

Diagnostika a staging nádorů ledvin

MUDr. Veronika Lounová, MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

Karcinom ledviny představuje 2–3 % ze všech maligních onemocnění člověka. Jeho incidence v České republice trvale stoupá a je nejvyšší na celém světě. Vzhledem k vývoji a rutinnímu využívání zobrazovacích metod je v současné době většina nádorů ledvin diagnostikována jako náhodný nález. Tumory jsou obvykle nalezeny v časném stadiu, což umožňuje jejich chirurgické odstranění. Cílem tohoto článku je představit současný pohled na diagnostiku a staging nádorů ledvin.

Klíčová slova: karcinom ledviny, diagnostika, staging, zobrazovací metody.

Diagnosis and staging of renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma represents 2–3 % of all cancers. Incidence in the Czech Republic is the highest in the world and is still increasing. Most of the tumors are detected incidentally thanks to imaging methods. Tumors are usually found in an early stage when the surgical treatment is curable. The purpose of this article is to present the current view on the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, diagnosis, staging, imaging methods.

Úvod

Karcinom ledviny (RCC) představuje 2–3 % ze všech maligních onemocnění člověka (1). Jeho incidence v České republice trvale stoupá a je nejvyšší na celém světě. V roce 2018 bylo nově diagnostikováno 3 114 nových případů RCC a zemřelo na něj 1 029 pacientů (2). Většina nádorů je zachycena v časném stadiu, kdy jej lze chirurgicky odstranit. Diagnostika založená zejména na ultrazvukovém nálezu a CT verifikaci umožňuje včasný terapeutický zásah, což patrně vede i při narůstající incidenci k setrvalé míře mortality na RCC. Kromě maligních karcinomů se setkáváme i s benigními tumory, které není vždy snadné od sebe odlišit. V některých případech je třeba i u benigních lézí přistoupit k chirurgické léčbě.

Etiologie

Výskyt karcinomu ledviny převažuje u mužů v poměru 1,5:1 a nejvíce je diagnostikován mezi 60 a 70 lety věku. Hlavní rizikové fakto-

ry pro výskyt karcinomu ledviny jsou hypertenze, kouření a obezita (3). Zvýšené riziko mají také lidé, u jejichž přímých příbuzných se karcinom ledviny již vyskytl (4). Bylo také identifikováno několik dědičných syndromů, které jsou spojeny s výskytem RCC (tabulka 1).

Mezi dědičné karcinomy řadíme také karcinomy s translokací chromozomů, jako např. tzv. MITF Family (Microphthalmia-associated Transcription Factor), nebo translokaci postihující chromozom 3 t(3;8) (p14;q24), přičemž se jedná o agresivní nádory (5, 6).

Tab. 1. Nejčastější hereditární syndromy spojené s výskytem RCC; upraveno dle Ball et al. (6)

Syndrom	RCC risk	Další projevy	Typ RCC
Von Hippel-Lindau syndrom	30–40 %	Retinální a CNS hemangioblastom, pankreatické cysty, neuroendokrinní tumory, feochromocytom, cystadenom nadvarlete	Světlobuněčný
Hereditární papilární RCC	100 %	-	Papilární typ 1
Birt-Hogg-Dube syndrom	30 %	Fibrofolikulom, pneumotorax, onkocytom slinivky břišní	Chromofóbní, onkocytom, méně běžný světlobuněčný a papilární
Hereditární leiomyomatóza a RCC	15–32 %	Leiomyomy kožní a děložní	Papilární typ 2, tubulocystický papilární a sběracích kanálků
Cowden syndrom	10–15 %	Makrocefalus, cysty a karcinomy prsu, štítné žlázy, endometria, prostaty, polypy colon	Světlobuněčný, papilární a chromofóbní
Translokace chromozomu 3	30 %	-	Světlobuněčný
Tuberózní skleróza	< 5 %	Angiomyolipomy, angiofibromy, astrocytom, léze ústní sliznice	Angiomyolipom, světlobuněčný, papilární i chromofóbní karcinom



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Veronika Lounová, veronika.lounova@fnol.cz

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(4): 177–180

Článek přijat redakcí: 28. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2021

Tab. 2. Histologická klasifikace nádorů ledvin; upraveno dle EAU Guidelines (7)

Maligní	Maligní potenciál
Světlobuněčný renální karcinom (75 %)	Maligní
Papilární renální karcinom (10 %) – typ 1 – typ 2	Nízký maligní potenciál Vysoce maligní
Chromofóbní renální karcinom (5 %)	Nízký maligní potenciál
Vzácné (medulární karcinom, karcinom sběrných kanálků, karcinom se sarkomatoidní složkou aj.)	Vysoce maligní
Benigní	
Onkocytom (5 %)	
Angiomyolipom (2–3 %)	
Papilární adenom	

