

# Obsah

Souhrn .....	2
Úvod .....	4
1. Cíl práce .....	4
2. Současný stav problematiky	
2.1. Chronické selhání ledvin	
2.1.1. Incidence a rozdělení dle stupně poškození filtrační schopnosti glomerulů.....	5
2.1.2. Patogenetické mechanismy.....	6
2.1.3. Léčba chronického selhání ledvin	
2.1.3.1. Hemodialýza.....	8
2.1.3.2. Peritoneální dialýza.....	9
2.1.3.3. Transplantace.....	11
2.2. Nádorové onemocnění u nemocných v chronickém renálním selhání (tzv. end stage kidney disease).....	14
2.2.1. Nádorové onemocnění ledvin – obecný úvod	
2.2.1.1. Incidence zhoubných nádorů ledvin (ZNL).....	16
2.2.1.2. Histopatologické a stagingové klasifikační systémy.....	20
2.2.1.3. Diagnostika RK.....	26
2.2.2. Specifika nádorů ledvin u nemocných v chronickém renálním selhání.....	29
2.2.3. Histopatologie nádorů ledvin u nemocných v chronickém renálním selhání	
2.2.3.1. Papilární renální karcinom.....	31
2.2.3.2. Světlobuněčný renální karcinom.....	33
2.2.3.3. Renální karcinom spojený s cystickou chorobou ledvin.....	34
2.2.3.4. Papilární renální karcinom ze světlých buněk.....	34
2.2.3.4. Chromofóbní renální karcinom.....	35
2.2.4. Cytogenetické vyšetření nádorů.....	36
3. Klinická práce	
3.1. Soubor metodika.....	38
3.2. Klinické výsledky.....	42
3.3. Histologické výsledky.....	52
4. Experimentální práce	
4.1. Úvod.....	54
4.2. Metodika.....	55
4.3. Výsledky.....	57
5. Diskuse.....	60
6. Závěr.....	63
Literatura.....	64

# SOUHRN

## Úvod:

Riziko karcinomu ledviny je u nemocných v terminální fázi ledvinného selhání (end stage kidney disease - ESKD) minimálně 10 x vyšší. Nicméně existuje pouze málo informací o morfologických a chromozomálních změnách renálních tubulů, ze kterých vzniká karcinom a o jeho patogenezi, která se zdá být odlišná od karcinomu u běžné populace.

## Cíl práce:

V klinické části pomocí statistických metod zjistit charakteristické znaky renálního karcinomu u ESKD. V experimentální části analýzou vybraných chromozomálních aberací objasnit patogenezi vzniku těchto karcinomů.

## Soubor metodika:

V letech 2000 – 2007 bylo v péči transplantačního centra a nefrologické ambulance FN Plzeň 184 pacientů v konečném stádiu selhání ledvin. U 15 z nich byl zjištěn renální karcinom. Byly hodnoceny následující proměnné: věk, pohlaví, primární příčina ledvinného selhání, délka trvání dialýzy. Proměnné věk, pohlaví a buněčný typ nádoru byly srovnány se souborem pacientů se sporadicky se vyskytujícím nádorem ledvin. V experimentální části práce sledujeme početní aberace chromozómů 7, 17 a Y tubulárního epitelu nemocných s ESKD, který zatím nevykazuje nádorové změny pomocí fluorescenční hybridizace in situ (FISH).

## Výsledky:

Bylo hodnoceno celkem 15 pacientů s renálním karcinomem při ESKD. Průměrný věk nemocných  $55,7 \pm 11,5$  let, délka dialýzy byla  $78 \pm 54$  měsíců. Primární onemocnění vedoucí k ledvinnému selhání nemělo vliv na vznik renálního karcinomu. Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ve stáří nemocných s renálním karcinomem při ESKD a v běžné populaci. Muži s ESKD jsou častěji postiženi renálním karcinomem. Neprokázali jsme ale závislost na příčině renálního selhání a vznikem nádoru ledvin. Vznik RK souvisel s délkou trvání dialýzy. Papilární renální karcinom byl dominujícím nálezem, vyskytoval se častěji než v běžné populaci. Průměrná délka dispenzarizace je do konce roku 2007  $31 \pm 15$  (16 - 66) měsíců. Pouze pacient s rupturou PRK kategorie pT3apN2M0 zemřel pro progresi onemocnění 16 měsíců po nefrektomii. Druhý pacient zemřel na kardiální selhání 7 dní po nefrektomii vlevo a resekci aneurysma břišní aorty. Analýza FISH byla provedena u vzorků 11 pacientů. Chromozomální aberace byly nalezené v hyperplasticky či dysplasticky změněných tubulech. Trizomie 7. chromozomu byla u 6 nemocných, trizomie chromozomu 17 u 8 nemocných. Obě zmíněné trizomie současně byly prokázány u 5 nemocných. Ztráta chromozomu Y byla u 2 nemocných.

## Závěr:

Nádory ledvin jsou u pacientů s ESKD výrazně častější než u zdravé populace a je vhodný sonografický screening minimálně každé 2 roky. Nádory ledvin u ESKD přímo souvisí s délkou trvání dialyzačního léčení, častěji se vyskytují u mužů. Trizomie chromozomu 7 a 17 patří mezi časné chromozomální aberace dysplastických tubulů při ESKD. Ztráta chromozomu Y je nejspíše dalším stupněm procesu karcinogeneze papilárního renálního karcinomu u ESKD. Etiopatogeneze renálního karcinomu u ESKD bude patrně odlišná od tumorů u zdravé populace. Histologicky je nejčastějším typem papilární renální karcinom, druhým nejčastějším světlobuněčný RK. Není jasné, zda transplantace ledviny snižuje nějak významněji riziko rozvoje nádoru.

## SUMMARY

### Objective:

Risk of renal carcinoma is minimal 10 x higher in group of patients in terminal stadium of renal failure (end stage kidney disease – ESKD). We have only some information about chromosomal changes in renal tubules, from which rise renal carcinoma, and about pathogenesis of renal carcinoma, which seems to be different from carcinoma in common population.

### Aim of the study:

In clinical part we valorize characteristic signs of renal carcinoma in ESKD by using of statistic methods. In experimental part we can explain pathogenesis of this carcinoma by analysis of selective chromosomal aberations.

### Material, methods:

In 2000 – 2007 were 184 patients with ESKD in care of transplant centre and nephrologic ambulation of Faculty hospital Plzeň. In 15 patients we diagnose renal carcinoma. In this group we valorize: age, gender, causation of renal failure and dialysis duration. Age, gender and type of renal carcinoma we confront with carcinoma in common population. In experimental part we valorize numerical aberations in chromosome 7, 17 and Y of tubular epithelium using fluorescent hybridization in situ (FISH).

### Results:

We have 15 patients in average age  $55.7 \pm 11.5$  years, long of during dialyzation was  $78 \pm 54$  months. We do not find dependence between causation of renal failure and genesis of renal carcinoma and dependence on age of patients with ESKD and common population with renal carcinoma. We find dependence on male gender, long of dialysis duration. Dominant type of renal carcinoma was papillary renal cell carcinoma and was more common than in general population. Long of dispenzarization (to year 2008) is  $31 \pm 15$  (16-66) months. Only 1 patient with ruptured of papillary renal cell carcinoma (category pT3aN2M0) died for generalization, second patient for cardiac failure (nephrectomy and resection of aortal aneurysma). We provided FISH analysis in 11 causes. We find chromosomal aberations in tubules with hyperplastic or dysplastic changes. Trisomy of 7<sup>th</sup> chromozome was in 6 causes, trisomy of 17<sup>th</sup> chromozome was in 8 causes, the both together in 5 causes. Aberation of Y chromozome was in 2 causes.

### Conclusions:

Renal carcinoma in patients with ESKD is more often than in common population and sonographic screening in period of 2 years is necessary. They relate to long of dialysis duration and are more often in male. Trisomy of 7<sup>th</sup> and 17<sup>th</sup> chromosome is early aberation in dysplastic tubules. Aberation of Y chromosome is the second step in genesis of papillary renal cell carcinoma. Etiopathogenesis will be different from general population. The most common type is papillary renal cell carcinoma, the second clear cell carcinoma. We do not know if transplantation decrease risk of renal carcinoma.

# ÚVOD

V populaci s rozvojem dialyzační léčby a transplantologie stoupá počet nemocných s chronickým selháním ledvin (angl. End-stage kidney disease – ESKD). V současné době je léčeno pro nezvratné selhání funkce ledvin dialýzou a/nebo úspěšnou transplantací ledviny kolem 450 nemocných na milión obyvatel. Renální karcinom nativní ledviny u pacientů s ESKD se během doby nalezne až u 4 - 10 %, zatímco u ostatní populace je riziko vzniku nádoru ledviny pouze 0,3 až 0,7 % [55, 56, 57]. Riziko nádoru nativní ledviny je tedy u ESKD minimálně 10 x vyšší, někteří autoři uvádějí až 20 – 40x [58] či dokonce 100x [55]. Převládajícími histologickými typy jsou papilární renální karcinom, světlobuněčný renální karcinom a papilární adenom [65, 76]. Byly popsány také premaligní léze renálního parenchymu nemocných s ESKD. Nicméně existuje pouze málo informací o morfologických a chromozomálních změnách renálních tubulů a s tím související patogeneze renálního karcinomu, která se jeví odlišná od karcinomu u běžné populace.

## 1. CÍL PRÁCE

**Klinická část:** Zhodnocení vlastního souboru dialyzovaných a/nebo transplantovaných nemocných, u kterých se vyskytl renální karcinom. Tato skupina byla dále srovnána se souborem pacientů se sporadicky se vyskytujícím nádorem ledvin, kteří byli v letech 2000-2007 chirurgicky léčeni na urologické klinice.

**Experimentální část:** Sledování početních aberací chromozomů 7, 17 a Y tubulárního epitelu nemocných s ESKD, který zatím nevykazuje nádorové změny. Tyto chromozomální aberace jsou zcela typické a nezaměnitelné.

## 2. SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

### 2.1. CHRONICKÉ SELHÁNÍ LEDVIN

#### 2.1.1. Incidence a rozdělení dle stupně poškození filtrační schopnosti glomerulů

V České republice je v současné době léčeno pro nezvratné selhání funkce ledvin dialýzou a úspěšnou transplantací ledviny kolem 450 nemocných na milión obyvatel. Terminologicky lze definovat několik fází poklesu renální funkce až do terminálního selhání ledvin. Snížení glomerulární filtrace přibližně do 75 % fyziologické hodnoty nevede ke změnám ve složení vnitřního prostředí, nebo jen ke změnám krátkodobým při vysokých nárocích na organismus.

Rozdělení dle stupně poklesu glomerulární filtrace:

1. K vzestupu sérového kreatininu dochází až při poklesu glomerulární filtrace zhruba na 25 %. Toto stadium poklesu glomerulární filtrace bez vzestupu sérového kreatininu se nazývá *snížená funkce ledvin*.
2. Chronickou nedostatečností ledvin – *chronickou renální insuficiencí* (CHRI) rozumíme stadium chronických renálních onemocnění, kdy funkce ledvin klesne na takovou úroveň (pod 20-25 % normálních hodnot), že dochází k výrazným změnám ve složení extracelulární tekutiny. Současně se projevují metabolické změny v metabolicko-endokrinní funkci ledvin. Tyto změny jsou vystupňovány při zátěži organismu (trauma, operace, infekce, zvýšený přívod bílkovin, tekutin, elektrolytů aj.).
3. *Chronické selhání ledvin* je stav, kdy funkce ledvin je snížena tak, že ledviny nejsou schopny udržet s životem slučitelné složení vnitřního prostředí ani za bazálních podmínek, speciálních dietních a medikamentózních opatření a ve vyrovnané metabolické situaci organismu a k prodloužení života nemocného je nutné použití metod nahrazujících funkci ledvin (dialýzy či transplantace). Bez použití těchto metod se vyvíjí soubor klinických příznaků, které označujeme jako uremický syndrom. Nejjednodušší způsob posouzení funkce ledvin je stanovení koncentrace kreatininu v plazmě. Vzhledem k všeobecné dostupnosti dialyzační terapie se v poslední době doporučuje zahájit dialyzační léčení dříve, než dojde k hrubším metabolickým poruchám. To je při hodnotách kreatininu 500-600 mmol/l, neboli při poklesu clearance kreatininu pod 0,2 ml/s.

## 2.1.2. Patogenetické mechanismy

Průběh chronických renálních onemocnění lze dělit do dvou fází. V první fázi onemocnění je zánik nefronů podmíněn základním patologickým procesem. Jakmile však redukce počtu fungujících nefronů dosáhne určitého stupně, progresse renálního onemocnění vstupuje do druhé fáze, ve které se uplatňuje zánik nefronů mechanismem nezávislým na základním renálním onemocnění. V reziduálních glomerulech dochází k hyperperfuzi a závažné hypertrofii, na které se významně účastní aktivace růstových faktorů. Ta je způsobena vasodilatací aferentní arterioly (klesá aferentní rezistence) a současně je narušena autoregulace glomerulární hemodynamiky [1]. Tato aferentní vasodilatace je zprostředkována prostaglandiny s vasodilatačním účinkem. Relativní eferentní vasokonstrikce je podmíněna působením angiotensinu II a může být ovlivněna působením ACE inhibitorů či sartanů [2]. Glomerulus, který je vystaven hyperfiltraci, později hypertrofuje. Podílí se na tom převážně zvýšení produkce mesangiální matrix buňkami mesangia, které samy proliferují. Tento jev vzniká nepochybně jako následek zvýšené exprese řady růstových faktorů, zvláště TGF- $\beta$  a PDGF, dále pak IGF, epidermálním růstovým faktorem (EGF), angiotensinem II. Růstové faktory jsou produkovány zejména infiltrujícími lymfocyty a makrofágy, ale také samotnými buňkami mesangia. V konečném důsledku pak dochází ke sklerotizaci glomerulů [1, 3, 4] a tím dalšímu zániku nefronů. Současně změny funkční i morfologické postihují i renální tubuly. Charakteristická je hypertrofie proximálního úseku nefronu, někdy i hypertrofie tlusté části vzestupného raménka Henleho kličky. Adaptivní funkční změny tubulů se projevují ve zvýšené transportní aktivitě pro řadu látek. Tyto změny mohou následně indukovat tubulointersticiální sklerózu, která má nepochybně též významný vliv na rychlost progresse [1, 5, 6].

Progresi renálních onemocnění významně ovlivňují i změny tubulointersticiální. Zvýšení glomerulární filtrace v jednotlivých reziduálních nefronech je spojeno se zvýšením profiltrovaného množství všech látek, které pronikají glomerulární membránou. V důsledku zvýšené nálože jsou tubuly vystaveny nutnosti transportovat větší množství těchto látek, což znamená zvýšenou metabolickou zátěž tubulárních buněk. Z hlediska energetických nároků je velmi významný tubulární transport sodíkových iontů. Přestože frakční resorpce sodíku v reziduálních nefronech je v různé míře snížena, je hodnota absolutního množství sodíku transportovaného v jednom reziduálním nefronu zvýšená. Byla rovněž zjištěna zvýšená spotřeba kyslíku v reziduálním renálním parenchymu. V souladu s těmito nálezy je i zjištění,

že v reziduálních nefronech dochází k aktivaci Na-K-ATPázy a zvýšení syntézy ATP. Zvýšení ATP je spojeno se zvýšenou tvorbou volných kyslíkových radikálů, které způsobují poškození intersticia a jeho jizvení [1, 2, 7]. Mechanismus rozvoje intersticiální fibrózy však není dosud objasněn. Histologicky je tento proces v počátečních stádiích charakterizován hromaděním lymfocytů a monocytů/makrofágů v intersticiu. Tyto buňky mohou uvolňovat cytokiny, růstové faktory a proteolytické enzymy a tím zahajovat proces jizvení intersticia. Další významný faktor, který může stimulovat intersticiální fibrózu, je pravděpodobně zvýšená tvorba amoniaku v reziduálních nefronech. Ta může indukovat alternativní aktivaci komplementu komplexu C5b-9, peritubulárně vede k hromaděni zánětlivých buněk a jizvení.



### 2.1.3. Léčba chronického selhání ledvin

Cílem nefrologie je zabránit progresi onemocnění do stadia selhání, ale v řadě situací lze progresi pouze zpomalit, nikoliv zastavit. Léčba spočívá v ovlivnění základního onemocnění tam, kde se dá zjistit a odstranit příčina poruchy funkce ledvin. Sem patří obstrukce odtoku moče, infekce, metabolické poruchy, toxické vlivy. Dále je třeba se věnovat úpravě vnitřního prostředí a dietní léčbě. V konečné fázi zavádíme přísný bilanční režim tekutin s kontrolou vodního a elektrolytového hospodářství a biochemizmu vnitřního prostředí. Chronické selhání ledvin může dále přejít do stadia, ve kterém již nejsme schopni konzervativní léčbou udržet homeostázu organismu. Pak je cílem dovést pacienta do dialyzačního programu v co nejuspokojivějším stavu a dialyzační léčbu provádět tak, aby byly využity všechny její možnosti a minimalizovány komplikace [8].

Možnosti náhrady funkce ledvin jsou hemodialýza, peritoneální dialýza a transplantace ledvin. Při výběru mezi HD a PD musíme zvážit medicínské, psychosociální a ekonomické důvody [9]. Mímotělní náhrady ledvinných funkcí nejsou vhodné pro nemocné, jimž nelze založit cévní přístup k získávání krve, pro pacienty s problémy při podávání protisrážlivých látek či pro ty, kteří mají nestabilní krevní oběh. Naopak u nemocných se srůsty v břiše po předchozích operacích či zánětech nebo u nemocných trpících kýlymi s peritoneální dialýzou neuspějeme, můžeme jim však nabídnout mímotělní metody.

#### 2.1.3.1. Hemodialýza

Kontraindikace hemodialýzy, pokud existují, jsou pouze relativní [10]. Dlouhodobou hemodialyzační léčbu je nutné u indikovaných nemocných zahájit včas, v každém případě před rozvojem uremických příznaků. Rozhodování o zahájení hemodialyzační léčby, podobně jako způsob jejího dlouhodobého provádění, vychází z komplexního hodnocení klinického stavu a laboratorních ukazatelů, které zahrnují např. stav hydratace, hodnoty krevního tlaku, přítomnost hyperkalémie, plazmatické koncentrace dusíkatých katabolitů, reziduální funkci ledvin a stav nutriční. Vyšší dávka dialýzy, posuzovaná podle eliminace urey, používání tzv. biokompatibilních a vysokopropustných dialyzačních membrán je spojeno s lepším osudem nemocných [11, 12]. Morbiditu, mortalitu a kvalitu života dlouhodobě hemodialyzovaných nemocných ovlivňuje nejen čas zahájení, ale i způsob provádění vlastní dialyzační terapie.

Obvykle nemocní docházejí na dialýzu 2 - 3krát týdně na 3 - 5 hodin. Nejčastější komplikací je hypotenze. Mezi další komplikace patří svalové křeče (iontová dysbalance),



horečka nebo krvácivé projevy. Závažnou komplikací je disekvilibrizační syndrom, kdy se při rychlém poklesu urey v krvi proti pomalému poklesu urey v likvoru vyvíjí nitrolební hypertenze s edémem mozku (bolesti hlavy, neklid, zvracení, dezorientace až bezvědomí) [13]. Dialýzu je nutné ihned ukončit a zopakovat po několika hodinách [12, 14].

