sledování byla 4–7 roků od operace. Všichni nemocní byli sledováni podle protokolů používaných na Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové, které jsou diferencované pro nízko, středně a vysokorizikové nemocné. Ze zobrazovacích metod byly použity: sonografie, CT, MR a scintigrafie skeletu. Při nálezu generalizace tumoru byla jako léčba první volby podána imunoterapie (interferon- α). Při selhání byla léčba změněna na inhibitory tyrozinkinázy (sorafenib, sunitinib). Při sledování bylo hodnoceno tumor-specifické přežívání nemocných, u kterých byla v histologickém nálezu potvrzena přítomnost nekrózy tumoru. Dále bylo sledováno přežívání nemocných s nekrózou světlebuněčného karcinomu ledviny v závislosti na vstupní velikosti nádoru a vstupní TNM-klasifikaci. Ke statistické analýze parametrických dat byl použit T-test, pro data neparametrická byl použit chí-kvadrát test na hladině významnosti 5 %.

Výsledky

Ve sledovaném období byla provedena operace 228 nemocných pro nádor ledviny. Světlebuněčný karcinom byl histologicky nalezen u 190 (83,3 %) z celkového počtu 228 operovaných nemocných. Nekrózy byly kromě světlebuněčného karcinomu nalezeny ještě u papilárního karcinomu u 35 (15,4 %) nemocných. Ze všech 190 světlebuněčných karcinomů byla histologem nekróza potvrzena u 53 (27,8 %) nemocných. Tuto skupinu tvořilo 29 mužů a 24 žen. Jejich průměrný věk byl 62,1 roků u mužů a 64,7 roků u žen ($p = 0,163$; NS). Vstupní TNM klasifikace těchto nádorů je v tabulce 1. Histologický stupeň malignity světlebuněčných karcinomů dle Fuhrmanové je uveden v tabulce 2. Vstupní klinické stadium onemocnění podle TNM klasifikace je uvedeno v tabulce 3.

Sarkomatoidní transformace světlebuněčného karcinomu byla prokázána u 6 (11,3 %) nemocných. Při analýze souboru byla hodnocena i velikost nádoru. Světlebuněčné karcinomy ledviny s prokázanou přítomností nekrózy byly průměru 30–170 mm (medián 75 mm).

Při hodnocení mortality nemocných se světlebuněčným karcinomem ledviny s přítomnými nekrózami byla hodnocena její četnost a doba

Tabulka 1. Vstupní TNM klasifikace světlebuněčných karcinomů s prokázanou nekrózou

TNM klasifikace nádoru	počet případů	% podíl případů
T _{1a} N ₀ M ₀	4	7,55
T _{1b} N ₀ M ₀	13	24,53
T _{1b} N ₁ M ₁	2	3,78
T ₂ N ₀ M ₀	6	11,3
T ₂ N ₁ M ₁	3	5,66
T _{3a} N ₀ M ₀	7	13,21
T _{3a} N ₀ M ₁	4	7,54
T _{3a} N ₁ M ₀	1	1,89
T _{3a} N ₁ M ₁	2	3,78
T _{3b} N ₀ M ₀	1	1,89
T _{3b} N ₁ M ₀	3	5,66
T _{3b} N ₁ M ₁	1	1,89
T ₂ N ₁ M ₁	5	9,43
T _{3c} N ₁ M ₁	1	1,89
suma	53	100

Tabulka 2. Histologický stupeň malignity světlebuněčných karcinomů s prokázanou nekrózou (dle Fuhrmanové)

Histologický stupeň malignity	počet	% podíl
I	0	0
II	6	11,3
III	27	50,9
IV	20	37,8
suma	53	100

Tabulka 3. Vstupní klinické stadium nemocných se světlebuněčným karcinomem s prokázanou nekrózou podle TNM klasifikace

Klinické stadium onemocnění	počet	% podíl
I	17	32,1
II	6	11,4
III	12	22,6
IV	18	33,9
suma	53	100

od operace. Z celkového počtu 53 nemocných zemřelo na generalizaci 36 (67,9 %) nemocných v období 2–42 měsíců (medián 8 měsíců) od operace. Byl hodnocen vliv velikosti primárního světlebuněčného karcinomu s nekrózami na mortalitu a dobu mezi operací a úmrtím. K posouzení velikosti primárního karcinomu jsme použili kritérium T dle TNM klasifikace. Výsledky jsou prezentovány v tabulce 4, v tabulce 5 jsou prezentována stejná data vztahovaná na klinické stadium onemocnění dle TNM klasifikace. Ve všech případech byl statisticky prokázán významný rozdíl v jednotlivých kategoriích ($p < 0,05$).