Tab. 3. Senzitivita a specifita cystických tumorů při CT/MRI/CEUS vyšetření; upraveno podle Defortescu et al. (15)

Bosniak IIF/III/IV	Senzitivita	Specifita
CT	36 %	76 %
MRI	71 %	91 %
CEUS	100 %	97 %

Symptomatologie

Nádor ledviny se nemusí dlouhou dobu vůbec projevit. Více než 50 % je zjištěno pomocí zobrazovacích metod jako náhodný nález, při vyšetřování různých nespecifických projevů nebo při podezření na jiné onemocnění břicha. Klasická triáda příznaků – bolest, hematurie a hmatný tumor – je v současné době velice řídká (6–10 %) a bývá spojena s agresivním typem nádoru nebo již pokročilým onemocněním. V tomto případě se mohou objevit i nespecifické příznaky jako nechutenství, ztráta hmotnosti, malátnost, únava, slabost, noční pocení a opakující se horečky. Pokud se nádor rozšířil do dolní duté žíly, objeví se otoky dolních končetin nebo varikokéla (7).

U 10–15 % diagnostikovaných tumorů ledvin je prokázána přítomnost nádorového trombu v renální nebo dolní duté žíle (8). Karcinom ledviny metastazuje nejčastěji do plic a do kostí. Tyto metastázy se mohou projevovat bolestí na hrudi, dušností, hemoptýzou nebo patologickou zlomeninou (9). Zvláštností RCC je relativně častý výskyt paraneoplastických syndromů jako hypertenze, hyperkalcemie, polycytemie, dysfunkce jater (Staufferův syndrom) apod. (10).

Fyzikální a laboratorní vyšetření

Fyzikální vyšetření má v diagnostice velmi omezenou roli. Lze palpatovat samotný velký tumor, cervikální lymfadenopatii, varikokélu nebo otoky nohou.

Karcinom ledviny může v séru změnit hodnotu následujících parametrů: krevní obraz, sedimentace, ALP, LDH, jaterní testy, kalcium a především kreatinin a glomerulární filtrace. Při laboratorně zjištěné renální insuficienci

a současném nálezu tumoru ledviny můžeme při plánování zachovného výkonu indikovat scintigrafii ledvin.

Při vyšetření močového sedimentu se může objevit zvýšený počet erytrocytů a leukocytů. Lze také vyšetřit cytologii moči, která pomůže odlišit karcinom ledviny od uroteliálního karcinomu vycházejícího z kalichopánvičkového systému při centrálním uložení tumoru (7).

Zobrazovací vyšetření

Většina tumorů ledvin je diagnostikována jako náhodný nález na ultrazvukovém nebo CT vyšetření břicha. Systematický screening celé populace pomocí UZ není pro malý záchyt onemocnění doporučen. K diagnostice je nutno použít CT nebo MRI s podáním kontrastní látky intravenózně, přičemž se hodnotí vzhled tumoru pomocí Hounsfieldových jednotek před a po podání kontrastu. Změna o 15 a více jednotek signalizuje zvýšenou proliferativní aktivitu a zvýšené prokrvení (11). Diagnostika tumoru ledviny pomocí CT nebo MRI je přesná, ale nerozlišuje přesně benigní léze od malignit. Mimoto CT nebo MRI poskytuje informace o velikosti a rozšíření primárního tumoru, morfologii a funkci kontralaterální ledviny, invazi do venózního systému, zvětšení regionálních lymfatických uzlin a stavu nadledvin a ostatních orgánů. CT angiografii lze využít ve zvláštních případech k zobrazení krevního zásobení ledvin. MRI může poskytnout informace o invazi tumoru do vena cava inferior a přítomnosti žilního trombu, pokud CT není průkazné. Dále je MRI indikována při alergii na kontrastní látku nebo v těhotenství, u diagnostiky cyst dle Bosniakovy klasifikace (především odlišení IIF od III) a aby nedocházelo k nadměrné expozici radiačního záření v případě sledování dědičného tumoru ledvin, v ostatních případech je preferováno jednoznačně CT vyšetření (12, 13, 14, 15). Nukleární metoda PET v případě diagnostiky karcinomu ledviny není doporučena (16).