### 2.1.3.2. Peritoneální dialýza

Myšlenka využít peritonea jako dialyzační membrány vznikla již koncem 19. století a první zkušenosti s peritoneální dialýzou v klinickém experimentu byly získány v r. 1923. V r. 1927 byla použita tato metoda k léčení pacienta s chronickým selháním ledvin. Do 80. let byla peritoneální dialýza všeobecně podkládána za poslední léčebnou možnost nezvratného selhání ledvin. Renesance peritoneální dialýzy začala až po roce 1978, kdy byl objeven permanentní intraperitoneální katetr a zejména možnost výměny dialyzačního roztoku v dutině břišní samotným pacientem pomocí plastických vaků s roztokem (tzv. CAPD - kontinuální ambulantní peritoneální dialýza), jak navrhl Oreopoulos [15].

Při PD dochází k výměně látek mezi krví a sterilním dialyzačním roztokem instalovaným do peritoneální dutiny pomocí permanentního katetru. Dialyzační roztok se obměňuje v intervalu 4 - 8 hod. Během prodlev přecházejí soluty z krve skrze peritoneum do dialyzačního roztoku na principu difúze, nadbytečná voda je z těla odstraňována konvekcí v důsledku diference osmotických tlaků krve a roztoku. Difúzí se odstraňují především látky o malé molekulární hmotnosti (ionty, urea, kreatinin a další), hůře se odstraňují středně velké molekulární látky. Proti běžné polopropustné hemodialyzační membráně však peritoneum lépe propouští látky vyšších molekulárních hmotností. Na jedné straně se tak při PD odstraňují toxiny vázané na bílkoviny, na druhé straně je však větší riziko malnutrice. Jako osmotické agens se do dialyzačního roztoku přidává glukóza v koncentraci 1,36 %, 2,27 % a 3,86 %. Glukóza má nežádoucí metabolické důsledky, a proto se v posledních letech nahrazuje směsí aminokyselin v koncentraci 1,1 % (Nutrineal), nebo polymerem glukózy o koncentraci 7,5 % (Icodextrine). Postupně se rozšiřuje používání dalších dialyzačních roztoků na bázi bikarbonátu [16]. Jsou tři typy peritoneální dialýzy:

Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD) je nejběžnějším typem peritoneální dialýzy. Nepotřebuje žádné přístrojové vybavení. Může být prováděna v jakékoliv čisté místnosti. CAPD očišťuje krev průběžně. Dialyzát protéká z umělohmotného vaku katétrem do břicha. Dialyzát je zde ponechán s uzavřeným katétrem. Po několika hodinách je roztok vypuštěn zpět do vaku. Poté je břicho znovu napuštěno čistým roztokem

stejným katétrem. Čistící proces nyní opět začíná. Běžně se provádí 4 výměny po 2 - 2,5 litrech. Další 2 metody se používají zřídka:

Kontinuální cyklická peritoneální dialýza (CCPD) se podobá CAPD. Liší se přístrojem, který je napojen na peritoneální katetr a automaticky napouští a vypouští dialyzát z břicha. Přístroj provádí výměny během spánku v noci.

Intermitentní peritoneální dialýza (IPD) používá stejný typ přístroje jako CCPD k výměnám dialyzátu. IPD se sice může provádět doma, ale běžně se používá v nemocnici. IPD trvá déle než CCPD.

### 2.1.3.3. Transplantace

Chronická dialyzační léčba dokáže i po několik let udržet homeostázu organismu ve vitálně přijatelných mezích, ale není ideálním řešením problému těchto nemocných. Omezuje aktivitu nemocného závislostí na přístroji a život chronicky dialyzovaných je neustále ohrožen sepsí a kardiopulmonálním selháním. Průvodní komplikace chronického selhání ledvin jako anémie, hypertenze, neuropatie nebo osteodystrofie, nejsou samotnou dialýzou dobře ovlivnitelné. Optimálním řešením je transplantace ledviny, která ovšem není proveditelná u všech nemocných se selháním ledvin a není vždy úspěšná. Chronická dialyzační léčba a transplantace ledviny nejsou tedy dvě alternativy léčení uremičů v terminálním stadiu, ale jedna integrovaná metoda léčby využívající obou léčebných přístupů. Nemocní s urémií mohou tak prodělavat léčebný cyklus: dialýza - primární transplantace - dialýza - sekundární transplantace - dialýza. Doba trvání jednotlivých složek tohoto cyklu je u každého nemocného různá [11]. Nicméně transplantace ledviny je v současné době nejúčinnější léčbou chronického selhání ledvin. V porovnání s dialyzační léčbou zdvojnásobuje předpokládanou dobu přežití. Doba čekání na transplantaci je silný nezávislý faktor negativně ovlivňující mortalitu i přežívání štěpů. Optimální je provést transplantaci preemptivně, ještě před zahájením chronické dialyzační léčby. To je možné od roku 2005. Nelze však očekávat další zlepšení výsledků, pokud preemptivní transplantace proběhne ve stádiu relativně zachovalé reziduální funkce ledvin - glomerulární filtrace  $\geq 15 \text{ ml/min}$  ( $\geq 0,25 \text{ ml/s}$ ).

Doporučení České transplantologické společnosti [10]:

- Každý pacient v terminální fázi chronického selhání ledvin s absencí kontraindikací by měl být léčen transplantací ledviny.
- Vyšetření k určení transplantability pacienta by měla být zahájena v dostatečném předstihu v predialyzační fázi selhání ledvin (stádium 4). Pacienti bez absolutní kontraindikace transplantace by měli být odesláni k vyšetření a finálnímu rozhodnutí do transplantačního centra. Součástí transplantačního centra by měla být „předtransplantační“ ambulance.
- Pokud je k dispozici vhodný dárce, je léčbou volby transplantace ze živého dárce s maximální snahou výkon uskutečnit preemptivně.
- Při absenci živého dárce je možné zařadit kandidáta na čekací listinu pro transplantaci ledviny od zemřelého dárce v období, kdy lze očekávat zahájení dialyzační léčby do 3 měsíců a glomerulární filtrace je  $\leq 10 \text{ ml/min}$  ( $\leq 0,17 \text{ ml/s}$ ) s potencionální možností

preemptivní transplantace. Zahájení dialyzační léčby není podmínkou zařazení na čekací listinu, jak již bylo uvedeno výše.

Imunologická bariéra organismu je jedním ze základních problémů transplantace ledviny. Všechny buňky organismu jsou nositeli antigenů, které jsou vázány na její povrch. Jde o histokompatibilní tkáňové antigeny. Hlavní systém těchto antigenů je označen jako HLA systém ("Human Leucocytes Antigen"). Nejvýznamnějšími imunokompetentními buňkami jsou malé lymfocyty. Jsou senzibilizovány proti histokompatibilním antigenům dárce. Senzibilizované lymfocyty (T-lymfocyty - pocházejí z thymu) jsou odpovědné za sérii imunologických reakcí, které vedou k rejekci transplantované ledviny. Chronická transplantační nefropatie vzniká jako následek poškození transplantované ledviny jednotlivými a často kombinovanými inzulty. Ty souvisejí s kvalitou dárcovského orgánu, vlastní transplantací a řada z nich se vyskytuje i po transplantaci. Z postrantacích inzultů jmenujme akutní rejekci zprostředkovanou zmiňovanými T lymfocyty, která bezprostředně zvyšuje riziko ztráty štěpu. Rejekční změny štěpu mohou přetrvávat i při zdánlivě účinné imunosupresi a podílet se na rozvoji chronických změn.

Pokroky v imunosupresivní terapii, lepší porozumění imunobiologii akutní rejekce, zdokonalení HLA typizace a operačních technik přinesly zvýšení jednoročního přežívání transplantovaných orgánů. Zavedení cyklosporinu A do imunosupresivních schémat v 80. letech pak bylo spojeno se zvýšením jednoročního přežívání štěpu, ale při dlouhodobém sledování se osud transplantovaných orgánů nezměnil [17]. Vedle úmrtí příjemce nejčastěji na kardiovaskulární komplikace, je většina štěpů ztracena při progresivní dysfunkci transplantované ledviny, která byla dříve nepřesně nazývána jako chronická rejekce. Názory na její vznik se v poslední době dramaticky vyvíjejí. Morfologickým korelátům chronické transplantační neuropatie jsou změny cév a intersticia. Vcestovalé mononukleární buňky tvoří většinou makrofágy a T lymfocyty (nejčastěji CD4+), méně často pak plazmatické buňky a NK buňky. Dochází k proliferaci hladké svaloviny cév a ukládání extracelulární matrix. Intersticiální fibróza a tubulární atrofie jsou charakteristickým znakem většiny štěpů s chronickou rejekcí. Glomerulární změny jsou různorodé a protože jsou často způsobeny rekurentní glomerulonefritidou štěpu, nejsou považovány za specifické. Zvláštní podjednotkou glomerulonefritidy je tzv. transplantací glomerulopatie, která se může klinicky projevit nefrotickým syndromem [18].

Dále se můžeme právem domnívat, že chronická transplantací glomerulopatie vzniká následkem humorální rejekce, která je spojena s depozicí C4d složky komplementu. O té se nyní můžeme přesvědčit barvením složky komplementu C4d v peritubulárních kapilárách a

pozitivitou cross-match (tedy průkazem antidárcovských protilátek) [19]. Klinicky se chronická transplantální nefropatie projevuje pomalým poklesem glomerulární filtrace doprovázeným arteriální hypertenzí a malou proteinurií. Tyto klinické projevy jsou spojeny pouze s výrazným morfologickým postižením. Protokolární biopsie prováděné v různém časovém období od transplantace odhalily, že známky chronické transplantální neuropatie jsou přítomny po dvanácti měsících u většiny nemocných.

Hlavní zbraní proti rejekčním procesům je nespecifická imunosuprese. Užíváme hlavně azathioprin a kortikoidy. Existuje skupina nemocných, kteří jsou ve vysokém imunologickém riziku a u kterých základní imunosuprese nestačí eliminovat riziko časně akutní a často rezistentní rejekce. Tito nemocní mají většinou vysokou frekvenci anti-HLA protilátek (to znamená, že se již setkali s cizími leukocyty) anebo již měli zkušenost s transplantací ledviny. Tito nemocní vyžadují posílit imunosupresi o tzv. indukci. K té se většinou používají polyklonální nebo monoklonální protilátky namířené proti znaku CD3, který je vlastní všem lymfocytům T. Tyto protilátky jsou depleční, což znamená, že jejich podání má za následek zničení CD3 pozitivních buněk v periferní krvi. Výhody indukce představují možnost, jak překlenout úvodní adaptační období po transplantaci s méně toxickou základní imunosupresí. V dlouhodobém horizontu je nadměrná imunosuprese zbytečná a riziková pro asociaci s infekčními komplikacemi, kardiovaskulárními komplikacemi a vznikem nádorů [20].

## 2.2. NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ U NEMOCNÝCH V CHRONICKÉM RENÁLNÍM SELHÁNÍ (TZV. END STAGE KIDNEY DISEASE)

V posledních 30 letech se objevují práce, které poukazují na to, že lidé s ESKD léčení dialýzou mají zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů. Největší studie sledovala 831804 dlouhodobě dialyzovaných nemocných v USA, Evropě, Austrálii a na Novém Zélandu [21, 22]. Ukázala, že relativní riziko vzniku malignity je u dialyzovaných celkově zvýšeno na 1,18 (čili asi o jednu pětinu). Prokázaly se také významné geografické rozdíly ve výskytu určitých druhů nádorů, které byly podmíněny specifickými faktory (např. vyšší výskyt uroteliálních nádorů v oblastech s častou analgetickou nefropatií (Austrálie) a Balkánskou nefropatií (země bývalé Jugoslávie)) a požíváním některých čínských rostlinných přípravků (Thai-wan) [22, 23]. Vyšší výskyt maligních onemocnění u dlouhodobě dialyzovaných osob (močového ústrojí, ústní dutiny, hltanu, prostaty, štítné žlázy, kůže) zaznamenala řada dalších autorů [24, 25, 26, 27].

Které faktory se mohou uplatňovat u dialyzovaných nemocných ve vzniku maligních onemocnění:

1. Základní příčina, která vedla k selhání ledvin. Právě zde může spočívat příčina výrazných regionálních rozdílů.
2. Dlouhodobě změněné vnitřní prostředí organismu. V organismu dochází ke kumulaci reaktivních oxidačních produktů, různých karcinogenů – např. metabolitů tryptofanu, kyseliny glutamové, heterocyklických aminů z tabákového kouře. Je snížena schopnost reparace DNK a syntézy RNK, může dojít k poškození genomu a stimulaci proliferace nádorových buněk [28]. *Nagy et al.* zjistili velké množství mutací v mitochondriální DNA v buňkách renálních karcinomů, které se vyvinuly u dialyzovaných nemocných [29]. Vliv mohou mít i dietní faktory: dlouhodobá restriktce ovoce a zeleniny vede ke karenci některých protektivních látek.
3. Snížená imunita. Již dávno staří internisté označovali urémii za druh „přirozené imunoprese“. In vitro byl pozorován dvakrát až třikrát rychlejší růst buněk renálního karcinomu, pokud bylo normální sérum nahrazeno sérem uremickým. U dialyzovaných nemocných je tento stav dlouhodobý. Význam porušené imunity zdůrazňuje řada autorů [21, 22]. Samozřejmě ještě důležitější roli sehrává tento faktor u transplantovaných nemocných, kteří trvale užívají imunopresivní léky.

4. Urinary wash-effect. Velká část nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu má oligurii nebo anurii. Snížené množství moči vede k delšímu kontaktu kancerogenů s urotelem, což hraje důležitou roli v patogeneze nádorů horních cest močových a močového měchýře [30].
5. Vliv vlastní dialýzy. Při dialýze jsou nemocní vystaveni zvýšené expozici některým látkám, jako např. ftaláty, ethylenoxid, diethylhexylftalát, nitrosaminy (při hemodialýzách) a katabolity kyseliny glutamové (u nemocných v peritoneálně-dialyzačním programu). Tento názor však není obecně přijat [31].



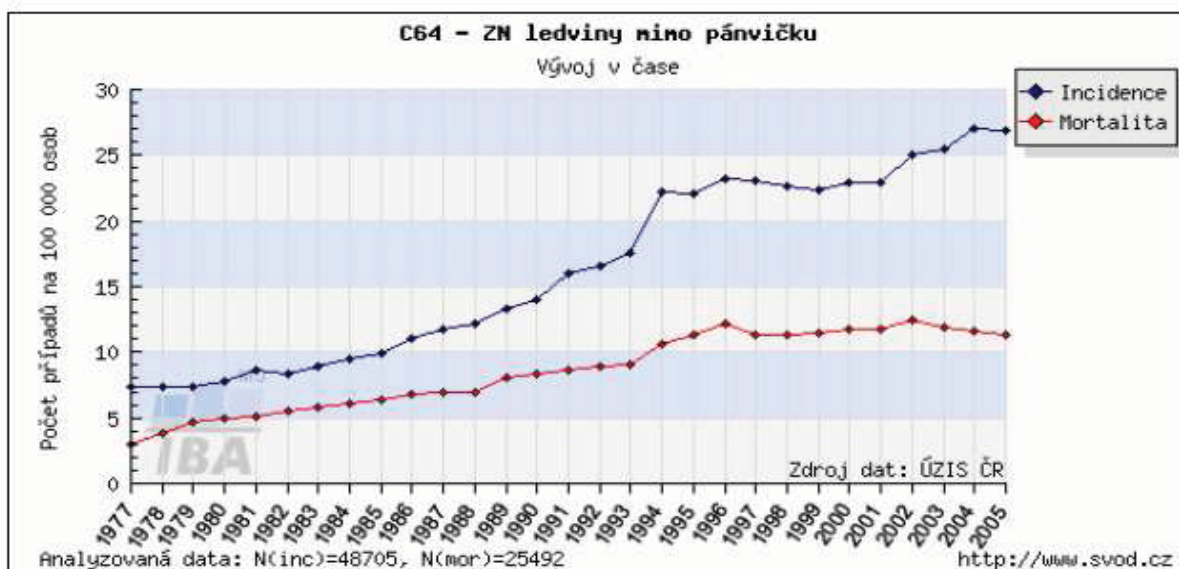
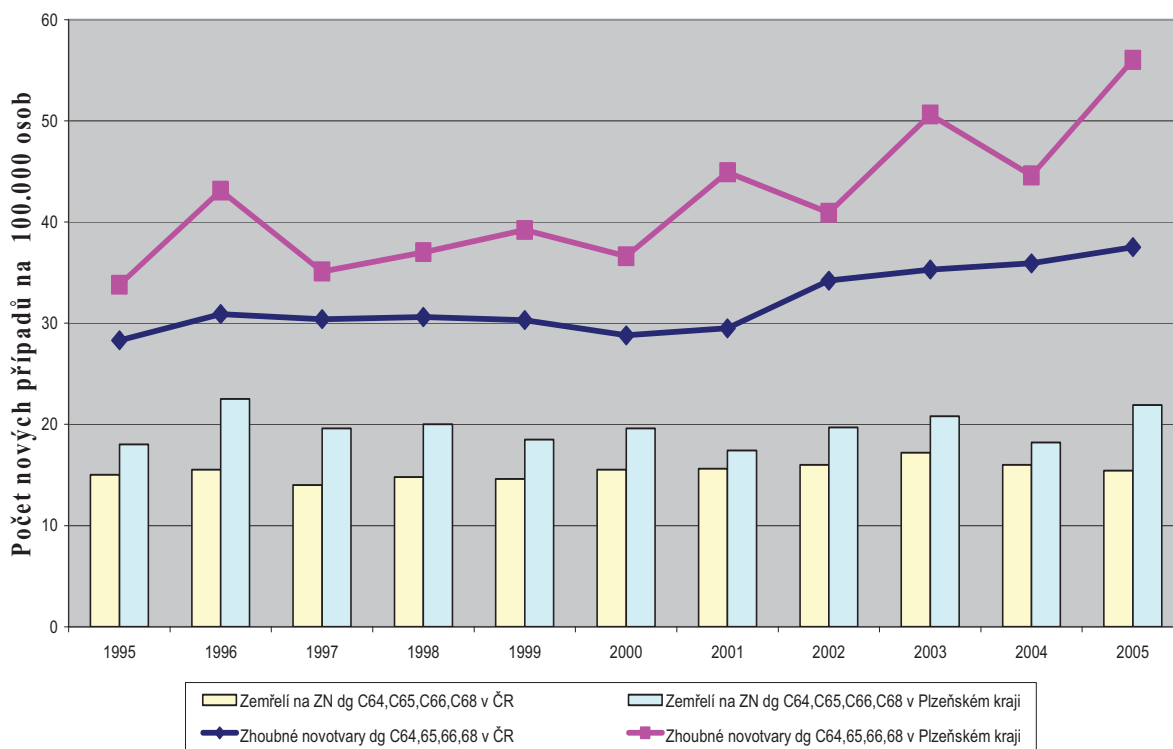
## 2.2.1. Nádorové onemocnění ledvin – obecný úvod

### 2.2.1.1. Incidence zhoubných nádorů ledvin (ZNL)

Za ZNL jsou považovány dle MKN-10 diagnózy C64-66 a C68. (Pozn.: MKN-09 zahrnovala všechny ZNL do diagnózy C 189). Více než 90 % tvoří nádory parenchymové – C64, zbytek tvoří zhoubné nádory horních cest močových. Dle dat z NOR (Národní onkologický registr) jsou ZNL u mužů v ČR 5. nejčastější malignitou tvořící 6,4 % (incidence 36,5/100tis. z celkem 671,9/100tis. všech ZN. U žen jsou až v druhé desítce ZN (incidence 20,6/100tis. z celkem 499,1/100tis. všech ZN) [ÚZIS 2005]. Incidence ZNL standardizovaná na věkovou strukturu světové populace je u mužů ve světě 4,5 % (vyspělejší země 9,8 %, méně vyspělé 2,1 %) v Evropě 13,8 % a v ČR dokonce 22,3 %. V laboratorní diagnostice nebyl doposud popsán žádný nádorový marker nádorů ledvin, který by byl s úspěchem využitelný pro praxi. Z hlediska přínosu pro pacienta byl největší pokrok v časně diagnostice zaznamenán díky rozvoji a dostupnosti radiodiagnostických metod. Velká část nádorů ledvin (v ČR kolem 50 %, ve světě i více) [32] je nalézána incidentálně, tedy při náhodných grafických vyšetření břicha – ultrasonografii a výpočetní tomografii, které byly prováděné pro nesouvisející onemocnění, či byli indikovány screeningově. Tyto nádory jsou obvykle časnějších stádií a výsledky léčby jsou lepší než u nádorů zachycených později a tedy pokročilejších. Tento trend lze vyzorovat i při srovnání incidence a mortality. Incidence ZNL v ČR od devadesátých let jen pomalu stoupá, přičemž mortalita stagnuje (graf 1). Západočeský region je na prvním místě v incidenci nádorových onemocnění ledvin. Kauzální příčina je bohužel neznámá (graf 2). S rozvojem nových operačních technik jako miniinvasivní operace a resekce, dochází k centralizaci péče a nárůstu operativy pro diagnózu C 64 na urologické klinice FN Plzeň (graf 3).