Statistickými metodami byl hodnocen vztah velikosti primárního ledvinného karcinomu a jeho metastatickým potenciálem. Průměrná velikost nekrotizujícího světlebuněčného karci-

nomu ledviny, který po operaci nemetastazoval byla 65 mm, velikost metastazujícího karcinomu byla statisticky významně větší, a to v průměru 87 mm ($p = 0,009$).

Samostatně byla hodnocena mortalita nemocných s nekrózami a současnou regionální lymfadenopatií. Do této skupiny bylo zařazeno 15 pacientů, z nichž zemřelo na generalizaci 15 (100 %) nemocných v období 2–12 měsíců (medián 5 měsíců) od operace. Do skupiny s výskytem nekróz a současnými orgánovými metastázami nebo neregionální lymfadenopatií ($T_x N_{1-2} M_0$ necro+ nebo $T_x N_0 M_{1-2}$ necro+) bylo zařazeno 15 nemocných. Z této skupiny zemřelo 14 (93,3 %) nemocných v období 3–12 měsíců (medián 5 měsíců) od operace. Byla také hodnocena skupina nemocných s přítomností nekrózy nádoru, současnou lymfadenopatií a přítomnými

Tabulka 4. Vztah velikosti primárního nekrotizujícího světlebuněčného karcinomu na mortalitu a dobu mezi operací a úmrtím

Stadium T světlebuněčného karcinomu ledviny	mortalita (%)	medián doby mezi operací a úmrtím (měsíce)	p
T ₁	31,6	17,5	< 0,001
T ₂	66,7	10	< 0,001
T ₃	88,1	5,5	0,003

Tabulka 5. Vztah klinického stadia nemocného (TNM) s nekrotizujícím světlebuněčným karcinomem ledviny, mortality a doby mezi operací a úmrtím

Klinické stadium nemocného	mortalita (%)	medián doby mezi operací a úmrtím (měsíce)	p
I	25	24	< 0,001
II	50	16,5	< 0,001
III	64,3	9	< 0,001
IV	100	5	0,006

orgánovými metastázami (T_x N₁₋₂ M₁₋₂ necro+) v době primární diagnózy. V této skupině bylo 9 nemocných. Zde byla mortalita 100% v době 2–12 měsíců (medián 5 měsíců) od operace. U všech nemocných z této skupiny byl světlebuněčný karcinom GIII–IV a nádor byl velikosti 70 mm a větší. Skupina nemocných se současným nálezem nekrózy světlebuněčného karcinomu ledviny a sarkomatoidní transformace zahrnovala 6 nemocných. Mortalita této skupiny byla 100% v době 2–12 měsíců od operace (medián 6,5 měsíce).

Diskuze

Karcinom ledviny patří k maligním onemocněním, která mají v České republice vysokou incidenci. Díky včasné diagnostice se v současnosti setkáváme s onemocněními, která nejsou pokročilá. Pětileté přežívání nemocných v těchto raných stádiích je vysoké a přesahuje u stadia T₁ 90%, u stadia T₂ vysoko přes 80% (2, 7, 8, 11). Tato stadia jsou navíc léčitelná i použitím zachovných technik, což se odráží i v lepších hodnotách pooperačních renálních funkcí a tím v lepší kvalitě života nemocných (6, 9). K současným moderním trendům patří využití miniinvasivních technik operačních výkonů, zejména laparoskopie, jimiž je možno provádět radikální nefrektomie, ale také zachovné výkony na ledvině (5, 6, 9).

I přesto se setkáváme s pokročilými stadii onemocnění renálním karcinomem. Přežívání nemocných s karcinomem vyšších stadií se výrazně snižuje (2, 8, 11). Často je možné se setkat s diskuzemi, kdy provádět operační výkon radikální, kdy paliativní a kdy ho neprovádět vůbec. V těchto případech je často nutno individualizovat přístup a samozřejmě pomůckou v roz-

hodování jsou pro nás data publikovaná jinými autory a doporučené postupy mezinárodních odborných společností (3, 4, 7, 8, 11, 13). Na jejich základě je nutno uvést, že i v takových případech má chirurgický výkon své opodstatnění, a u vhodně indikovaných nemocných zlepšuje výchozí pozici pro další léčbu. V současnosti se otvírá široká možnost použití paliativní biologické léčby novými preparáty. Ty patří do rodin VEGF nebo antiproliferativních látek. I přes použití těchto moderních léků nelze zapomínat na možnost imunoterapie interleukinem a interferonem (9, 15, 16).