V diagnostice karcinomu ledviny lze také použít ultrazvuk s aplikací kontrastní látky intravenózně (Contrast Enhanced Ultrasound – CEUS), výhodou je absence radiačního záření. CEUS zobrazuje i velmi jemné sycení hypovaskulárních tumorů, včetně cyst, zatímco konvenční ultrazvuk zobrazuje jen větší cévy. Senzitivita

Tab. 4. TNM klasifikace 8. vydání 2017; upraveno dle EAU Guidelines (7)

T – primární tumor
Tx – primární tumor nelze hodnotit
T0 – bez známek primárního tumoru
T1 – tumor ≤ 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu
■ T1a – tumor ≤ 4 cm
■ T1b – tumor > 4 cm a ≤ 7 cm
T2 – tumor > 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu
■ T2a – tumor > 7 cm a ≤ 10 cm
■ T2b – tumor > 10 cm, omezen na ledvinu
T3 – tumor se šíří do velkých žil nebo perirenálního tuku, ale ne do ipsilaterální nadledviny a přes Gerotovu fascii
■ T3a – tumor se šíří do renální žíly nebo jejích větví nebo se šíří do perirenálního tuku, ale ne přes Gerotovu fascii
■ T3b – tumor se šíří do dolní duté žíly pod bránicí
■ T3c – tumor se šíří do dolní duté žíly nad bránicí
T4 – tumor se šíří přes Gerotovu fascii včetně invaze do nadledviny
N – regionální lymfatické uzliny
Nx – regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0 – v regionálních uzlinách nejsou metastázy
N1 – metastázy v regionálních lymfatických uzlinách
M – vzdálené metastázy
M0 – bez vzdálených metastáz
M1 – vzdálené metastázy jsou přítomny

Tab. 5. Klinická stadia karcinomu ledvin; upraveno dle EAU Guidelines (7)

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1 T2 T3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jakékoliv N	M0
	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

a specifita je téměř srovnatelná s CT vyšetřením, je ale potřeba mít na pracovišti odpovídající technické vybavení a zkušeného lékaře, v ČR se proto rutinně nepoužívá (17, 18). Senzitivitu a specifitu jednotlivých vyšetření při diagnostice cystických tumorů zobrazuje tabulka 3.

Detekce metastáz

K detekci plicních metastáz je doporučeno provedení CT hrudníku. Je prokázáno, že většina kostních metastáz je symptomatických, proto není scintigrafie skeletu rutinně indikována, stejně jako CT mozku. Tato vyšetření lze indikovat v případech klinických nebo laboratorních příznaků (7).

Biopsie ledviny

Biopsie tumoru ledviny může pomoci objasnit histologický původ radiologicky nejasného nálezu, ale její hlavní indikací jsou: (a) pacienti, kteří jsou kandidáty pro aktivní sledování malých lézí, (b) histologická verifikace nálezu indikovaného k radiofrekvenční ablacii, (c) pacienti s metastatickým onemocněním. Biopsie ledviny není indikována u pacientů určených ke konzervativní léčbě (watchful waiting) bez ohledu na výsledek histologie, stejně tak u pacientů indikovaných na základě zobrazovacích vyšetření k léčbě chirurgické.

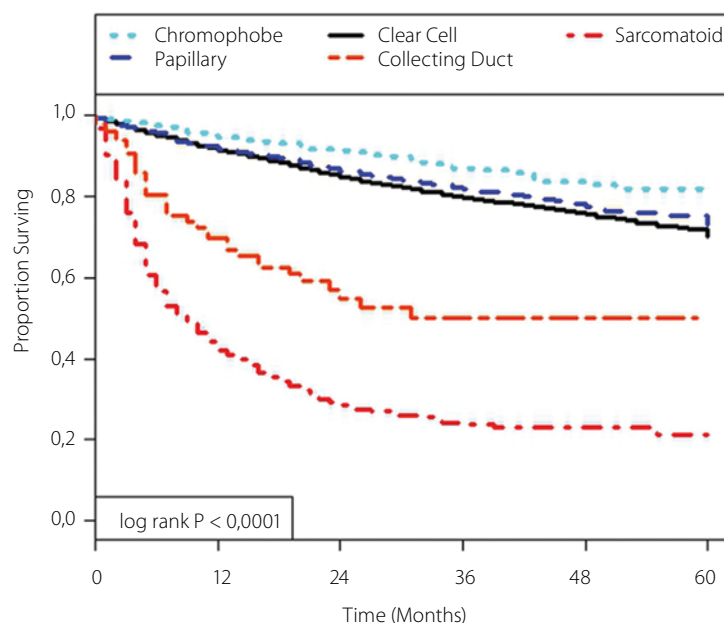
Biopsie ledviny se provádí pod ultrazvukovou nebo CT kontrolou v lokální anestezii. Vždy by měla být použita koaxiální kanyla umožňující vícenásobné biopsie tak, aby se zabránilo potenciálnímu rozsevu nádoru (7). Dle recentní metaanalýzy bylo jen 8 % biopsií neprůkazných. Pokud je biopsie neprůkazná a radiologické nálezy jsou podezřelé pro malignitu, měla by být zvážena další biopsie nebo chirurgická revize. Shoda mezi nádorovým histotypem z biopsie a chirurgickým vzorkem z resekce nebo radikální nefrektomie je 90,3 % (19). Při biopsii by měly být získány alespoň dva vzorky, u velkých nádorů (cT2 a více) alespoň čtyři vzorky z různých oblastí, z důvodu