Graf 1: Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci.

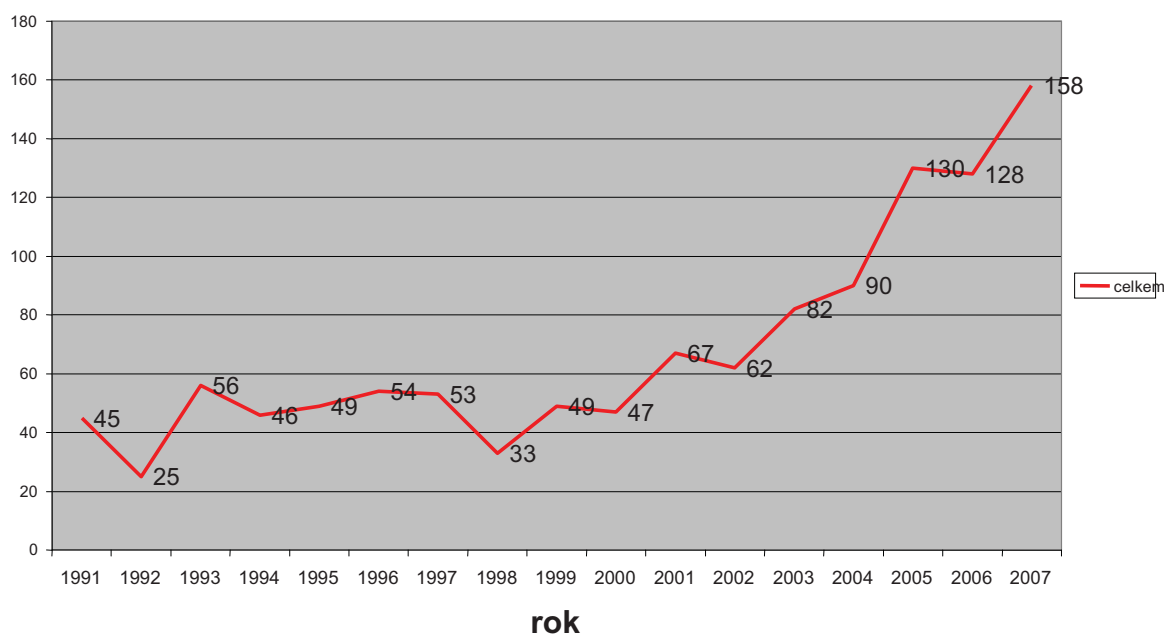
### Zhoubné nádory ledvin - vývoj v čase





Graf 3:

### Chirurgická léčba nádorů ledvin Urologická klinika Plzeň 1991 - 2007

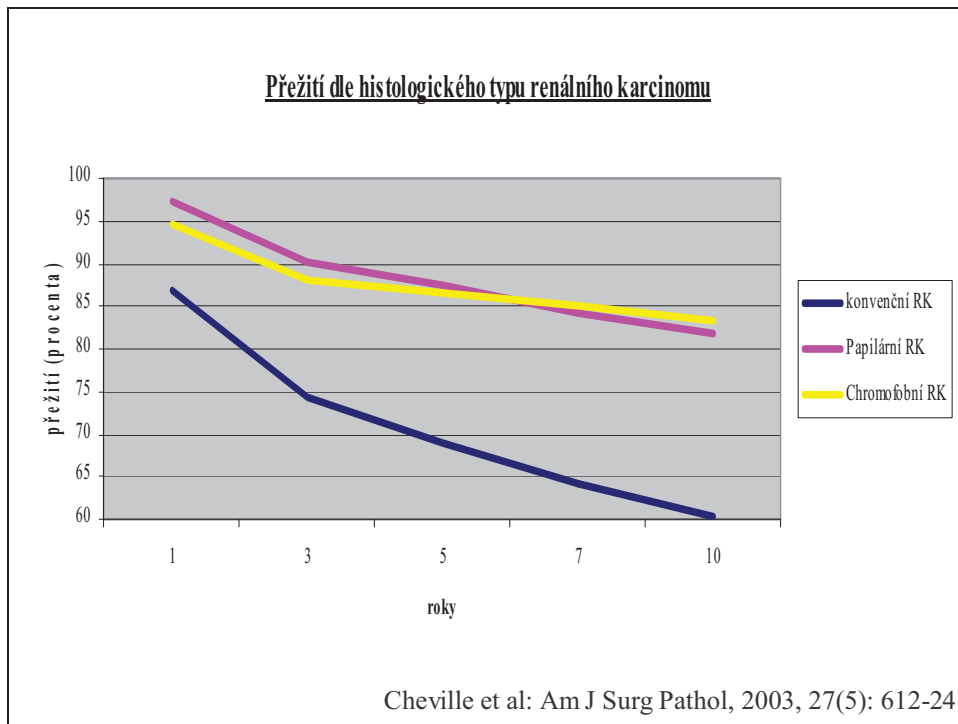


## 2.2.1.2. Histopatologické a stagingové klasifikační systémy

Většinu ZNL tvoří renální karcinom (RK), který vzniká z renálních tubulů. Zbytek pak představuje uroteliální karcinom ledvinné pánvičky a nádory mesenchymové. Dnes je RK charakterizován jako skupina karcinomů vycházejících z různých genetických abnormalit s následným jedinečným morfologickým obrazem. V posledních desetiletích jsme svědky bouřlivého rozvoje molekulární genetiky a cytogenetiky. Poznatky těchto oborů přispěly k lepšímu pochopení vzniku a rozvoje nádorových onemocnění a staly se nedílnou součástí moderní klasifikace nádorů. Počátky cytogenetických studií u renálních tumorů se datují do poloviny 60. let minulého století. Opravdový průlom v genetické typizaci nádorů ledvin a v molekulární diagnostice vůbec pak představoval objev dvou zásadních metodik molekulární genetiky a molekulární cytogenetiky: PCR (polymerase chain reaction - polymerázová řetězová reakce) a FISH (fluorescenční in situ hybridizace). V roce 1997 byl učiněn velký pokrok ve standardizaci terminologie když *Kovacs et al.* [33] navrhli novou klasifikaci nádorů ledvin, která vycházela z dřívější morfologické klasifikace z Mainzu [34], ale zvažovala také provedené genetické studie a také jednoduchost a konzistenci z předchozího používaného systému. Ta dělí zhoubné nádory ledvin na 5 základních typů: světlobuněčný, papilární, chromofóbní, ze sběrných kanálků a neklasifikovatelný (tabulka 1). Tuto novou klasifikaci pak potvrdila společná pracovní skupina Union Internationale Centre le Cancer (UICC) a následně American Point Commisison on Cancer (AJCC) [35].

Výsledky ve velkých souborech potvrzují, že existují rozdíly v prognóze nemocných v souvislosti s histologickými typy nádoru. *Cheville et al.* [36] (graf 4) porovnávali korigované přežití jednotlivých histologických typů RK v souboru 2385 nemocných po radikální nefrektomii. Světlobuněčných renálních karcinomů bylo 83,2 % (1985/2385), papilárních 11,3 % (270/2385) a chromofóbních 4,3 % (102/2385). Dále byl zastoupen karcinom ze sběrných kanálků (Bellini duct carcinoma), sarkomatoidní karcinom a neklasifikované RK. Korigované nádorové přežití bylo 68,9 %, 87,4 % a 86,7 % u světlobuněčného, papilárního a chromofóbního RK. Klinické stádium, velikost nádoru, buněčná dediferenciace samozřejmě signifikantně souvisely s úmrtím u všech histologických typů RK. Podobné výsledky prezentoval *Amin et al.* ve svém souboru 377 maligních nádorů ledviny [37].

Graf 4:



V roce 2004 byla vydána nová klasifikace nádorů podle Světové zdravotnické organizace (WHO), která nahradila Heidelbergskou klasifikaci [33] z roku 1997 i klasifikaci UICC/AICC [34]. Klasifikace WHO se tradičně drží konzervativního přístupu, takže do ní často nejsou zařazovány některé novější nádorové jednotky, či naopak některé typy nádorů jsou stále uváděny, přestože podle nejnovějších poznatků se jedná například o synonymizace s jinou jednotkou, nebo jsou rozděleny do více kategorií. Každopádně díky novým histopatogenetickým a cytogenetickým poznatkům byla klasifikace nádorů dle WHO z roku 2004 oproti klasifikaci z roku 1997 rozšířena o některé nové jednotky, zatímco jiné byly vypuštěny [38] (tabulka 1).

Tabulka 1: Heidelbergská klasifikace / WHO 2004 klasifikace nádorů ledvin

Heidelbergská klasifikace	WHO 2004
<i>Benigní nádory ledvin</i>	<i>Nádory z renálních buněk</i>
metanefrický adenom metanefrický adenofibrom papilární adenom renální onkocytom	světlobuněčný renální karcinom multilokulární světlobuněčný renální karcinom papilární renální karcinom chromofobní renální karcinom karcinom ze sběrných Belliniho ductů renální medulární karcinom karcinomy s translokací Xp11 karcinom spojený s výskytem neuroblastomu mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom renální karcinom neklasifikovatelný papilární adenom onkocytom
	<i>Metanefrické tumory</i>
	metanefrický adenom metanefrický adenofibrom metanefrický stromální tumor
<i>Maligní nádory ledvin</i>	<i>Nefroblastické tumory</i>
konvenční (světlobuněčný) renální karcinom papilární (chromofilní, tubulopapilární) renální karcinom chromofóbní renální karcinom renální karcinom ze sběrných ductů neklasifikovaný renální karcinom	nefrogenní zbytky nefroblastom - cystický, částečně diferencovaný nefroblastom
	<i>Mezenchymální tumory vyskytující se převážně u dětí</i>
	světlobuněčný sarkom rabdoidní tumor kongenitální mezoblastický nefrom osifikující renální tumor dětí
	<i>Mezenchymální tumory vyskytující se převážně u dospělých</i>



	<p>leiomyosarkom (i vycházející z renální žíly)</p> <p>angiosarkom</p> <p>rabdomyosarkom</p> <p>maligní fibrózní histiocytom</p> <p>hemangiopericytom</p> <p>osteosarkom</p> <p>angiomyolipom</p> <p>- epiteloidní angiomyolipom</p> <p>leiomyom</p> <p>hemangiom</p> <p>lymfangiom</p> <p>tumor z juxtaglomerulárních buněk</p> <p>renomedulární intersticiální tumor</p> <p>schwannom</p> <p>solitární fibrózní tumor</p>
	<i>Smíšené mezenchymální a epitelové tumory</i>
	<p>cystický nefrom</p> <p>smíšený epiteliální a stromální tumor</p> <p>synoviální sarkom</p>
	<i>Neuroendokrinní tumory</i>
	<p>karcinoid</p> <p>neuroendokrinní karcinom</p> <p>primitivní neuroektodermální tumor</p> <p>neuroblastom</p> <p>feochromocytom</p>
	<i>Hemopoetické a lymfoidní tumory</i>
	<p>lymfom</p> <p>leukemie</p> <p>plazmocytom</p>
	<i>Germinální tumory</i>
	<p>teratom</p> <p>choriokarcinom</p>

Stagingové systémy reflektují anatomické šíření onemocnění a staging nádoru je uznávaný jako nejdůležitější prognostický faktor s největším vlivem na jeho biologické chování. Základem těchto systémů je ocenění dynamiky vývoje, růstu, šíření a invaze nádoru do okolí. Všechny stagingové systémy mohou být definovány jako pokus převést velmi komplikované individuální situace do jednoduchého systému. Jsou cenným prognostickým a terapeutickým vodítkem. Nicméně statistický charakter těchto systémů skrývá určitou individuální variabilitu, se kterou je třeba počítat. V současnosti používaný systém TNM byl navržen UICC v roce 1987. Systém TNM klade systematický důraz na místní a uzlinové šíření a vzdálené metastázy. TNM klasifikace je klinickou předléčebnou klasifikací. Jejím morfologickým korelátem je systém pTNM. Klasifikace byla několikrát revidována. V současné době je v platnosti 6. revize z roku 2002 [39]. Stratifikace nemocných se použitím nového stagingového nádoru zlepšila. Revidovaný systém je signifikantním prognostickým indikátorem nádorově specifického přežití. Klinický a patologický staging karcinomu ledviny zahrnuje určení rozsahu nádoru ve všech jeho složkách včetně invaze přes pouzdro ledviny, invaze do perirenálního tuku, přilehlých orgánů, propagace nádoru do renální nebo dolní duté žíly, postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Přežití ve stagingových systémech je odlišné podle rozdělení nemocných do jednotlivých kategorií. Pětileté přežití je ve stadiu I uváděné jako 90 – 100 %, ve stadiu II 75 – 95 %, ve stadiu III 60 – 70 % a ve stadiu IV 15 – 30 % [40]. Tento TNM systém je obsažen v doporučeních (Guidelines) Evropské urologické asociace (European Association of Urology) z roku 2007 [41].

Tabulka 2:

Staging (TNM klasifikace, 6. revize z roku 2002)	
<b>T kategorie – primární nádor</b>	
T1	nádor omezený na ledvinu ≤ 7 cm
T1a	< 4 cm
T1b	> 4 cm a < 7 cm
T2	nádor omezený na ledvinu > 7 cm
T3	nádor se šíří do velkých cév, infiltruje nadledvinu nebo perirenální tukovou tkáň, nepřesahuje Gerotovu fascii
T3a	šíření do nadledviny nebo perirenální tukové tkáně, nepřesahuje Gerotovu fascii
T3b	výrazné šíření nádoru do renálních žil nebo vena cava inferior pod bránicí
T3c	výrazné šíření nádoru do vena cava inferior nad bránicí
T4	šíření nádoru za Gerotovu fascii
<b>N kategorie – regionální uzliny</b>	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	bez metastáz
N1	metastáza v jedné lymfatické uzlině
N2	metastázy ve více regionálních lymfatických uzlinách
<b>M kategorie – vzdálené metastázy</b>	
MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	žádné vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz
<b>Stadia</b>	
stadium I	T1N0M0
stadium II	T2N0M0
stadium III	T1-2N1M0, T3N0-1
stadium IV	T4N0-1M0, TXN2M0, TXNXM1

### 2.2.1.3. Diagnostika renálního karcinomu

Ultrasonografie je základní technikou při detekci nádorů ledvin. Karcinom může být izoechogenní, hyperechogenní nebo má smíšenou echogenitu. Vyšetření ultrazvukem má vysokou senzitivitu při rozlišení cysty od solidního nádoru. Zjištění diagnózy je ale obtížné při polycystické chorobě ledvin a u malých izoechogenních intraparenchymových lézí. V současné době se v klinické praxi považuje za limitující rozměr 1,5 cm. Izoehogenní léze lze většinou poznat jenom když se vyklenují na povrch ledviny. Explorativní rozšíření praktického využití ultrasonografie, její neinvazivnost, absence ionizujícího záření a s technické zlepšování zobrazení v šedé škále vedou k zvýšení incidence záchytu nádorů. Iniciální ultrazvukové vyšetření přináší první charakteristiku renálních nádorů a hodnocení jejich klinického stádia. Kombinované vyšetření v šedé škále spolu s barevnou dopplerovskou technikou mohou napovědět histopatologickou charakteristiku nádoru. Typický je obraz renálního angiomyolipomu jako hyperechogenního ložiska v renálním parenchymu. Ultrasonografie ve vybraných případech zpřesňuje diferenciální diagnostiku cystických lézí, případně tumorů s angioinvasí do velkých žil. Přináší možnost cílené biopsie a je jedinou technikou posouzení peroperačního nálezu.

Výpočetní tomografie (CT) zůstává rozhodující metodou pro posouzení tumoru ledviny. Na nativním CT může být nádor izodenzní, hypodenzní nebo hyperdenzní. Většina nádorů má heterogenní vzhled. Při CT vyšetření je třeba sken před aplikací kontrastní látky a po ní zpravidla v arteriální a venózní (parenchymové) fázi. Zesílení denzity o 20 HU oproti parenchymu by mělo být považováno za nádorovou lézi [43, 44]. Výpočetní tomografie je přesnější než ultrasonografie při detekci malých tumorů o průměru 0,5 cm. Názorně ukazuje lokalizaci tumoru v ledvině a oproti okolním strukturám. Není vzácností, že se v jedné nebo i v obou ledvinách vyskytují vícečetné karcinomy. Mnohočetný renální karcinom se vyskytuje často v ledvinách u nemocných v terminálním stadiu renálního selhání a je těsně asociován se vznikem získaného cystického onemocnění ledvin. U nemocných s terminálním selháním ledvin jde často o mnohočetné tumory, jejichž velikost kolísá od několika milimetrů až po útvary velikosti obvyklé u ostatní populace. Mezi nimi se pak vyrovnává poměr mezi konvenčním renálním karcinomem a papilárními renálními karcinomy (PRK). Nádory s papilární strukturou se do velikosti 5 mm hodnotí jen jako adenomy, i když je jejich mikroskopická struktura totožná s tumory většími, hodnocenými již jako karcinomy [44, 45]. Nález měkké nádorové tkáně v perinefritickém prostoru je velmi specifická známka šíření

karcinomu do perirenálního tuku, ale není senzitivní. Detekce postižení spádových lymfatických uzlin je založena na jejich detekci s limitem větším 1 cm. Celková přesnost je okolo 85 % [45]. Cévní zásobení ledvin je mezi parenchymatózními orgány jedno z nejvariabilnějších [43, 46]. Renální karcinom může dále vyvolávat výrazné reaktivní cévní změny v ledvině – počínaje patologickou vaskularizací přes změny v žilní drenáži až po intravaskulární invazi nádorové tkáně. Pro posouzení operability nádoru je sice nejdůležitější stanovení T-stagingu, ale pro zhodnocení možného operačního postupu nabývá důležitosti i konkrétní způsob cévního zásobení postižené ledviny i vlastního nádoru. Přesným popisem je možné předejít peroperačním krvácivým komplikacím z nepoznané aberantní cévní struktury nebo problémům s preparací. Multidetektorová výpočetní tomografie umožňuje spojit v jediném vyšetření zobrazení cílené na staging a současně na cévní zásobení ledviny. Nádorová invaze do renální žíly, byť jen v oblasti renálního sinu, zásadně mění T-staging nádoru a je relativně častá. Nádorový trombus se od nasedající krevní trombózy odlišuje hyperdenzním defektem v hypodenzní náplni žíly v arteriální fázi a střední denzitou ve fázi žilní [46, 47]. Krevní trombus zůstává hypodenzní v obou fázích akvizice dat a je v žilní fázi obtékán kontrastní látkou. U T3b stadia nádorů je důležité odlišit generalizaci nádoru hematogenní cestou. Nejčastějším místem metastatického rozsevu jsou v pořadí plicní parenchym, skelet, játra a mozek. Typické metastázy v jaterním parenchymu jsou u renálního karcinomu hypervaskularizované, u metastáz ve skeletu je to osteolytický typ. Pokud jsou současně v rozsahu vyšetření ledvin zachyceny v bazálních částech parenchymu plic, jater nebo ve skeletu metastázy, je jasný staging M. U nádorů hraničně operabilních je možné využít ke stagingu  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. Tato metodika využívá radionuklidem  $^{18}\text{F}$  značenou glukózu. Její akumulace je ve vzdálených metastázách renálního karcinomu výrazná (vzhledem k přestupu metastatické nádorové tkáně na oxidativní glykolýzu) a snadno detekovatelná. Hodnocení samotného renálního karcinomu je obtížnější vzhledem k variabilitě glykolytické aktivity. Většina urogenitálních nádorů využívá k energetickému metabolismu utilizaci mastných kyselin, ať již beta-oxidací nebo v Krebsově cyklu. Pokud je subsystémem PET/CT multidetektorový výpočetní tomograf, lze provést CT vyšetření rovněž jako dvoufázovou CT-angiografii [44, 46, 48, 49].