S rozšiřujícím se spektrem možností léčby chirurgicky neřešitelných stavů se akcentuje význam různých prognostických faktorů. Ty mohou pomoci rozdělit nemocné do různých rizikových skupin z hlediska očekávané progrese. Od toho se odvíjí i strategie dispenzarizace nemocných po operaci pro ledvinový karcinom tak, aby na jedné straně byly efektivně využity vynaložené prostředky, se kterými zdravotní systémy disponují. Na druhé straně je nutno postupovat tak, abychom nemocného zbytečně nevystavovali traumatu spojeného s opakovanými vyšetřeními.

V současnosti máme k dispozici řadu nástrojů, které nám v tomto rozhodování mohou výrazně pomoci (7, 8, 12, 17). Většina těchto algoritmů pracuje s pojmy jako velikost nádoru, buněčný grade, postižení uzlin atd. Některé hodnotí i přítomnost nekrózy nádoru. Cílem naší práce bylo zhodnocení nekrózy nádoru jako samostatného faktoru. Naše práce se soustředila na světlebuněčný karcinom, kde přítomnost nekrózy nepatří k běžnému jevu tak jako například u karcinomu papilárního (12, 17). Obecně je přítomnost nekrózy spojována s rychlostí růstu.

Karcinom sám je zdrojem růstových faktorů pro novotvorbu cév, kterými je zajišťována nutrice nádoru. Pokud je rychlost růstu nádoru vyšší, než je novotvorba cév, dochází k jeho nekróze. S tímto jevem se setkáváme u rychle rostoucích, málo diferencovaných karcinomů. I naše studie prokázala souvislost s buněčnou diferenciací nádoru, u nádorů G III a GIV byly nekrózy přítomny v 90%. Ze stejných předpokladů vychází i myšlenka, že nekrózy karcinomu lze nalézt u velkých nádorů, kdy vážne nutrice tkání uvnitř tumorů. Naše studie však překvapivě prokázala, že nekrózy světlebuněčného karcinomu lze nalézt i u malých tumorů již o velikosti 30 mm. Ukázalo se, že cca 50% světlebuněčných karcinomů s přítomnou nekrózou je stadia T₁ a T₂, stadia T₃ a T₄ tvoří zbylých 50%.

Retrospektivní analýza souboru 53 nemocných s nekrotizujícím světlebuněčným karcinomem prokázala, že přítomnost nekrózy ledvinového karcinomu je významný negativní prognostický faktor. V našem souboru celkem 67,9% z těchto nemocných zemřelo na generalizaci nádoru. Medián doby od operace do úmrtí byl v tomto případě pouhých 8 měsíců.

Současný výskyt přítomnosti nekrózy světlebuněčného karcinomu ledviny spolu se sarkomatoidní transformací se ukázal jako naprosto fatální kombinace. V našem souboru byla mortalita takových nemocných 100% v mediánu 6,5 měsíce od operace.

Otázkou zhodnocení přítomnosti nekrózy renálního karcinomu jako nezávislého prognostického faktoru se zabývala řada autorů. Všechny práce prokázaly kratší tumorspecifické přežívání u nemocných s makroskopicky či mikroskopicky prokázanou nekrózou. Přítomnost nekrózy je obvykle prokázána u objemných renálních nádorů s nízkým stupněm diferenciace a ve většině případů je v těchto případech prokázána mikrovaskulární invaze. Incidence nekrózy u světlebuněčného karcinomu je dle literárních zdrojů 25–30%, v našem souboru byla 27,8%. Většina prací potvrzuje přítomnost nekrózy karcinomu ledviny jako nezávislý prognostický faktor primárně nemetastazujícího renálního karcinomu a doporučuje jeho zařazení do standardních algoritmů hodnocení a sledování nemocných (18, 19). Rutinní histologické pátrání po přítomnosti nekrózy nádoru představuje správný krok k optimalizaci péče o nemocného s renálním karcinomem (13, 19). Naopak existují práce, které prokazují přítomnost nekrózy u pokročilých a málo diferencovaných nádorů se signifikantně horší prognózou nemocných, ale při statistických

analýzách nebyla prokázána souvislost tohoto nálezu s dalším vývojem onemocnění. Proto se staví rezervovaně k jejímu hodnocení (20).