Tab. 6. Coxův model proporcionálních rizik (Hazard Ratio, HR) pro nádorově specifické přežití (cancer specific survival, CSS) a celkové přežití (Overall Survival, OS) u pacientů s renálním karcinomem, upraveno dle Keegan et al. (20)

Histopatologie	Přežití: HR (95 % CI)	
	Nádorově specifické přežití (CSS)	Celkové přežití (OS)
Stadium		
T1N0M0	Referenční skupina	
T2N0M0	2,71 (2,17; 3,39)	1,41 (1,23; 1,63)
T3N0M0	5,20 (4,36; 6,21)	2,10 (1,88; 2,35)
T4N0M0	16,88 (12,40; 22,98)	5,57 (4,30; 7,23)
N+M0	16,33 (12,89; 22,98)	5,50 (4,56; 6,63)
M+	33,23 (28,18; 29,18)	10,74 (9,69; 11,92)
Grade		
1	Referenční skupina	
2	1,16 (0,94; 1,42)	0,99 (0,88; 1,13)
3	1,97 (1,60; 2,43)	1,44 (1,26; 1,64)
4	2,62 (2,08; 3,31)	1,93 (1,64; 2,27)

Tab. 7. Bosniakova klasifikace cyst; upraveno dle EAU Guidelines (7)

Kategorie	Znaky	Doporučený postup
I	Jednoduchá benigní cysta s tenkou stěnou bez sept, kalcifikací nebo solidní složky. Má stejnou densitu jako voda a stěna se kontrastem nesyť.	Benigní
II	Může obsahovat několik tenkých sept a drobných kalcifikací ve stěně nebo septech, většinou léze < 3 cm bez syčení kontrastem.	Benigní
IIF	Mohou obsahovat větší počet tenkých sept s minimálním syčením, minimální ztlustění sept nebo stěny, mohou obsahovat kalcifikace, které se nesyť. Neobsahuje měkkotkáňové složky. Do této skupiny se řadí i intrarenální nesyťící se cysty ≥ 3 cm.	Sledování do 5 let, některé mohou být maligní
III	Nejasné cystické útvary se zesílenou nepravidelnou stěnou nebo septy se syčením.	Chirurgické odstranění nebo aktivní sledování, 50% je maligních
IV	Obsahuje syťící se měkkotkáňové složky.	Chirurgické odstranění, většina je maligních

Graf 1. Celkové přežití (Overall survival, OS) pacientů s RCC dle histologického typu nádoru; převzato z Keegan et al. (20)

Chromophobe	949	626	387	229	102	6
Papillary	2 278	1 461	885	557	254	35
Clear Cell	13 841	9 249	5 779	3 716	2 082	825
Collecting Duct	97	50	27	14	6	0
Sarcomatoid	440	149	67	39	23	3

vyšší přesnosti identifikace sarkomatoidních znaků. Vzorky se odebírají z periferie, aby-
chom se vyhnuli možné centrální nekrotické
oblasti (7). Biopsie cystických renálních tu-
morů nejsou doporučeny. Mezi komplikace
biopsie ledviny patří subkapsulární nebo pe-
rinefritické hematomy, které jsou hlášeny ve
4,3 % případů. Klinicky významné krvácení je
neobvyklé (0–1,4 % případů) (19).

Staging

Pro stanovení prognózy a optimální léčby
je nutné určit stadium onemocnění. V sou-
časné době je nejvíce využíváno 8. vydání
TNM klasifikace z roku 2017, která zahrnuje
velikost tumoru, prorůstání tumoru do cév
a přes pouzdro ledviny, infiltraci nadledviny,
postižení lymfatických uzlin a také detekci
vzdálených metastáz na základě CT vyšetření.