Magnetická rezonance se používá v diagnostice nádorů ledvin méně často. Technika zobrazení MR je využitelná pro nejasné nálezy při CT vyšetření nebo při nesnášenlivosti jodových kontrastních látek pacientem. Jako kontrastní látka se používají gadolinové cheláty. Vysoký kontrast vyšetření dovoluje lépe diferencovat mezi benigní cystou a cystickým RK. Papilární RK má typicky nízkou signální intenzitu v T2 módu, která ho odlišuje od

světlobuněčného RK. MR je metodou první volby při posouzení kraniální hranice nádorové trombózy [47, 50].

Nefropatie indukovaná kontrastní látkou (contrast medium induced nephropathy – CIN) je v současné době třetí nejčastější příčinou akutního selhání ledvin u hospitalizovaných nemocných. Stále častěji indikovaná diagnostická a intervenční vyšetření, používající k zobrazení kontrastní látky, jsou jednou z hlavních příčin vzrůstající incidence CIN. Kromě vlastní toxicity kontrastní látky se na rozvoji CIN uplatňuje celá řada dalších faktorů, z nichž nejdůležitější roli hraje dehydratace, vyšší věk nemocných, další léky a diabetes mellitus. I přes reference o protektivním vlivu řady látek (např. acetylcysteinu) na rozvoj CIN se zdá, že jediným opatřením, které skutečně může snížit frekvenci jejího výskytu, je adekvátní a včasná hydratace nemocných fyziologickým roztokem, racionální indikace a provádění intervenčních výkonů. Dlouhou dobu se zdálo, že bezpečnou alternativou pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin bude vyšetření magnetickou rezonancí s použitím kontrastních látek na bázi gadolinia. Ukazuje se však, že použití gadolinia u nemocných se stejnými rizikovými faktory jako u CIN je rovněž spojeno s vysokou incidencí akutního renálního selhání (3,5–9,5 %; v práci *Ergüna et al.* [51] dokonce až ve 12,1 %). Navíc jsou tyto nemocní ohroženi komplikací, která je označována jako nefrogenní systémová fibróza (či nefrogenní systémová dermatopatie), pro kterou je typické ukládání pojivové tkáně v pokožce či vnitřních orgánech, což může vést až k jejich selhání.

## 2.2.2. Specifika nádorů ledvin u nemocných v chronickém renálním selhání

Získané cystické onemocnění ledvin (acquired renal cystic disease – ARCD) je charakteristické vznikem multifokálních cyst, které vznikají samostatně či ve skupinách v renálním parenchymu nemocných s ESKD. Během dialyzačního léčení se sice ledviny svrašťují, ale jejich buňky úplně neztrácejí proliferální schopnost. Proliferují zejména epiteliální buňky proximálních tubulů a následně pak vznikají mnohočetné cysty. Stimulem pro tuto proliferaci jsou výše uvedené změny metabolického prostředí s retencí určitých látek (např. polyaminů), vliv růstových faktorů a také androgenů. Spojení mezi ESKD a ARCD a tumorů ledvin bylo popsáno prvně v roce 1977 [52]. Incidence ARCD je kolem 50 % u dialyzovaných pacientů, ale přesné procento závisí na době trvání hemodialyzační léčby, pohlaví (třikrát vyšší u mužů) a diagnostických kritériích hodnotící metody [53, 54]. Mnohem častější jsou tumory v nativních ledvinách s ESKD postižených ARCD [48]. Lze z toho usuzovat na spojitost degenerativních změn cystických i tumorózních včetně možné stejné etiopatogeneze. Zajímavé je, že u polycystické choroby ledvin autosomálně dominantní je situace odlišná: zdá se, že u těchto nemocných není výskyt renálního karcinomu vyšší než v ostatní populaci, ale nádory jsou 5x častěji oboustranné [55]. Recentní studie navíc prokázaly odlišné cytogenetické složení RK vznikajících na podkladě ARCD, které není zahrnuté v současném klasifikačním systému.

Jak již bylo zmíněno v úvodu u ostatní populace je riziko vývinu nádoru ledviny pouze 0,3 až 0,7 % [55, 56, 57]. Riziko nádoru nativní ledviny je tedy u 3,9 % dialyzovaných a u 4,9 % transplantovaných nemocných [53, 54], tedy minimálně 10x vyšší, někteří autoři uvádějí až 20 – 40 x [58] či dokonce 100 x [55]. RK spojený s ESKD a ARCD je ve srovnání se sporadickým RK u mladších jedinců, predominantně u mužů (3:1), často multicentrický a oboustranný. Zvýšené riziko tumoru nativní ledviny perzistuje dle většiny autorů i po transplantaci, ale recentní práce *Schwarze et al.* [59] spekuluje, že transplantace přeci jen sníží riziko rozvoje karcinomu. Ve FN Plzeň se tumor ledviny při ESKD objevil u 15 pacientů ve skupině 184 dialyzovaných nebo transplantovaných pacientů pro ESKD, což je dokonce 8,2 %.

*Denton et al.* [55] ve své práci přesně definovali výskyt tumorů u ESKD. Provádějí totiž u většiny pacientů podstupujících transplantaci ledviny nefrektomií ipsilaterální nativní ledviny. U 260 odstraněných ledvin našli ve 33 % ARCD, u 14 % renální adenom, ve 4,2 %



renální karcinom a u 0,6 % onkocytom. Většina renálních karcinomů (91 %) byla spojena s ARCD a 73 % mělo koexistující papilární adenom. *Miller et al.* popsal ve studii čítající 155 pacientů 58 % nemocných s ARCD 16 % pacientů mělo papilární adenom a 2 % RK [94].

*Dunnill et al.* [52] popsal v roce 1977 30 pacientů s ESKD. Oboustranné cystické postižení ledvin bylo u 14 z nich. U 6 pacientů s cystickými změnami bylo nalezeno i nádorové postižení – u 5 mnohočetný tumor, u jednoho solitární. Mnohočetný nádor byl tedy u 83 %. *Boileau et al.* [60] popsal 8 případů ESKD s nádorem ledviny. Oboustranný tumor byl u čtyř případů (50 %), mnohočetný tumor u pěti případů (62,5 %). *Gronwald* [61] u třech oboustranných nefrektomií u pacientů s ARCD našel mnohočetný tumor vždy oboustranně. *Savaj et al.* [58] našli oboustranný tumor u 25 % (2/8).

Nádory transplantované ledviny jsou vzácné. V registru tumorů u transplantovaných ze Cincinnati v USA bylo v roce 2000 evidováno 45 tumorů v transplantované ledvině [97]. Výskyt by měl být dvakrát častější než u zdravé populace [105]. Zvýšený výskyt než u ostatní populace lze patrně přičíst imunosupresi. Histopatologie zahrnuje patrně spektrum tumorů nalézáných u normální populace, ale možná i zde bude častější výskyt papilárního RK a jsou možné i neobvyklé typy tumorů. Přesná čísla z většího souboru nemáme k dispozici. Naprostá většina publikací jsou pouze kazuistiky [59, 89, 105, 106, 107, 108]. Vzhledem k řadě podobností při histopatologických nálezech u rejekčních změn a dysplazií v ESKD lze spekulovat o tom, že u tumorů v transplantované ledvině se budou uplatňovat podobné etiopatogenetické mechanismy jako u ESKD.

### 2.2.3. Histopatologie nádorů ledvin u nemocných v chronickém renálním selhání

Jak již bylo uvedeno výše, histologické spektrum tumorů při získané cystóze ledvin (ARCD – acquired renal cystic disease) je podobné jako u sporadických renálních karcinomů, ale liší se četností zastoupení. Papilární RK (PRK) je predominantní [64]. Většina zbývajících tumorů jsou světlobuněčné (konvenční) RK. V malém procentu se vyskytují ostatní typy RK, hlavně chromofobní RK, někdy i onkocytom včetně mnohočetného [55, 59, 62]. *Tickoo et al.* [65] našli dvě hlavní skupiny RK u ESKD. Jednu skupinu tvoří tumory podobné tumorům nalézaným sporadicky u obecné populace (tedy světlobuněčný, papilární a chromofobní RK) a tvoří 18 %, 15 % a 8 % tumorů u ESKD (celkem 41 %). Druhou skupinu tvoří tumory, které se skládají ze dvou subtypů, které se vyskytují pouze u ESKD. Často, ale většinou jen fokálně vykazují papilární architekturu se světlou cytoplazmou, s krystaly oxalátů, většinou jsou i vyššího histopatologického grade. Zde pro doplnění nutno uvést, že podobný koncept resp. depozita kalcium oxalátu byly popsány i jinými autory [65, 66].

#### 2.2.3.1. Papilární renální karcinom

Papilární renální karcinom (PRK) popsali v roce 1976 *Manchila – Jimenez et al* [67]. Od té doby byla publikována řada prací zabývajících se PRK. Největší soubor 105 pacientů shromáždili *Delahunt et al* [68]. Sporadický PRK je druhým nejčastějším karcinomem ledvin hned po světlobuněčném renálním karcinomu a vzniká 5krát až 8krát častěji u mužů než u žen. PRK je též nejčastější variantou renálních karcinomů u mladých lidí ve věku do 30 let.

*Ishikava et al.* upozornili na vysoké zastoupení PRK u nemocných s ESKD, kteří současně mají cystické změny v renálním parenchymu (ARCD) - 41 – 71 % oproti 10 % u pacientů bez cystických změn [64]. Je pravděpodobné, že PRK u těchto pacientů vznikají spíše z papilární cystické hyperplazie, která je popisována u ARCD, než že by vznikaly na podkladě malých adenomů, jako je tomu například u kolorektálních karcinomů. V práci *Dentona et al.* byly cystické změny přítomny u 33 % vyšetřovaných ledvin, ve 14 % byly přítomny papilární adenomy. Ty byly stejně jako ARCD častější u déle dialyzovaných mužů [55].

PRK je odlišný od světlobuněčného renálního karcinomu (KRK) histochemicky i cytogeneticky. Vyznačuje se odlišným maligním potenciálem. Nálezy při grafických vyšetřeních jsou modifikovány díky častým nekrotickým změnám, které se nacházejí u 2/3 PRK. Tyto nekrotické změny mohou imitovat cystický vzhled tumoru na grafických vyšetření – ultrasonografii a CT. Zde se zobrazuje jako kulovitá hypovaskulární dobře ohraničená expanze. Hypodenzní centrální část tumoru odpovídá nekrotickým změnám. Ta je obklopena vitální tumorózní tkání, která se na CT zobrazuje jako kontrastní proužek. Tento obraz je pro PRK specifický [46, 47]. Díky nekrotickým změnám může dojít k ruptuře tumoru spontánně nebo po minimálním traumatu. Díky dobře vytvořenému pseudopouzdrí není tento počet nijak vysoký. Tvoří kolem 6 % všech PRK [65].

PRK vzniká z proximálního tubulu, mívá světle šedou až zlatavě žlutou barvu. Výsledné zbarvení zpravidla závisí na množství pěníných makrofágů ve stromatu tumoru. Buňky tohoto tumoru mohou být malé s neobjemnou cytoplazmou, některé papilární renální karcinomy mohou naopak obsahovat velké množství bazofilní, eozinofilní či bledě se barvící cytoplazmy. V současné době se pod pojmem PRK rozumí skupina nádorů s rozdílnými imunohistochemickými a cytogenetickými vlastnostmi, které svědčí o odlišných patogenetických dějích vedoucích k jejich vzniku. Již *Delahunt et al.* [68] rozdělili papilární renální karcinomy na typ 1 a typ 2. Typ 1 tvoří papilární a tubulární struktury lemované malými buňkami se světlou cytoplazmou a malými jádry s nenápadnými jádry, glomeruloidními papilami, pěnínými makrofágy ve stromatu papil a psamomatózními tělísky. Typ 2 tvoří naopak papily lemované velkými buňkami s pseudostratifikovaným uspořádáním, objemnou cytoplazmou, velkými sférickými jádry majícími prominentní jádro. Glomeruloidní papily, pěníné makrofágy ve stromatu papil a kalcifikace včetně psamomatózních tělísek byly v tomto typu mnohem vzácnější [66]. Recentní studie potvrdily cytogenetickou odlišnost těchto dvou typů PRK [67, 68]. Zatímco pětileté přežití PRK typu 1 převyšuje 90 %, prognóza u PRK typu 2 je výrazně horší a blíží se spíše KRK [69]. Dalšími morfologicky odlišnými typy PRK jsou onkocytický PRK [70, 71, 72], mucin produkující PRK [73, 74] a PRK lemovaný neobvyklou fibrózní reakcí připomínající zánětlivý pseudotumor [75]. U těchto typů PRK se předpokládá biologicky schodné chování s PRK typu 1. Nicméně nebyly popsány v souvislosti s chronickým selháním ledvin.

### 2.2.3.2. Světlobuněčný renální karcinom

Sporadicky se vyskytující světlobuněčný renální karcinom (KRK), dříve nazývaný konvenční či Grawitzův, je nejčastější histologickou variantou karcinomu ledvin u normální populace a tvoří 65-75 % všech tumorů ledviny. Oproti tomu je u ESKD zastoupen mnohem méně, tvoří 18-55 % všech RK. Doprovází ale PRK u multifokálních tumorů [55, 76]. KRK vzniká z proximálních tubulů. Makroskopický obraz konvenčního renálního karcinomu je charakteristický. V typickém případě tvoří solidní tumorózní masu, která má hrboletý povrch, na řezu je bílé až zlatavě žluté barvy s červenočernými ložisky krvácení a nekróz. Zlatavě žlutá barva tumoru je způsobena vysokým tkáňovým obsahem cholesterolu, neutrálních tuků a fosfolipidů. Cystické změny se nacházejí asi v 5 % renálních karcinomů. Makroskopicky jsou někdy cystické změny tak převažující, že tumor budí dojem benignosti a podobá se prosté nebo komplikované cystě (Bosniak II-III) [77]. V případě, že se tumor v celém svém rozsahu skládá z cyst jde o multicystický KRK [78, 79]. Tato nová jednotka byla přijata do klasifikace nádorů WHO 2004 [38] a pojmenována jako multilocular clear cell carcinoma. Jedná se o velmi dobře diferencovaný KRK, septa cyst obsahují malé skupinky světlých buněk neodlišitelných od KRK G 1. Tento typ nádoru tvoří 1-2 % KRK a je spojen s výbornou prognózou. Mikroskopicky je konvenční karcinom charakteristický solidním růstem či tubulárními formacemi s velkým množstvím tenkých kapilár. Lipidy obsažené v cytoplazmě se při zpracování tkáně rozpustí a cytoplazma působí světlým a prázdným dojmem. Tyto lipidy je však možné prokázat ve zmrazených řezech. V závislosti na rozsahu nekróz a hemoragií, které jsou u tohoto tumoru velmi časté, stroma tumorů obsahuje často pěníte makrofágy, cholesterolové krystaly a hemosiderin. Zvláštní variantou světlobuněčného renálního karcinomu je jeho granulární varianta. Granulární změny v cytoplazmě renálního karcinomu mohou postihovat celý tumor, nebo jedna část karcinomu může vypadat jako světlobuněčný renální karcinom a druhá část jako granulární karcinom. Tyto dvě části tumoru do sebe zpravidla vzájemně plynule přecházejí. Další zajímavostí u smíšených granulárních/světlobuněčných karcinomů bylo zjištění, že granulární část tumoru měla vždy vyšší nukleární grade v klasifikaci dle Fuhrmanové, než světlobuněčná část stejného tumoru. To dále potvrzuje, že granulární část světlobuněčného renálního karcinomu představuje dediferenciaci KRK.

### 2.2.3.3. Renální karcinom spojený s cystickou chorobou ledvin

*Tickoo et al.* popsali dva jedinečné typy RK vyskytující se pouze v souvislosti s ESKD. První z nich se vyskytuje pouze ve spojení s ARCD. Pojmenovali ho "acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma". Druhý je uvedený níže ve 2.3.4. V jejich souboru 66 nefrektomií pro RK u ESKD tvořil 36 % (24/66). Tyto tumory byly charakteristické mikrocystickou architekturou, buňkami s eozinofilní cytoplasmou a vyšším nukleárním stupněm (grade 3 dle Fuhrmanové). Dále obsahovaly depozita oxalátových krystalů a okrsky tvořené buňkami se světlou cytoplasmou uspořádaných do papil [65]. *Sule et al.* publikovali práci hodnotící rozdílnou biologickou povahu RK s depozity krystalů oxalátu či bez nich [42]. Histologicky shodný typ RK jako popsali *Tickoo et al.* tvořil 17 % (5/30). Nádory obsahující oxalátové krystaly byly častěji multifokální a bilaterální. Nicméně nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v klinickém stadiu, proliferaci a podílu apoptózy. Jejich prognóza je relativně příznivá.

### 2.2.3.4. Papilární renální karcinom ze světlých buněk

Odlišným typem PRK je „papilární renální karcinom ze světlých buněk“, který popsali, jak je uvedeno v kapitole 2.3.3., *Tickoo et al.* Prezentuje se jako dominantní masa (hlavní tumor) u 23 % a vyskytuje se u ledvin s ESKD s ale i bez ARCD. Tento predominantně cystický tumor vykazuje histologicky nápadnou papilární architekturu s čistě světlými buňkami. Autoři uzavírají, že "RK spojený s ARCD" je nejčastějším nádorovým subtypem u ESKD a jeho biologické chování se zdá být agresivnější než u ostatních subtypů nádorů u ESKD. Tento koncept vysvětluje rozdílné cytogenetické výsledky sporadických RK a RK u ESKD zmíněných výše [56, 60, 61]. Sami jsme však ani "RK spojený s ARCD" ani "světlobuněčný papilární RK" ve vlastním souboru nezaznamenali. Naše případy byly morfologicky typické papilární RK a světlobuněčné RK. Je třeba zmínit, že žádné další práce tyto dva typy tumorů nepopsaly.

Cytogenetické vyšetření obou nádorů popsaných *Tickoo* prokázalo chromosomální aberace v 1., 2. a 6. chromozomu bez současných změn 7., 17. a Y chromozómu a potvrdilo tak odlišnou etiologii vzniku těchto tumorů [65].