Závěr

Na základě našich vlastních zkušeností můžeme potvrdit, že přítomnost nekrózy světlebuněčného karcinomu ledviny je nutno považovat za významný negativní faktor, ovlivňující prognózu onemocnění. Vždy je známkou rychlého a agresivního růstu. Při dispenzarizaci nemocných patří pacienti s přítomnou nekrózou karcinomu do středně či vysokorizikové skupiny. Nekróza karcinomu je faktor, který je závislý na stupni diferenciacie nádoru. Na druhou stranu jde o faktor, který není závislý na velikosti nádoru. Nekrózy mohou být prokázány i u malých asymptomatických tumorů. Současný výskyt přítomné nekrózy a sarkomatoidní transformace karcinomu jsou vždy projevy vysoce maligního potenciálu karcinomu.

*Práce podpořena výzkumným
záměrem MZO 00179906.*

Literatura

1. www.svod.cz.
2. Kawaciuk I. Epidemiologie karcinomu ledviny. Urolog. pro Praxi 2005; 6(6): 248–252.
3. Morávek P. Chirurgická léčba karcinomu ledviny s nádorovým trombem v žilním řečišti a pravé srdeční síni. Hradec Králové: Nucleus, 2006.
4. Perníčka J. Indikace radikální nefrektomie pro adenokarcinom ledviny klinických stadií III a IV. Ces. Urol 2006; 10(1): 10–14.
5. Hora M, Klečka J, Ůrge T, Ferda J, Hes O, Eret V. Laparoskopická resekce tumorů ledvin. Ces Urol 2006; 10(1): 32–39.
6. Hora M, Eret V, Ůrge T, Klečka J. Možnosti využití tkáňových lepidel při ledvinu šetřících výkonech u tumorů ledvin. Ces Urol 2007; 11(3): 147–153.
7. Kawaciuk I, Dušek P, Hyršl L, Jarolím L, Janík V, Schmidt M, Kaliská V, Chocholatý M, Urbanová M. Rozměr nádoru, staging a grading malignity v prognóze karcinomu ledviny. Ces Urol 2005; 9(3): 36–43.
8. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galen, 2005.
9. Gronka L, Poršová M, Kolombo I. Karcinom ledviny – současné trendy. Urolog. pro Praxi 2008; 9(3): 120–127.
10. Kawaciuk I, Hyršl L, Dušek P, Jarolím L, Schmidt M, Kaliská V, Chocholatý M, Urbanová M. Vliv věku, pohlaví a ecog skóre na prognózu karcinomu ledviny. Ces Urol 2005; 9(3): 31–35.
11. Kawaciuk I, Dušek P, Hanek P. Pětileté přežití nemocných s karcinomem ledviny v závislosti na stagingu a gradingu nádoru. Ces Urol 1998; 2(1): 4–7.
12. Hora M, Hes O, Boudová L, Chudáček Z, Ouda Z, Michal M, Roušarová M. Papilární renální karcinom. Ces Urol 2002; 6(1): 26–31.
13. Siddiqui SA, Frank I, Cheville JC, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Postoperative surveillance for renal cell carcinoma: a multifactorial histological subtype specific protocol. BJU Int. 2009; 104(6): 778–785. Epub 2009 Mar 11.
14. European Association of Urology Guidelines 2009. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 1–27.
15. Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, Pabišta R, Porš J, Kříž R, Toběrný M, Černožský S, Beňo P, Kašík J, Blažej S, Tobiáš J, Gronka L, Bartůněk M. Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (1. část). Urolog. pro Praxi 2009; 10(3): 182–189.
16. Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, Pabišta R, Porš J, Kříž R, Toběrný M, Černožský S, Beňo P, Kašík J, Blažej S, Tobiáš J, Gronka L, Bartůněk M. Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (2. část). Urolog. pro Praxi 2009; 10(4): 218–230.
17. Hora M, Hes O. Histologie nádorů ledvin dospělých. Ces Urol 1998; 2(5): 29–32.
18. Pflanz S, Brookman-Amissah S, Roigas J, Kendel F, Hoschke B, May M. Impact of macroscopic tumour necrosis to predict survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol. 2008; 42(6): 507–513.
19. Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G, Hong SK. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. J Urol. 2006; 176 (4 Pt 1): 1332–1337; discussion 1337–1338.
20. Klatte T, Said JW, de Martino M, Larochelle J, Shuch B, Rao JY, Thomas GV, Kabbavar FF, Beldegrun AS, Pantuck AJ. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. J Urol. 2009; 181(4): 1558–1564; discussion 1563–1564. Epub 2009 Feb 23.

MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
Urologická klinika FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
pacovsky@fnhk.cz