Nejvýznamnějším prediktorem celkového
i nádorově specifického přežití pacientů s re-
nálním karcinomem je stadium onemocnění
a histopatologický grade (tabulka 6). Dalším
významným faktorem je histologický typ
nádoru (graf 1), kdy chromofobní a papilární

karcinomy mají lepší prognózu než světlou-
běné. Nejhorší prognózu mají tyto karcino-
my, pokud je přítomná sarkomatoidní složka.

U lokalizovaného karcinomu ledviny je
možné použít prognostické nomogramy, kte-
ré predikují různé onkologické výsledky u pa-
cientů, kteří podstoupili radikální nefrektomii.
Všechny používají TNM stadium a histopato-
logický grade, ke kterým bylo identifikováno
několik dalších parametrů. Desetileté nádoro-
vě specifické přežití (CSS) je možné prediko-
vat např. pomocí SSIGN skóre (SSIGN = stage,
size, grade and necrosis) (21) a Karakiewiczovo
skóre (22), pětileté celkové přežití (OS) predi-
kuje UCLA Integrated Staging System (tzv.
UISS skóre) (23) a desetileté přežití bez me-
tastáz (MFS) můžeme predikovat pomocí tzv.
Leibovichova skóre (24).

Bosniakova klasifikace cyst

Bosniakova klasifikace cyst rozděluje cy-
stické léze do pěti kategorií k predikci rizika
malignity, taktéž na základě CT vyšetření. Tato
klasifikace také doporučuje pro každou kate-
gorii vhodnou léčbu.

Dále byly vytvořeny klasifikační systémy,
které mají za úkol charakterizovat tumor led-
viny ve vztahu k náročnosti operačního vý-
konu – např. PADUA, R.E.N.A.L., C-index, ABC
a Zonal NePhRO. Tyto skórovací systémy po-
suzují velikost tumoru, zda je exofytický nebo
endofytický, jeho blízkost ke kalichopánvičko-
vému systému a hilu, jestli je na přední nebo
zadní straně apod. Tyto klasifikace mohou být
přínosem při rozhodování o plánování chirur-
gické léčby, vždy ale v souladu se zkušenostmi
operátora a konkrétním typem pacienta (7).

Závěr

Díky včasné diagnostice se dnes setká-
váme především s časnými stadii renálních
tumorů. Při podezření na karcinom ledviny je
nutné doplnit CT vyšetření, případně využít
ostatní zobrazovací metody a v indikovaných
případech provést biopsii suspektního ložiska.
Důležité je také dodržovat doporučení EAU
Guidelines a provádět v rámci stagingu CT
plic.

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno žádnou společností.*

LITERATURA

- Capitano U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75(1): 74–84.
- Incidence a mortalita karcinomu ledviny [online]. Databáze UZIS [cit. 2021–03–22] Dostupné z: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>.
- Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer*. 2001; 85(7): 984–990.
- Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3): 801–807.
- Kováčová-Majerová Z, Zachoval R, Andriychuk Y. Karcinom ledviny s Xp 11.2 translokací. *Urol. praxi* 2014; 15(4): 182–184.
- Ball MW, Shuch BM. Inherited kidney cancer syndromes. *Curr Opin Urol* 2019; 29(4): 334–343.
- Ljunberg B, Albiges L, Bedke J, et al. Renal cell carcinoma, EAU Guidelines 2020: 12–22.
- Burešová E, Čtvrtlík F, Študent V. Diagnostika a chirurgická léčba karcinomu ledviny s nádorovým trombem. *Urol. praxi* 2010; 11(3): 149–151.
- Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170(5): 1742–1746.
- Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes

- in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002; 4(4): 163–170.
- Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008; 28(5): 1325–1338.
- Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991; 32(2): 69–118.
- Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. Bedeutung der Magnetresonanztomographie (MRT) für die Diagnostik und Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. *Radiologe* 1992; 32(3): 121–6. German.
- Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991; 64(764): 683–689.
- Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: a prospective study. *Int J Urol*. 2017; 24(3): 184–189.
- Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103(5): 615–619.
- Rioja J, de la Rosette JJ, Wijkstra H, Laguna MP. Advances

- in diagnosis and follow-up in kidney cancer. *Curr Opin Urol* 2008; 18(5): 447–54.
- Graser A, Zech CJ, Stief CG, Reiser MF, Staehler M. Bildgebung des Nierenzellkarzinoms [Imaging renal cell carcinoma]. *Urologe A*. 2009; 48(4): 427–36; quiz 437–8. German.
- Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol* 2016; 69(4): 660–673.
- Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012; 188(2): 391–397.
- Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168(6): 2395–400.
- Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1316–22.
- Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1649–1657.
- Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663–1671.