### 2.2.3.5. Chromofóbní renální karcinom

Chromofóbní renální karcinom (ChRK) vychází z intermediálních buněk, které jsou lokalizovány mezi distálními a společnými tubuly. U běžné populace tvoří 2 – 6 % všech RK. ChRK tvořil nejpočetnější skupinu nádorů (28 %, 5/18) u ESKD v práci Chudek et al. [80]. ChRK se nejspíše vyskytuje velice zřídka a bylo popsáno pouze několik dalších případů [55, 81, 82]. Makroskopicky se jedná o tumor žlutavé až mahagonově hnědé barvy. Hranice mezi buňkami jsou akcentovány, takže tumor vypadá mozaikovitě [83, 84]. Podle všech mikroskopických znaků můžeme rozlišit 2 typy ChRK - klasický, který převažuje a eozinofilní, u kterého se dále rozlišují 2 skupiny [84].

V roce 1998 *Michal et al.* [85] popsal pět případů tzv. pigmentovaného mikrocystického chromofóbního renálního karcinomu (PMCHRK). U této varianty dochází makroskopicky i mikroskopicky ke vzniku velkých depozit pigmentu, který má veškeré atributy hemosiderinu a lipofuscinu. Pigment se nachází jak extracelulárně tak intracelulárně a je doprovázen drobnými kalcifikacemi. Nejpozoruhodnějším rysem byla velmi zvláštní morfologická architektura těchto nádorů, tvořená tubulocystickou či mikrocystickou přestavbou, a nejrůznější žlazové formace, které jsou charakteristické spíše pro adenokarcinom prsu. Všechny výše popsané změny jsou nejspíše následkem hemoragií, které jsou jinak u ChRK vzácné.

## 2.2.4. Cytogenetické vyšetření nádorů

Jak již bylo zmíněno v kapitole 1.2, dochází v residuálních glomerulech k závažné hypertrofii, na které se významně účastní aktivace růstových faktorů. Bylo prokázáno, že řada látek může regulovat růst glomerulárních buněk, zvláště buněk mesangiálních (růstové faktory). Především se jedná o tyto faktory: IGF 1 (insulin - like growth factor 1), PDGF (platelet-derived growth factor), interleukin I, angiotensin II, EPGF (epidermal growth factor), endotelin, TGF b (transforming growth factor) a TNF (tumor necrosis factor). Tyto růstové faktory pak nejspíše ovlivňují také proces tumorigeneze. Tyto dílčí poznatky jsou ale jen zlomky ze složité mozaiky sledu událostí počínaje změnou DNA buňky ledviny a konče agresivním potenciálem vzniklého nádoru. Klíčem jsou tedy početní a strukturální změny chromozomů buněk nefronu. V současné době je známa řada výsledků získaných, ať již klasickými cytogenetickými metodami, tak i dalšími postupy, jakými jsou fluorescenční in situ hybridizace (FISH), komparativní genomová hybridizace (CGH), nebo molekulárně genetické metody, například široce používaná mikrosatelitní analýza a jiné.

Hlavními změnami na chromozomální úrovni u sporadických PRK jsou tri/tetrazomie 7. chromozomu, trizomie chromozomu 17 a u mužských pacientů ztráta chromozomu Y [86]. Naopak velice vzácně, či vůbec, je alterován 3. chromozom [87]. Studie provedené pomocí CGH pak prokázaly i další změny, jež zahrnují zejména duplikace 7q31-q33, 16q24-qter, 20q13 a 12q12- q14 [88]. Trizomie 7 a 17 a ztráta Y bývají běžné u papilárních adenomů stejně jako u PRK. Je prokázáno, že PRK s alterací chromozomu 7 a 17 se chovají spíše benigně, jejich maligní potenciál se zvyšuje s přídatnými chromozomálními duplikacemi [86]. Například na chromozomu 7 se nacházejí důležité geny jako je MET, gen pro hepatální růstový faktor (HGF/SF – hepatal growt factor / scatter factor) a gen pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR – epidermal growth factor receptor). Ty by se mohly na tumorygenezi PRK společně podílet. Například zvýšenou expresí [89].



Drtivá většina sporadických KRK nese delecí krátkého raménka 3. chromozomu [90]. V tomto regionu se nachází několik potenciálních genů zodpovědných za vznik této neoplazie. Nejdůležitějším z nich je bezesporu již několikrát zmiňovaný gen VHL. Inaktivace genu VHL prostřednictvím ztráty jedné z alel a současné mutace druhé alely, či metylace CpG–ostrůvků v regulační oblasti genu může být zodpovědna až za 70 % světlobuněčných RK [91, 92]. Kromě genu VHL se však v této oblasti nacházejí i další kandidátní tumor–supresorové geny. Jedná se o gen RASSF1A, který je lokalizován v 3p21.3 [93], NRC-1, ten je umístěn v 3p12 [94], OGG1, který je mapován v 3p25 [95], D RR1 lokalizovaný v 3p21.1 [96] a TβR-II umístěný v 3p22 [97]. Celá řada dalších změn na genové i chromozomální úrovni se pak účastní v progresi a metastazování RK. Tyto změny zahrnují ztráty, popř. zisky částí chromozomů, jako jsou např. duplikace 5q22–qter [98], ztráty 14q, 8p, 9p, 11p, 13q, 10q atd. [99, 100]. Některé z těchto změn jsou pak asociovány s horší prognózou (ztráty 9p) [90], popř. vyšším gradem (ztráty 14q) [100]. Rozsáhlé amplifikace genů nejsou ve světlobuněčných RK popisovány [90].

Pro ChRK jsou charakteristické mnohočetné ztráty chromozomů nejčastěji 1, 2, 6, 10, 13, 17 a 21. Tyto masivní ztráty chromozomů pak vedou v některých případech k endoreduplikaci/polyploidizaci a k alteracím za účasti telomerických oblastí [84].

Genetické studie ukazují, že genetický mechanismus vedoucí k rozvoji většiny PRK a KRK u ESKD může být odlišný od sporadického RK u ostatní populace. RK se může zřídka vyvinout u ESKD bez ARCD, ale poté je RK patrně obdobný jako u ostatní populace. Cysty u ARCD vznikají v proximálních tubulech jako výsledek epiteliální hyperplazie, která často zahrnuje i proliferující atypické světlé buňky. Tato atypická hyperplazie je považována za prekursor pro rozvoj maligního růstu a mnoho RK se může vyvinout z cystické hyperplazie [89]. *Hughson et al.* ve své studii provedli cytogenetické vyšetření 14 PRK u ESKD. Trisomii chromozomu 7 a 17 bez současné delecce 3p mělo pouze 34 % (5/14) PRK [56]. Podobné výsledky měli *Chudek et al.* [80]. Tyto studie dokazují, že většina renálních karcinomů vznikajících na podkladě ESKD způsobené dlouhodobou dialýzou vykazuje změny chromozómu 7 a 17. Výjimku tvoří karcinomy popsané *Tickoo et al.*, jak bylo zmíněno výše.



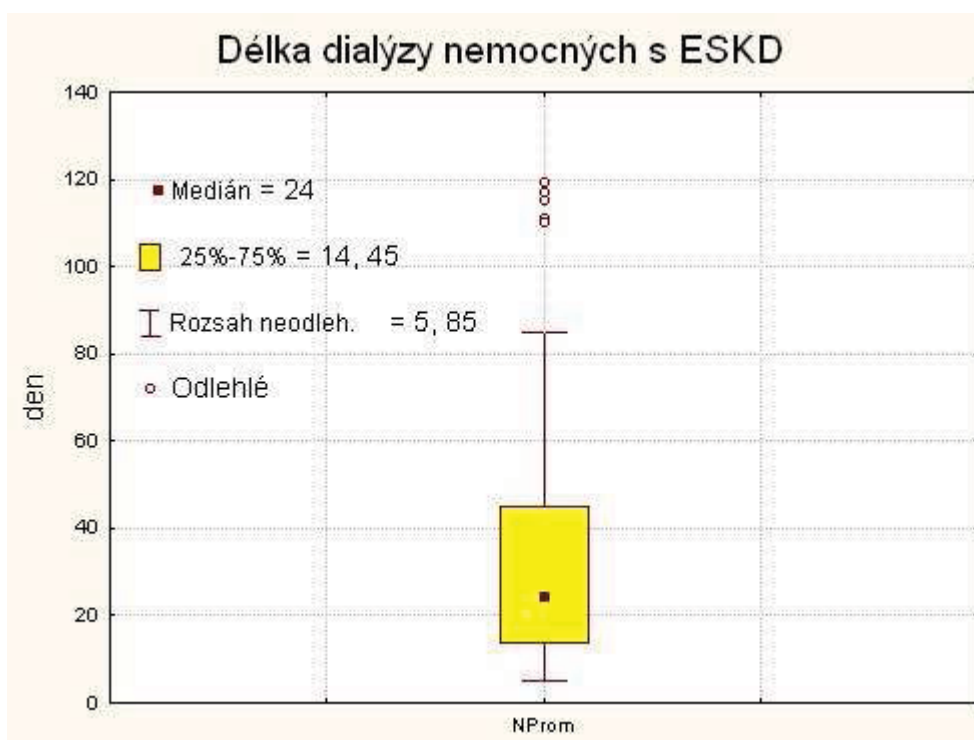
### 3. KLINICKÁ PRÁCE

#### 3.1. Soubor, metodika:

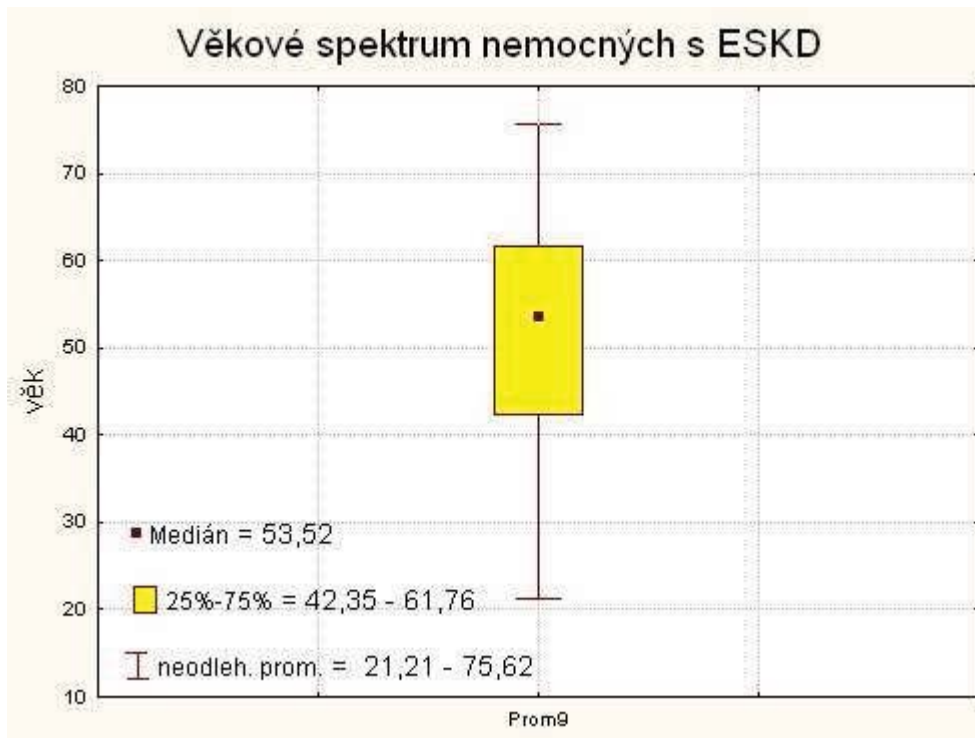
V letech 2000 – 2007 bylo v péči transplantačního centra a nefrologické ambulance FN Plzeň 184 pacientů v konečném stádiu selhání ledvin. Byly hodnoceny následující proměnné: věk, pohlaví, primární příčina ledvinného selhání, délka trvání dialýzy. Proměnné věk, pohlaví a buněčný typ nádoru byly srovnány se souborem pacientů se sporadicky se vyskytujícím nádorem ledvin, kteří byli v letech 2000-2007 chirurgicky léčeni na urologické klinice.

V souboru převažovali muži, tvořili 73,3 % (135/184). Pacienti byli dialyzováni po dobu  $74 \pm 53$  (4 – 154) měsíců (graf 4, 5). Primární příčinou ledvinného selhání byla nejčastěji glomerulonefritida (57,6 %, 106/184), diabetická nefropatie (9,2 %, 17/184), chronická pyelonefritida (15,2 %, 27/184) a polycystóza ledvin (17,9 %, 33/184). Tyto proměnné neměly vliv na věk nemocných ( $p$ -value = 0,8969) či délku dialýzy ( $p$ -value = 0,6745) viz. graf 6, 7. Použit byl Kendallův koeficient shody a Friedmanova ANOVA.

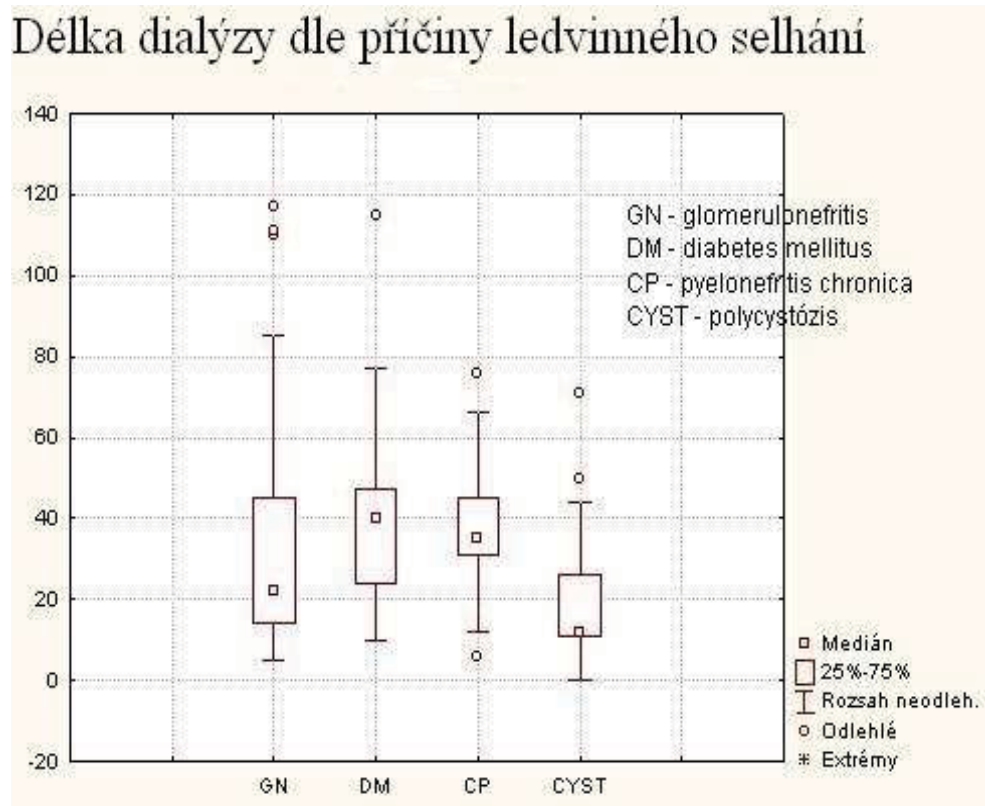
Graf 4:



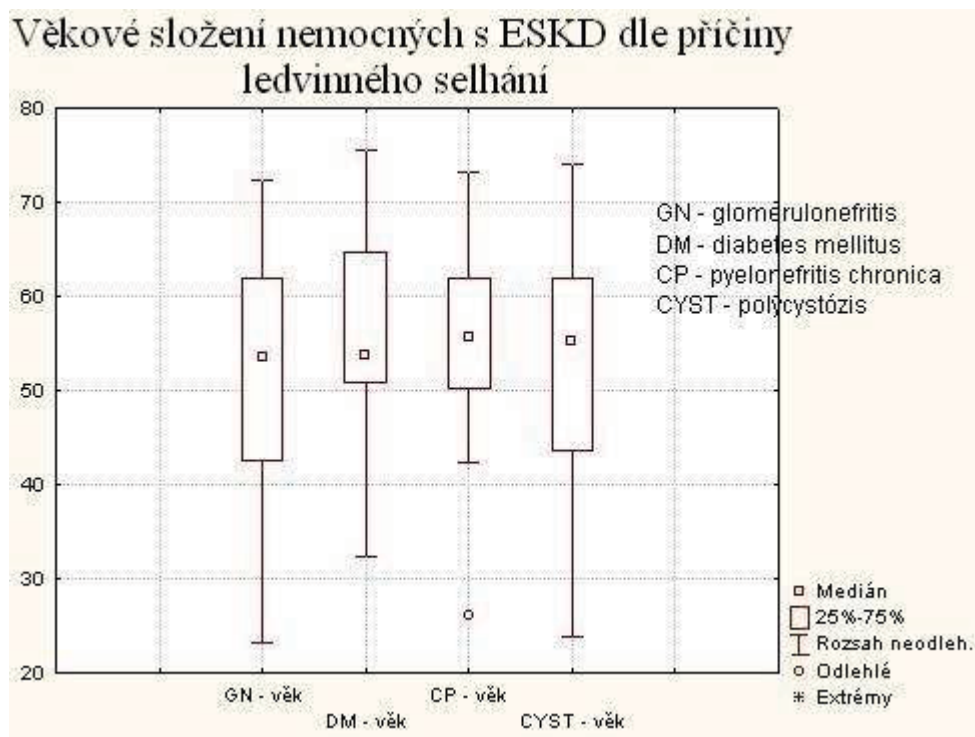
Graf 5:



Graf 6:



Graf 7:



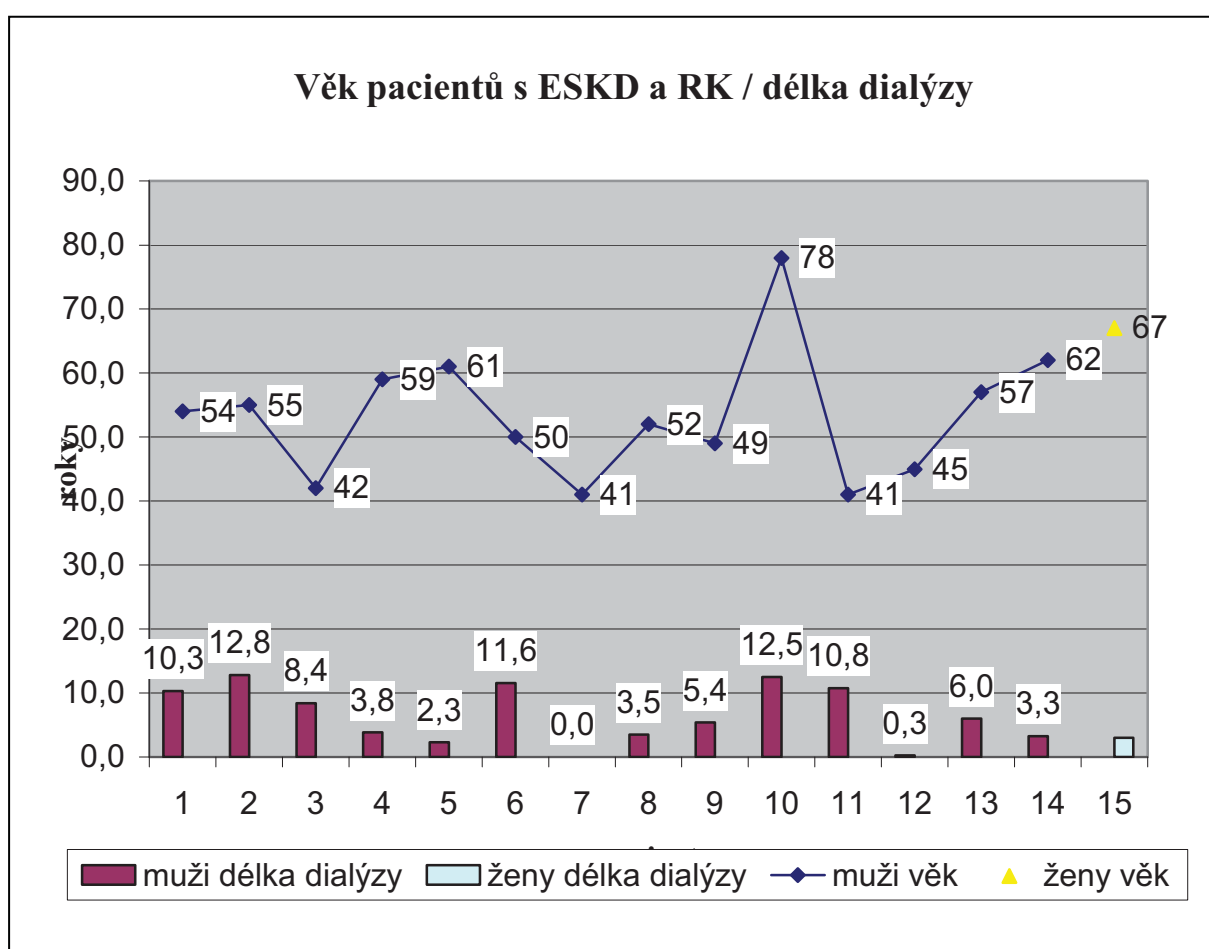
Nemocní jsou pravidelně dispenzarizováni. Ultrasonografie urotraktu je prováděna minimálně jednou ročně. Při nejasných nálezech je poté indikováno CT (obrázek 1a, 2a, 3a, 4a) či magnetická rezonance (obrázek 5a). U 14 pacientů byl nalezen tumor nativní ledviny a byli předáni do péče Urologické kliniky FN Plzeň. Ve 13 případech se jednalo o incidentální nález pomocí ultrasonografie a/nebo CT či MR. U jednoho pacienta došlo k ruptuře klinicky němého tumoru během pobytu v zahraničí, kde byla provedena embolizace levé ledviny a po návratu do ČR levostranná radikální nefrektomie s lymfadenektomií paketu uzlin (obrázek 2). Jeden nemocný byl indikován k bilaterální nefrektomii pro farmakologicky nekorigovatelnou hypertenzi. Renální karcinom byl popsán na základě histologického vyšetření. Bilaterální tumor byl při zobrazovacích vyšetřeních nalezen u 3 pacientů. Jeden nemocný nejprve odmítl chirurgickou léčbu a v dalším průběhu již nebyl pro četné komorbidity a progresi onemocnění schopen operace, zbylých 14 podstoupilo chirurgický výkon. Soubor těchto chirurgicky léčených pacientů byl dále zpracován.

Statistická analýza byla provedena s užitím software S.A.S. (Statistical Analysis Software) release 8.02 a programu STATISTICA 98 Edition. Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje jako průměr, výběrová směrodatná odchylka. Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byl použit neparametrický test, a to tzv. Wilcoxonův test, Kendallův koeficient shody a Friedmanova ANOVA. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Pro porovnání těchto distribucí byl užit Fischerův exaktní test. Jako statisticky signifikantní rozdíl byla brána hodnota  $p$  (vyjadřuje  $p$ -value) nižší než 0,05.

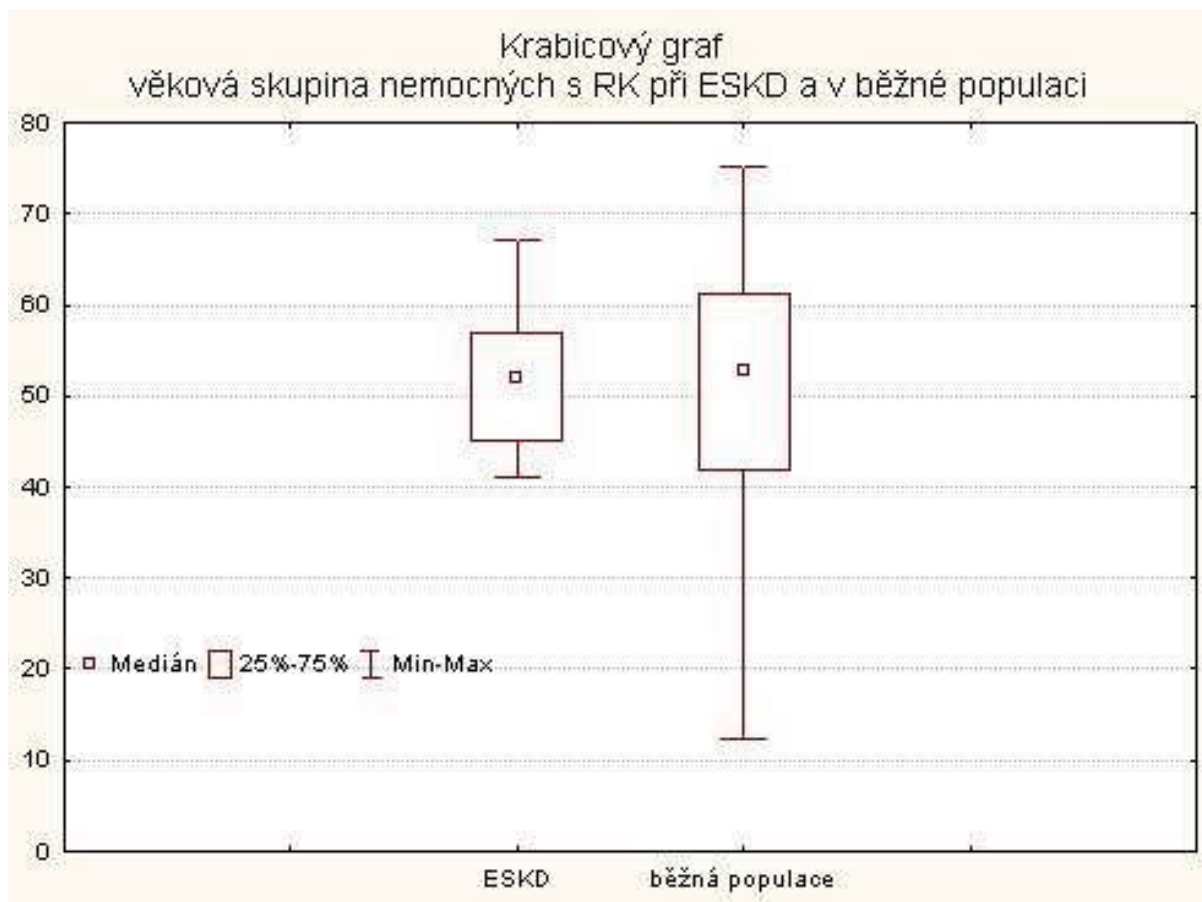
### 3.2. Klinické výsledky:

Průměrný věk 15 nemocných s tumorem ledviny při ESKD byl  $55,7 \pm 11,5$  let, délka dialýzy byla  $78 \pm 54$  (0 – 154) měsíců, viz graf 8. Nebyly zjištěny rozdíly ve stáří nemocných s renálním karcinomem při ESKD a v běžné populaci (Wilcoxonův párový test  $p = 0,64685$ , graf 9). Muži s ESKD jsou signifikantně častěji postiženi renálním karcinomem (Fischerův exaktní test  $p = 0,01246$ , graf 10). Neprokázali jsme ale závislost na příčině renálního selhání a vznikem nádoru ledvin, viz tabulka 3. Vznik RK signifikantně souvisel s délkou trvání dialýzy (Wilcoxonův test  $p = 0,0129$ ).

Graf 8:

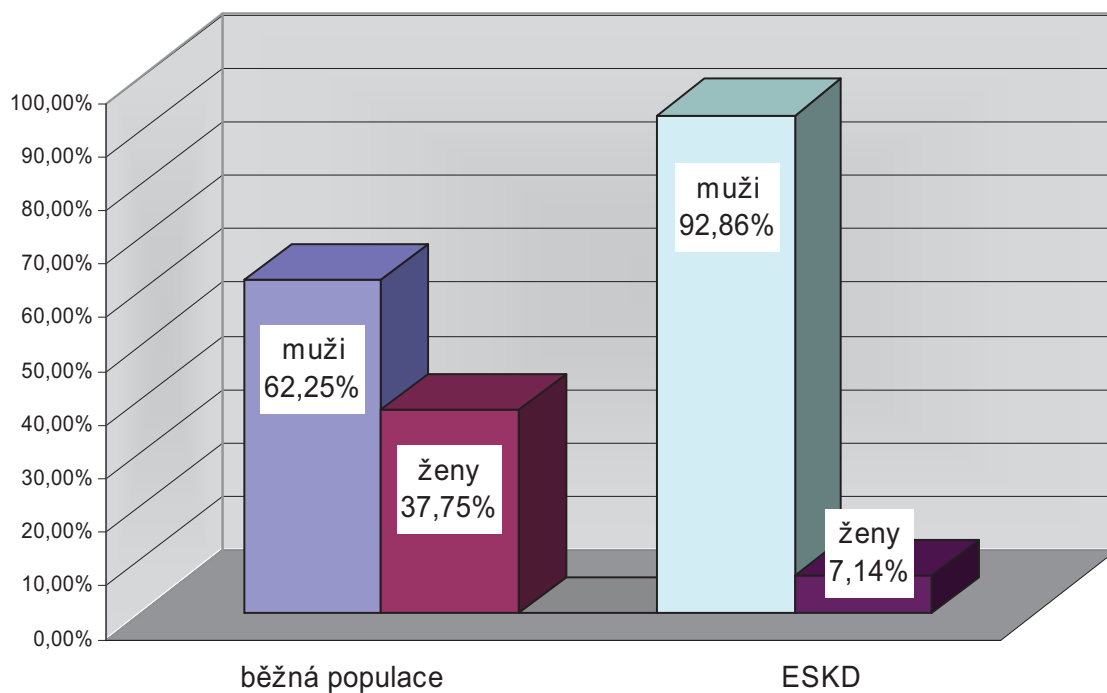


Graf 9:



Graf 10:

### C 64 dle pohlaví u běžné populace a ESKD



Tabulka 3: Univariátní analýza klinických charakteristik ESKD s RK a bez RK  
 N = 184. Nebyla zjištěna souvislost mezi příčinou renálního selhání a vznikem RK.  
 Vznik RK statisticky signifikantně souvisel s délkou trvání hemodialýzy.

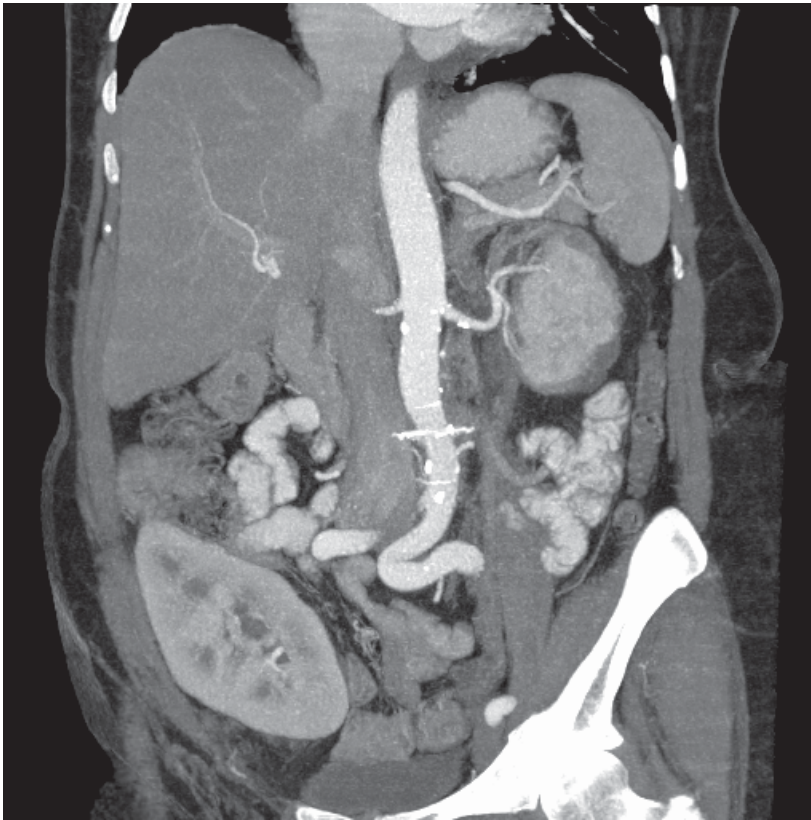
<b>Charakteristika</b>	<b>RK</b>	<b>nonRK (%)</b>	<b>P value (Fischer)</b>
Primární onemocnění			
GN	10 (71,42 %)	106 (57,6 %)	0,12435
DM	1 (7,14 %)	17 (9,2 %)	0,86291
CP	3 (21,42 %)	33 (17,9 %)	0,51264
			<b>P value</b>
<b>Průměr( smodch)</b>			<b>(Wilcoxonův test)</b>
Trvání dialýzy (roky)	78 (54)	74 (53)	<b>0,0129</b>

Bilaterální nefrektomie byla provedena u 42,9 % (6/14) pacientů. Z toho dvakrát pro bilaterální tumor, třikrát pro multifokální tumor (obrázek 3) kontralaterální ledviny a jednou pro hypertenzi, jak již bylo zmiňováno. Bilaterální nefrektomie byla provedena čtyřikrát v jedné době. Dvakrát byla kontralaterální nefrektomie provedena s odstupem 9,3 a 2,4 měsíce (případ 2, 11). Pacienti jsou dále sledováni. Průměrná délka dispenzarizace je do konce roku 2007  $31 \pm 15$  (16 - 66) měsíců. Pouze pacient s rupturou tumoru zemřel pro progresi onemocnění 16 měsíců po nefrektomii (obrázek 2). Jeden pacient se 4 cm velkým tumorem na levé straně a aneurysmatem břišní aorty zemřel 7 dní po operaci (kromě bilaterální nefrektomie byla provedena resekce aneurysmatu břišní aorty) na kardiální selhání. Ostatních 12 nemocných je bez známek progresu onemocnění.

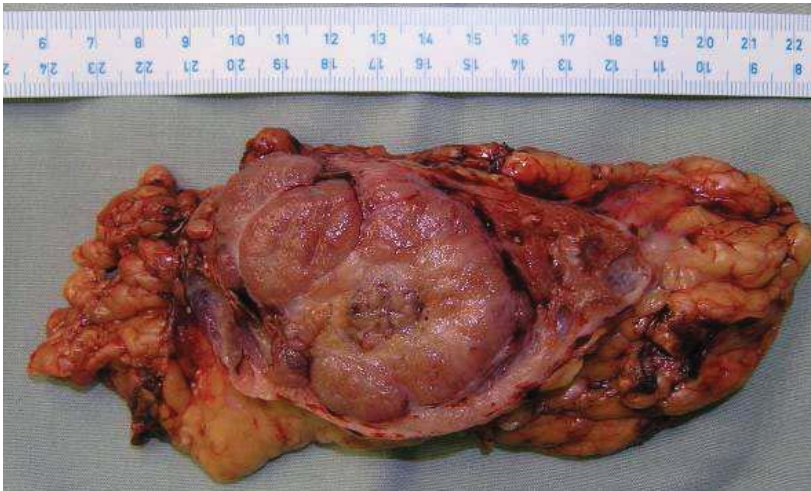


Obrázek 1: Žena, 67 let, po transplantaci kadaverózní ledviny.

Obrázek 1a: CT – centrálně uložený tumor levé ledviny velikosti 5 cm, transplantovaná ledvina v pravé jámě kyčelní.

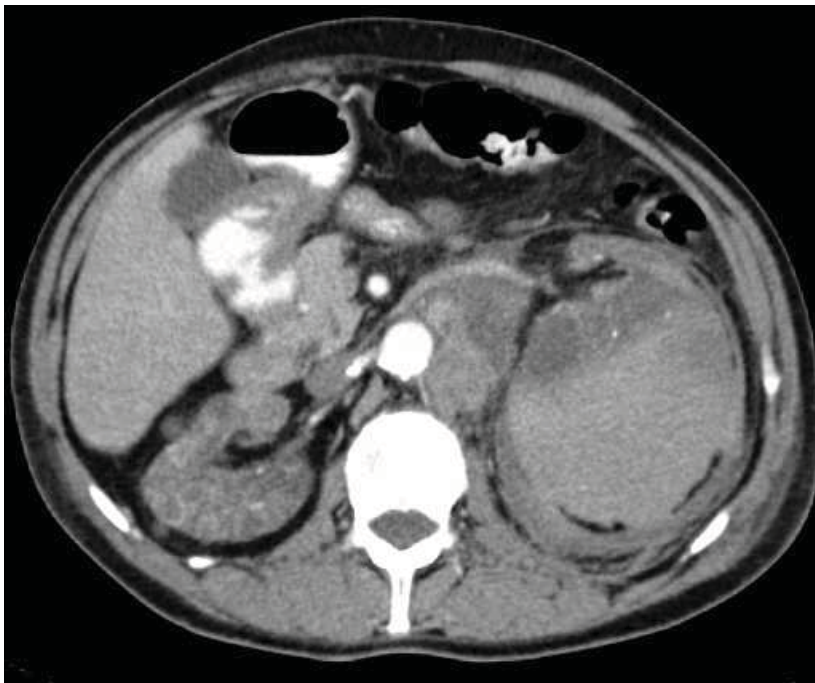


Obrázek 1b: Preparát - solitární světlobuněčný renální karcinom velikosti 55 mm.



Obrázek 2: Muž, 42 let, v péči hemodialyzačního centra.

Obrázek 2a: Ruptura papilárního renálního karcinomu levé ledviny s rozsáhlým pararenálním hematodem a metastatickým postižením paraaortálních lymfatických uzlin. Pacient podstoupil levostrannou transperitoneální nefrektomii a lymfadenektomii.



Obrázek 2b: CT o 14 měsíců později s metastatickým postižením uzlin kolem levé společné ilické tepny.



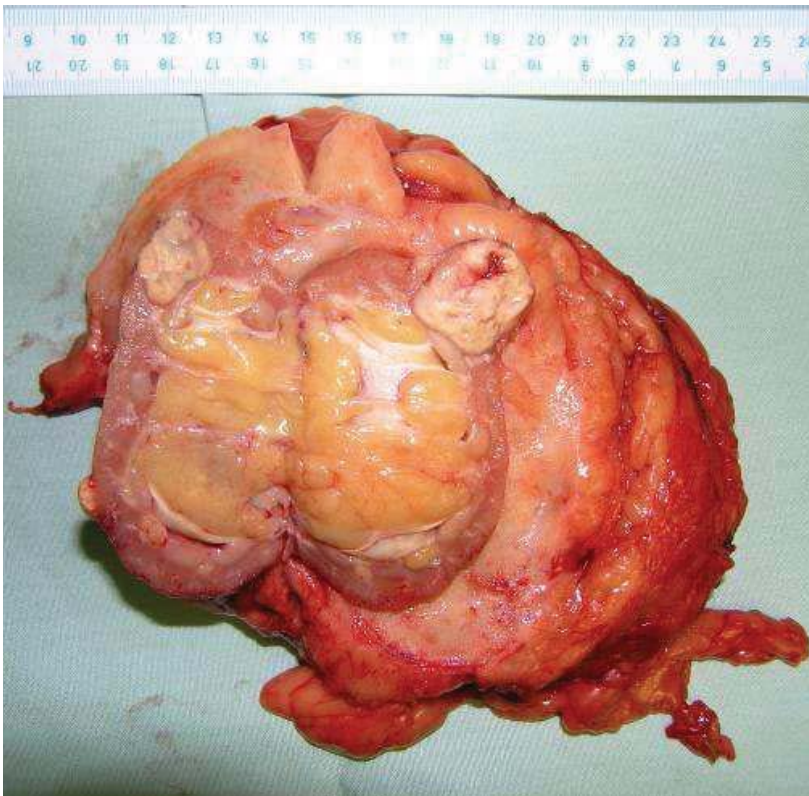


Obrázek 3: Muž, 52 let, s transplantovanou kadaverózní ledvinou do pravé jámy kyčelní. Mnohočetný tumor pravé ledviny na CT. Pacient podstoupil translumbální nefrektomií vpravo.

Obrázek 3a: Dekapsulovaná ledvina s mnohočetným tumorem a drobnými cystami.

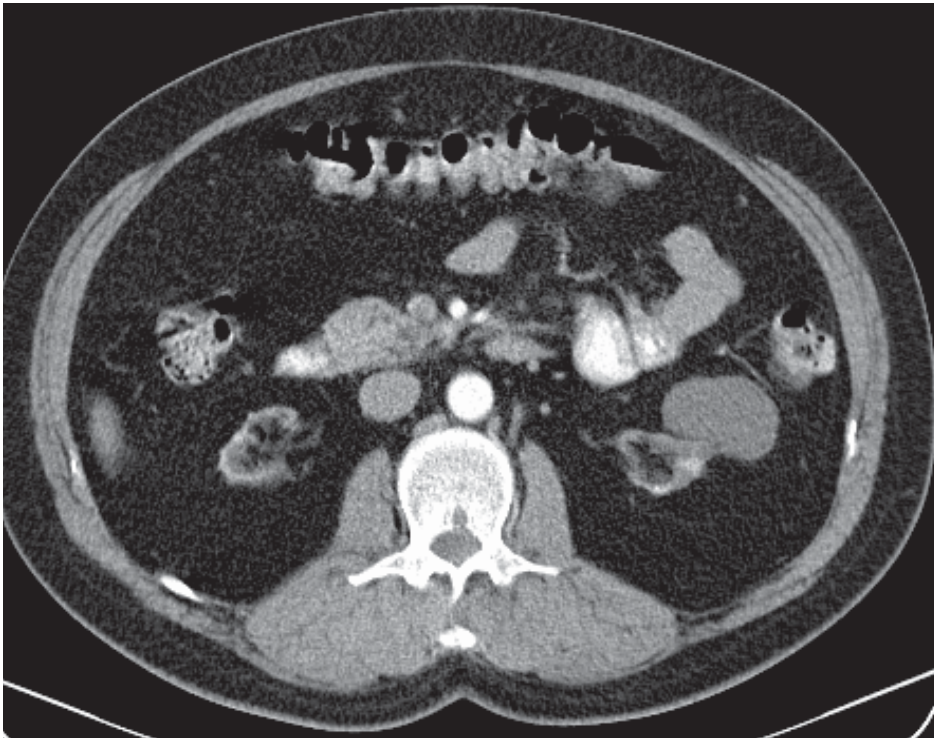


Obrázek 3b: Preparát v řezu.



Obrázek 4: Muž, 41 let, po transplantaci kadaverózní ledviny, provedena bilaterální transperitoneální nefrektomie.

Obrázek 4a: CT ukazuje oboustranně svrštělé ledviny, vlevo ventrálně se vyklenující tumor.

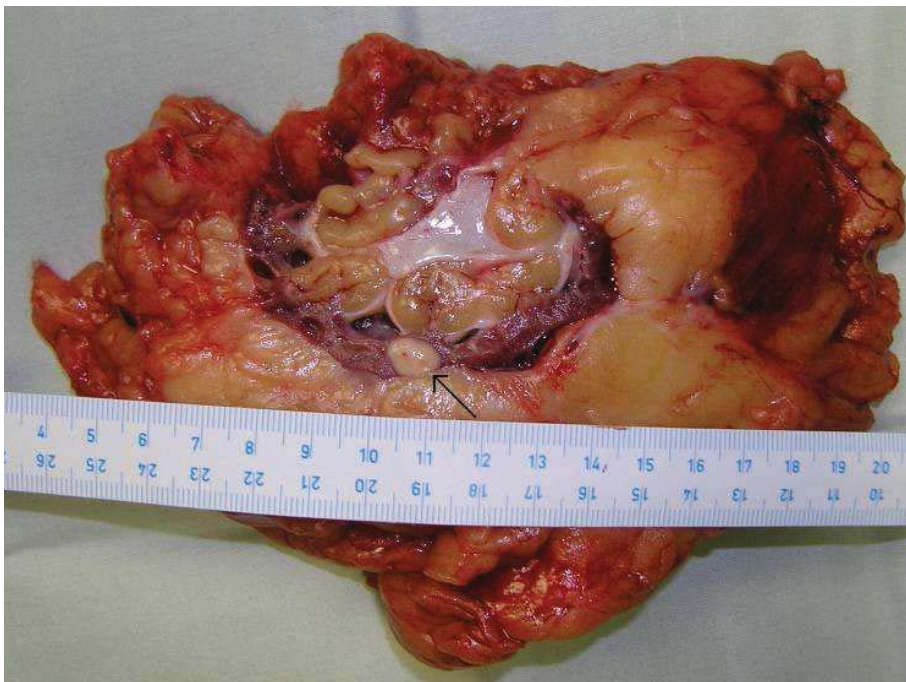


Obrázek 4b: Disekovaný preparát odstraněné levé ledviny. Histologicky se jednalo o dobře diferencovaný myxoidní liposarkom.





Obrázek 4c: Disekovaná pravá ledvina s 8 mm velkým papilárním renálním karcinomem označeným na obrázku šipkou.

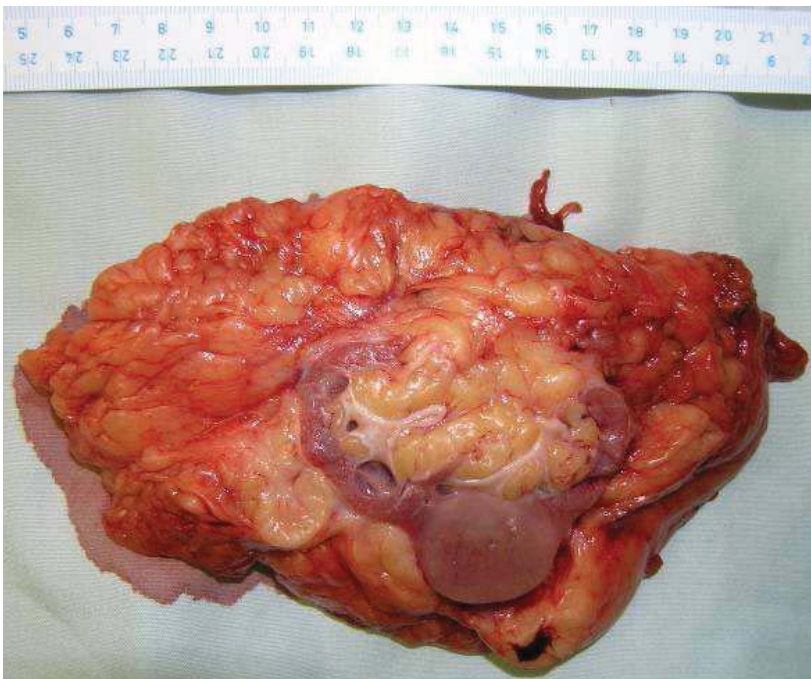


Obr. 5: Muž, 41 let.

Obrázek 5a: Bilaterální tumorózní postižení ledvin na MRI. Nádory jsou označené červenou šipkou.



Obrázek 5b: Pravá ledvina na řezu s patrným tumorem v pars intermedia ledviny, který byl histologicky tvořen renálním parenchymem bez nádorových struktur.



### 3.3. Histologické výsledky:

Histopatologicky bylo vyšetřeno 20 ledvin od 14 pacientů. V 65,0 % (13/20) se jednalo o multifokální nádor, ve zbylých případech (35,0 %, 7/20) byl nádor solitární (obrázek 1). Převládal PRK, který tvořil 65,0 % (13/20). Světlobuněčný RK se vyskytoval u 45,0 % (9/20) případů. Současný výskyt PRK i KRK jsme zaznamenali u 20,0 % (4/20) vyšetřovaných ledvin. V jednom případě byl nalezen vzácný dobře diferencovaný myxoidní liposarkom, kontralaterální ledvina byla postižena PRK (obrázek 4). U 41letého muže byla provedena magnetická rezonance s nálezem bilaterálních tumorů nativních ledvin. Byla provedena bilaterální transperitoneální nefrektomie. Histologické vyšetření neprokázalo maligní struktury. Tumor byl tvořen hyperplastickým renálním parenchymem s intesticiální fibrózou. Druhá ledvina byla postižena 9 mm velkým PRK (obrázek 5). V dostupné literatuře jsme nezaznamenali podobný případ. Většina nádorů byla klinického stádia pT1, dva pT3b a jeden pT3apN2M0, viz výše.

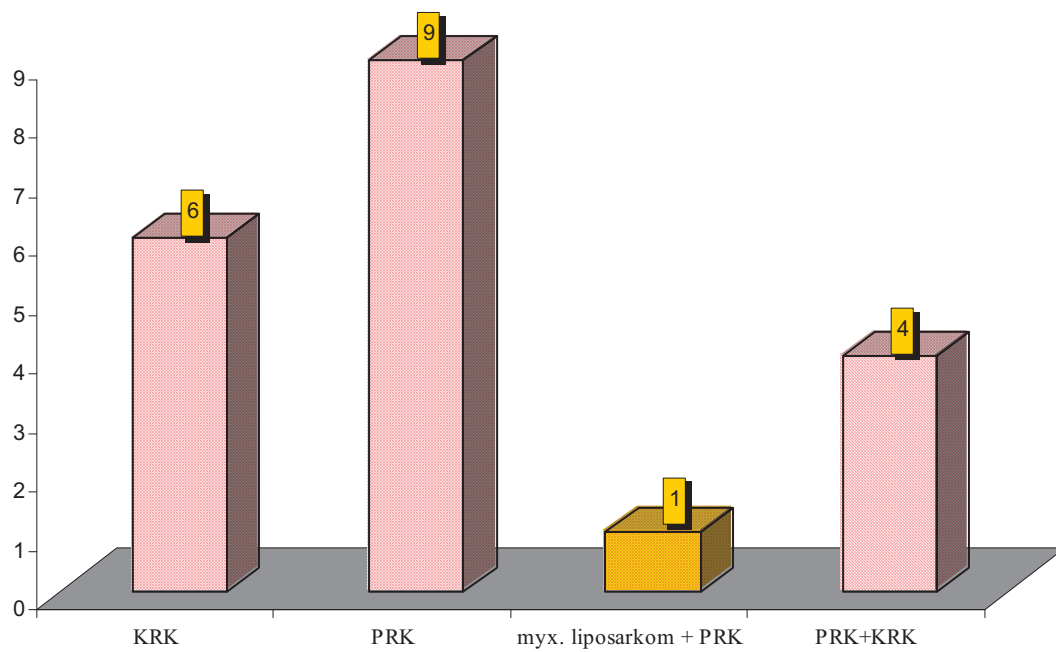
Tabulka 4:

U ESKD statisticky signifikantně převažoval papilární renální karcinom.

<b>Charakteristika</b>	<b>ESKD</b>	<b>Běžná populace</b>	<b>P value (Fischer)</b>
	(%)	(%)	
KRK	47,36	83,33	0,01276
PRK	68,42	49,04	0,00698

Graf 11:

### Histologické spektrum nádorů u ESKD





## 4. EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE

### 4.1. Úvod

Jak již bylo uvedeno v kapitole 1.2. a 2.4., reziduální nefrony u nemocných s CHRI jsou vystaveny působení řady růstových faktorů, které způsobují jejich hypertrofii a současně dochází k hyperperfuzi, urychlení filtrace všech látek a z toho vyplývající zvýšená syntéza ATP a vyšší koncentrace kyslíkových radikálů. Tyto proměnné vedou v konečném důsledku ke sklerotizaci glomerulu a vzniku cystických degenerativních změn proximálního tubulu. Zde můžeme nalézt atypické světlé buňky, které tvoří adenomy. Tato atypická hyperplazie se uvažuje za prekursor pro rozvoj maligního růstu. Stejně jako analogická sekvence adenom - karcinom u nádorů tlustého střeva. Klíčem jsou tedy početní a strukturální změny chromozomů buněk nefronu [56].

Cílem této studie je detekovat u pacientů s ESKD početní změny chromozomů 7, 17 a Y tubulárního epitelu, který zatím nevykazuje neoplastické změny. Tyto chromozomální aberace jsme vybrali vzhledem k absolutní převaze výskytu papilárního renálního karcinomu u ESKD, viz kapitola 2.2.3. Vybrané chromozomální změny jsou pro PRK a jeho morfologické varianty zcela typické a nezaměnitelné, viz kapitola 2.2.3., 2.2.4. Ke stanovení těchto změn jsme využili fluorescenční in situ hybridizaci (FISH). Metoda je založena na komplementárním párování vyšetřované DNA a fluorescenčně značené sondy (sonda - probe). Sonda může být genová (představující sekvenci vyšetřovaného genu), chromozomová neboli paintingová (sekvence celého chromozomu) nebo alfa-satelitní (obsahující centromerické či telomerické oblasti). Hybridizace vyšetřované DNA a sondy probíhá po předchozí denaturaci teplem či působením roztoků za určených podmínek, poté nenavázanou sondu odmyjeme a po podbarvení hodnotíme vzorek fluorescenčním mikroskopem. Parafinové řezy – tedy standardní „skladování“ vzorků tkání je třeba před FISH deparafinovat.

## 4.2. Metodika

### Deparafinizace tkáňového řezu

Velmi častým způsobem archivace tkání je zalití do parafinového bloku. Výhodou této prezervace je to, že takto uchovaná tkáň může být použita i po mnoha letech k dalšímu vyšetření. Zachování histologické struktury řezů tkání fixovaných formalínem a zalitých v parafínu umožňuje analyzovat nejen genetický status buněk, ale též topografickou distribuci abnormálních buněk a vztahy mezi morfológickými, imunofenotypovými charakteristikami buněk a genetickými změnami v nich. Základním předpokladem pro získání kvalitního FISH preparátu s nízkým endogenním pozadím a zřetelnými, dobře hodnotitelnými signály je příprava histologických řezů na sklech s pozitivně nabitým povrchem, který zvyšuje adhezi tkáně k podložce. V celém procesu deparafinizace se vyskytuje několik kritických bodů ovlivňujících konečný výsledek – fixace biologického materiálu, druh tkáně, tloušťka histologického řezu, proteolytické zpracování preparátu či redukce autofluorescence.

1. Parafinové řezy, připravené nejlépe na pozitivně nabitém skle, inkubujeme při 56° C přes noc (např. na vyhřívané plotýnce). Cílem tohoto kroku je dosáhnout pevné a rovnoměrné adheze tkáně na podložku.
2. Inkubujeme skla v xylenu při laboratorní teplotě po dobu třikrát pět minut.
3. Inkubujeme preparáty v 100 % etanolu při laboratorní teplotě po dobu dvakrát jedna minuta a dále v 95 % etanolu po dobu dvou minut a neionizované vodě po dobu pěti minut.

### Předpříprava preparátů (pretreatment)

Inkubujeme preparáty v Epitope Retrieval Solution po dobu 40 minut a teplotě 95° a dále po dobu 20 minut při laboratorní teplotě.

### Natrávení preparátů proteázou

Pro uvolnění DNA je třeba tkáňovou kulturu natrávit vhodnou proteázou. Správně připravený preparát obsahuje dobře natrávenou tkáň, buněčná jádra nejsou příliš rozrušena.

1. Preparát promyjeme neionizovanou vodou po dobu pěti minut.
2. Preparáty přelijeme roztokem Proteinase K Ready po dobu třikrát pět minut.
3. Promyjeme neionizovanou vodou dvakrát do doby dvou minut.

Fluorescenční in situ hybridizace (FISH) (vlastní zkouška)

Připravenou natrávenou tkáň dále dehydratujeme vzestupnou alkoholovou řadou (70 %, 85 % a 100 % etanol pokaždé dvě minuty) a denaturujeme zahřátím na teplotu 85°C po dobu pěti minut. Na takto připravený vzorek naneseeme roztok sondy CEP7, CEP17 (Vysis, Downers Grove, IL, USA) a SE X/Y (Kreatech, Amsterdam, Netherlands). Posledním krokem je odmytí nenavázané sondy a podbarvení jader tak, aby je bylo možno pozorovat ve fluorescenčním mikroskopu.

### 4.3. Výsledky:

Základní klinicko-patologická data jsou uvedena v tabulce 1. Jednalo se o 11 pacientů, kteří jsou hodnoceni v klinické části. Osm pacientů bylo hemodialyzováno a poté podstoupilo transplantaci, tři pacienti byli pouze dialyzováni. Průměrná délka dialýzy byla 2,5 roku (0,6 – 6 let). Funkčnost štěpu u transplantovaných nemocných byla zachována po dobu 2 – 9 let.

Renální tubuly vykazovaly tyto změny:

- atrofie – velká většina popsaných tubulů
- hyperplazie – tvořené velkými nediferencovanými epiteliálními buňkami, nebylo možné rozlišit proximální a distální tubulus
- dysplazie – dilatované nebo naopak svrštělé tubuly kryté pseudostratifikovanými eosinofilními buňkami s polymorfními jádry a nápadnými jadérky

Výsledky FISH jsou uvedené v tabulce 2. Byly spočteny fluorescenční signály z jader nenádorového tubulárního epitelu. Byly hodnoceny pouze nepřekrývající se signály z neporušených jader. Při centromérickém rozštěpení byl signál hodnocen jako jeden. Hladiny cut - off pro zisk a ztrátu signálu (chromozómu) byla nastavena třikrát směrodatnou odchylkou průměrného množství variant, které byly přítomny v kontrolních jádrech normálních buněk. Ty tvořily více než 10 % pro vyhodnocení zisku chromozómu 7 a 17 a více jak 20 % pro ztrátu chromozómu Y. Chromozomální aberace byly nalezené v hyperplasticky či dysplasticky změněných tubulech. Trizomie 7. chromozomu byla u 6 nemocných, trizomie chromozomu 17 u 8 nemocných. Obě zmíněné trizomie současně byly prokázány u 5 nemocných. Ztráta chromozomu Y byla u 2 nemocných.

#### **Shrnutí:**

Můžeme soudit, že trizomie chromozomu 7 a 17 patří mezi časně chromozomální aberace dysplastických tubulů. Ztráta chromozomu Y je nejspíše dalším stupněm procesu karcinogeneze papilárního renálního karcinomu u ESKD.

Tabulka 5: Klinicko-patologické znaky souboru

	pohlaví/věk	primární onemocnění	délka dialýzy	funkce štěpu	nefrektomie	tumor
1	Ž/67	GN	1 rok	2 roky	vlevo	KRK
2	M/46	DM	1 rok	0	bilaterální	mPA, 2 KRK
3	M/57	GN	8 měsíců	6 let	bilaterální	mPA, KRK
4	M/41	GN	2 roky	0	bilaterální	mPA, PRK
5	M/52	GN	1 rok	2 roky	vpravo	PA, PRK
6	M/49	FSGS	1 rok	4 roky	vlevo	PA, KRK
7	M/55	GN	4 roky	9 let	bilaterální	mPA, PRK, KRK
8	M/54	GN	6 let	8 let	vpravo	PA, KRK
9	M/59	GN	4 roky	0	vlevo	mPA, KRK
10	M/50	MP GN	3 roky	9 let	bilaterální	mPA
11	M/41	MP GN	4 roky	6 let	bilaterální	PRK, myxoidní liposarkom

GN=glomerulonephritis, DM=diabetes mellitus, FSGS=fokální glomerulosclerosis, MP GN=membranózně proliferativní glomerulonephritis, mPA=mnohočetný papilární adenom, KRK=světlobuněčný RK, PRK=papilární RK

Tabulka 6: Výsledky FISH

	Strana	Chromozóm 7		Chromozóm 17		Chromozóm Y	
		Počet jader	Aberace	Počet jader	Aberace	Počet jader	Aberace
1	levá	105	disomie	102	disomie	NA	XX
2	pravá	103	disomie	100	disomie	103	XY
	levá	100	disomie	105	disomie	NA	NA
3	pravá	100	disomie	101	25% trisomie	100	XY
	levá	100	disomie	111	26% trisomie	102	XY
4	pravá	100	32% trisomie	146	12% trisomie	100	XY
	levá	100	disomie	100	disomie	115	XY
5	pravá	56	disomie	52	38% trisomie	100	XY
6	levá	10	disomie	109	disomie	106	XY
7	pravá	101	32% trisomie	104	31% trisomie	100	XY
	levá	47	60% trisomie	55	16% trisomie	100	24% X0
8	pravá	63	45% trisomie	102	28% trisomie	100	XY
9	levá	20	disomie	31	disomie	5	XY
10	pravá	107	disomie	106	disomie	65	XY
	levá	100	disomie	52	disomie	106	XY
11	pravá	18	39% trisomie	101	4% trisomie	81	52% X0
	levá	47	40% trisomie	106	16% trisomie	102	XY

## 5. DISKUSE

Prezentujeme tedy histopatologické výsledky 14 nemocných ve skupině 184 pacientů, kteří byli transplantováni nebo dialyzováni pro chronické selhání ledvin. Podobný počet cystických změn ledvin zachytil *Gulanicar et al.* ve své prospektivní studii [53]. *Hughson et al.* hodnotili soubor 17 nefrektomií provedených u 15 pacientů. PRK tvořil 77,8 %, následoval KRK (11,1 %). Dva (11,1 %) neklasifikované solidně rostoucí nádory byly tvořeny velkými eosinofilními buňkami [56]. Stejný počet celkem 18 nádorů u 9 pacientů popsal *Chudek et al.* [80]. V jejich práci převažoval ChRK (27,8 %), druhý byl PRK (22,2 %). Univariátní analýza prokázala závislost vzniku RK na délce trvání dialyzačního léčení. Dále je přítomna jednoznačná převaha PRK nad ostatními typy RK. Stejnou závislost již prokázala řada autorů [52, 55, 64], bohužel nejsou zatím známy dostatečně velké soubory nemocných s ESKD, které by umožňovaly multivariátní analýzu a predikci nejsilnějších znaků u těchto nemocných. Neprokázali jsme souvislost se základní příčinou renálního onemocnění a vznikem RK. Vznik RK tedy souvisí se změnami vnitřního prostředí a patogenetickými změnami reziduálních nefronů, které byly již zmíněny v kapitole 1.2. a 2.4. Podobné závěry prezentovaly již předcházející práce [55, 60, 64]. Výše uvedené znaky se v současné době užívají pro charakteristiku RK u ESKD.

Sami jsme již publikovali skupinu 13 pacientů s chirurgicky řešeným tumorem v ESKD. Oboustranný tumor dle CT byl u 2 z nich (15,4 %). Celkem 6 podstoupilo oboustrannou nefrektomii (2 pro nález na CT, 1 pro nekorigovatelnou hypertenzi a 3 pro nález mnohočetného tumoru na kontralaterální ledvině). Mnohočetný tumor byl u 68,4 % , u 31,6 % solitární. Papilární RK byl u 68,4 %, světlobuněčný RK u 47,4 % a kombinace papilárního a světlobuněčného RK u 21,0 % [76]. V souboru této práce přibyl 1 případ nemocného s unilaterálním světlobuněčným renálním karcinomem. Dle našich výsledků se můžeme relativně často setkat s kombinací papilárního RK a světlobuněčného RK. V naší sestavě to bylo u 20 %. Literární údaje jsou ale nižší. Denton našel tuto kombinaci u 1 případu z 11 [55], Schwarz [59] také jen u jednoho, ale ve skupině 18 případů. Z výše uvedeného a i na základě vlastních výsledků uvedených výše lze shrnout, že mnohočetný tumor lze předpokládat asi u ¼ a oboustranně patrný na grafických vyšetřeních asi u 1/5 nemocných. Při histologickém vyšetření by však toto číslo výrazně stoupl a byl by patrně skoro ve všech případech, kde je nádor mnohočetný.

V současnosti provedené genetické studie ukazují, že genetický mechanismus vedoucí k rozvoji většiny PRK a KRK u ESKD může být odlišný od sporadického RK u ostatní populace. RK se může zřídka vyvinout u ESKD bez ARCD, ale poté je RK patrně obdobný jako u ostatní populace, jak bylo popsáno v kapitole 2.4. Cysty u ARCD vznikají v proximálních tubulech jako výsledek epiteliální hyperplazie, která často zahrnuje i proliferující atypické světlé buňky. Tato atypická hyperplazie je považována, jak bylo uvedeno výše, za prekursor pro rozvoj maligního růstu a mnoho RK se může vyvinout z papilární cystické hyperplazie. Stejně jako analogická sekvence adenom - karcinom u nádorů tlustého střeva. Můžeme soudit, že prokázané trizomie chromozómu 7 a 17 dysplastických tubulů patří mezi časně chromozomální aberace. Ztráta chromozómu Y je nejspíše dalším stupněm procesu karcinogeneze papilárního renálního karcinomu u ESKD.

Maligní potenciál RK u ESKD ve srovnání se sporadickým RK je stále předmětem diskuze. Dle některých autorů [55, 101] je RK při ESKD obvykle nižšího stádia a nižšího gradu, z čehož vyplývá nižší maligní potenciál. Jiní naopak zvažují, že tumory při ESKD mají vyšší riziko progresu tumoru než bez ESKD [102, 103]. Savaj et al. [58] popsali generalizaci u 12,5 % nádorů (1/8). Saton et al. [104] našli 38 případů (0,61 %) s RK a nádorově specifické 5-leté přežití bylo 88,9 % mezi 201 pacienty s ESKD. Maru et al. [103] srovnali klinicko-patologické rysy nádorů s či bez ESKD. Pětiletý interval bez rekurence byl signifikantně vyšší u pacientů bez ESKD než s ESKD. Tyto výsledky dokumentují vyšší riziko progresu u pacientů s ESKD. Proto je autory kladen důraz na časnou detekci tumorů pomocí sonografického či CT screeningu u pacientů s ESKD [103, 105]. Rozdílný názor mají Denton et al. [55]. Dle jejich zkušeností není nutné screening u dialyzovaných provádět kvůli prakticky indolentnímu chování incidentálně detekovaných RK u pacientů s ESKD a špatnému dlouhodobému přežívání u pacientů s ESKD.

U transplantovaných pacientů s imunosupresí je pravděpodobná vyšší agresivita RK a rychlejší progresu onemocnění [21, 100, 107]. Selhání imunitní surveillace díky imunosupresivnímu efektu urémie se může podílet na rozvoji a časté multifokalitě RK u ESKD [55]. Kvůli chronické imunosupresi mají transplantovaní jedinci potenciálně vyšší riziko generalizace onemocnění. Imunosupresiva mohou akcelarovat růst tumoru. Nepřímo supresí nádorové surveillace a v případě cyklosporinu A přímo indukci exprese TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta). I přes řečené se nezdá být incidence metastatického RK u transplantovaných vysoká. Ondruš et al. [105] našli RK pouze u dvou případů mezi 620 transplantovanými pacienty.



O taktice operační léčby nádorů nativních ledvin u ESKD v literatuře mnoho nenajdeme a musíme se řídit doporučeními platnými obecně pro nádory ledvin. U jasně prokázaných nádorů u jedinců v dobrém biologickém stavu je jednoznačně indikována radikální nefrektomie. Protože se jedná většinou o tumory kategorie T1 (tedy do 7 cm), tak je v současné době jednoznačnou volbou přístup laparoskopický. Záchovné výkony nemají u těchto onemocnění pochopitelně své místo. Vysoká incidence RK u ESKD, jejich multifokalita a oboustranný nález generují otázku, zda neindikovat u jednostranného postižení zároveň i druhostrannou nefrektomii. Jednoznačně je samozřejmě indikován oboustranný výkon při nálezu tumoru při grafických vyšetřeních na obou ledvinách. I při jednostranném multifokálním postižení je ale vysoce pravděpodobné, že při odstranění kontralaterální ledviny nalezneme i v této mnohočetné menší tumory. Zda však z tohoto bude pacient profitovat není zatím jasné, a proto není nefrektomie kontralaterální ledviny bez nálezu tumoru při zobrazovacích vyšetřeních indikována. Je-li indikována oboustranná nefrektomie, tak ji lze provést v jedné době či ji rozložit na dvě doby. Rozhodnutí závisí na celkovém stavu pacienta a průběhu výkonu.

Řešením nádoru štěpu ledviny je grafektomie transplantované ledviny s vysazením imunosupresivní léčby. V literatuře je popsáno několik případů laparoskopického odstranění štěpu [111]. Výkon však může být obtížný, díky pooperačním adhezím je obtížný přístup k cévním strukturám. Logicky je vyšší riziko komplikací a vynucené totální grafektomie [110]. Lze proto někdy možno raději užít perkutánní radiofrekvenční ablací [105, 108] či perkutánní kryoablaci [109].

## 6. ZÁVĚR:

- Nádory ledvin u ESKD přímo souvisí s délkou trvání dialyzačního léčení, častěji se vyskytují u mužů.
- Primární onemocnění, které vede k terminálnímu selhání ledvin nemá vliv na vznik renálního karcinomu.
- Nádory ledvin jsou u pacientů s ESKD výrazně častější než u zdravé populace a proto se domníváme, že je vhodný sonografický screening minimálně každé 2 roky.
- Dle vlastních zkušeností je sice CT v detekci malých tumorů výrazně přesnější, nicméně sonograficky nezachycené tumory budou patrně klinicky nevýznamné.
- Nádory jsou velmi často mnohočetné a oboustranné.
- Histologicky je nejčastějším typem papilární renální karcinom, druhým nejčastějším světlobuněčný RK. Jednotlivé typy nádorů se mohou vyskytovat společně. V literatuře recentně popsané další typy nádorů (“RK spojený s ARCD” a “světlobuněčný papilární RK“) jsme nezaznamenali.
- Trizomie chromozomu 7 a 17 patří mezi časné chromozomální aberace dysplastických tubulů při ESKD. Ztráta chromozomu Y je nejspíše dalším stupněm procesu karcinogeneze papilárního renálního karcinomu u ESKD. Tyto chromozomální aberace se vyskytují nezávisle na buněčném typu nádoru, a proto předpokládáme odlišnou etiopatogenezi těchto tumorů.
- Není jasné, zda transplantace ledviny snižuje nějak riziko rozvoje nádoru.
- Otázkou zůstává léčba. Zde uvádíme jen vlastní názory většinou nepodepřené medicínou založenou na důkazech (evidence based medicine - EBM). Na definitivní odpověď budou třeba randomizované prospektivní studie.
  - U jasně detekovaných tumorů (min. nad 2 cm) je vhodné chirurgické řešení.
  - U menších tumorů lze patrně pacienty sledovat bez rizika generalizace nádoru.
  - Otázkou je druhostranná nefrektomie při jednostranném postižení na grafických vyšetřeních. V preparátu většinou nalezneme též mnohočetné tumory, jedná se však většinou o nadbytečnou léčbu.
  - Domníváme se, že imunosuprese u transplantovaných může akcelarovat průběh onemocnění, takže zde doporučujeme indikovat nefrektomii časněji a zvážit i výkon oboustranný. Důkaz z EBM však pro toto tvrzení chybí.

## LITERATURA

1. Teplan V, Schück O, Nádvorníková H et al. Langzeitiges Verabreichen proteinarmer Diät mit Ketoanalogen essentieller Aminosäuren und metabolischer Zustand der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Zeitschrift für Urologie und Nephrologie 1990; 83: 89-6.
2. Teplan V, Schück O, Horáčková M et al. Effect of keto acid - amino acid supplement on the metabolism and renal elimination of branched-chain amino acids in patients with chronic renal insufficiency on a low-protein diet. Wiener KlinWschr 2000; 111(20): 876-81.
3. Toigo G, Aparicio M, Attman PO et al. Consensus report: Expert Working Group report on nutrition in adults patients with renal insufficiency (part 2 of 2) Clin Nutr, 2000; 19(4): 281-91.
4. Teplan V, Schück O, Knotek A et al. Long-term effects of low-protein diet supplemented with keto acids and erythropoetin on lipid metabolism and progression of renal failure: Czech Multicentre Study Klin Biochem Metab 2001; 9(30): 57-62.
5. Teplan V, Schück O, Poledne R, Mengerová O. The influence of erythropoetin, L-carnitine and ketoamino acids on lipid metabolism and renal function tests in predialysis. Renal Nutrition and Metabolism 1996; 9: 1-4.
6. Rutkowski B, Ciocalteu A, Djukanovic L et al. Evolution of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe: 7 years after political and economical liberation. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(4): 860-64.
7. Toigo G, Aparicio M, Attman PO et al. Konsensus report: Expert working group report on nutricion in adults with renal insuficienci. Clin Nutr 2000; 19(4): 281-91.
8. Davidson AJ, Cameron S. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, second edition. Oxford University Press 1998; 3:1250-2.
9. Malyszko J, Malyszko JS, Bachorzewska-Gajewska H. Cardiovascular risk in chronic renal disease and transplantation prevention and management. Expert opinion on pharmacotherapy 2005; 6(6): 929-43.
10. Česká transplantační společnost. [www.transplant.cz](http://www.transplant.cz).
11. Held PJ, Stannard DC, Carroll CE et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int 1996; 50: 550-6.
12. Opatrný K jr. Biokompatibilita dialyzačních membrán. Euroverlag 2000; Plzeň: 175
13. Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N et al. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patient. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 116-25.

14. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 566-70.
15. Gokal R, Khanna R, Krediet R. et al *Textbook of Peritoneal Dialysis, Second Edition* 2000; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London.
16. Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(6): Suppl 1: 98-129.
17. Cho YW, Terasami PI: Long-term kidney graft survival. *Clinical Transplants* 1998; 277-82.
18. Solez K, Axelsen RA, Benediksson H et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal transplant rejection: The Banff classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-22.
19. Vagwiwatana A, Gorrishantar S, Campbell PM et al. Peritubular capillary changes and C4d deposits are associated with transplant glomerulopathy but not IgA nephropathy. *Am J Transplant* 2004; 4: 124-9.
20. Mankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy *Engl J Med* 2003; 349: 2329-33.
21. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 90-1.
22. Stewart JH, Buccianti G, Agodoa L et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from United States, Europe, Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 197-207.
23. Mason RG, Donaldson D. Chinese herbal nephropathy and urothelial malignancy. *JR Soc Health* 2002; 122: 266-7.
24. Li MK, Choy DK, Yip SK. Renal cell carcinoma in patients with chronic renal failure. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 512-15.
25. Palestini M, Lucandri G, Sterpeti A et al. Cancer survival in patients receiving long-term hemodialysis. *Anticancer Res* 2002; 22: 1305-10.
26. Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol* 2002; 33: 121-6.
27. Sumura M, Yokogi H, Beppu M, Honda H. Diagnostic value of serum prostate-specific antigen in hemodialysis patients. *Int J Urol* 2003; 10: 247-50.
28. Malachi T, Zevin D, Gafter M et al. DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 385-9.

29. Nagy A, Wilhelm M, Kovacs G. Mutations of mtDNA in renal cell tumours arising in end-stage renal disease. *J Pathol* 2003; 199: 237-42.
30. Ou JH, Pan CC, Lin JS et al. Transitional cell carcinoma in dialysis patients. *Eur Urol* 2000; 37: 90-4.
31. Sulková S, Švára F. Dialyzační léčení a malignity. *Hemodialýza*. Maxdorf – Jessenius 2000; Praha, s. 460.
32. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, Cohen RJ. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int* 2006; 97(5): 946-9.
33. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith B et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol* 1997; 183: 131-3.
34. Storkel S, Eble JN, Adlakha K et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. I Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987-9.
35. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ et al. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): The basic cytological and histopathological elements and their use of diagnostics. *Pathol Res Pract* 1986;181: 125-43.
36. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H et al. Comparison of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 612-624.
37. Amin MB, Tamboli P. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 281-91.
38. Hes O, Hora M, Michal M. Nová klasifikace nádorů ledvin dle WHO 2004 – komentovaný přehled. *Urol Listy* 2004; 3: 40-44.
39. Green FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC cancer staging handbook*. New York: Springer 2002; 355-360.
40. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EAU Update Series* 2003;1: 215-19.
41. Ljungberg B, Hangury CD, Kuczyk MA et al. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma* European Association of Urology 2007.  
[http://www.uroweb.org/index.php?structure\\_id=109](http://www.uroweb.org/index.php?structure_id=109)
42. Sule N, Yakupoglu U, Shen SS et al. Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: a comprehensive study. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(4): 443-51.

43. Ferda J, Kreuzberg B, Hes O et al. Dvoufázová multidetektorová CT angiografie renálního karcinomu. *Čes Radiol* 2007; 61: 11-19.
44. Ferda J, Hora M, Hes O et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 295-301.
45. Ferda J, Hora M, Hes O et al. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. *Eur J Radiol* 2007; 63(2) 295-301.
46. Ferda J, Hora M, Hes O et al. Dvoufázová multidetektorová CT-angiografie nádorů ledvin. *Urol Listy* 2006; 4(2): 32-5.
47. Hora M, Klečka J, Ferda J et al. Role of biphasic CT or MR angiography before laparoscopic radical or partial nephrectomy for parenchymatous tumour. *J Endourol* 2005; 19(Aug) Suppl 1: A191.
48. Hora M, Ferda J, Kreuzberg B et al. Využití dvoufázové CT-angiografie při chirurgické léčbě nádorů. *Čes. Urol* 2005; 9(1): 14-19.
49. Hora M, Klečka J jr, Hes O et al. Miniinvazivní laparoskopická či retroperitoneoskopická radikální nefrektomie pro parenchymový tumor. *Rozhledy v Chirurgii* 2005; 84(5): 246-252.
50. Ferda J, Hora M, Hes O et al. Využití magnetické rezonance v zobrazení renálních karcinomů u nemocných s terminálním selháním. *Čes Radiol* 2006; 60(4): 196-202.
51. Ergün I, Keven K, Uruç I et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(3):697-700.
52. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidney: A hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. *J Clin Pathol* 1977; 30(9): 868-77.
53. Gulanicar AC, Daily PP, Kilambi NK et al. Prospektive pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cyst and renal cell carcinoma. *Transplantation* 1998; 66: 1669-72.
54. Doubled JD, Peralgi MN, Gatengo B et al. Renal cell carcinoma of native kidneys. Prospektive study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997; 158: 42-4.
55. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int* 2002; 61: 2201-2209.
56. Hughson MD, Hitler S, Dickman K. Renal cell carcinoma of end stage renal disease: An analysis of chromosome 3, 7 and 17 abnormalities by microsatellite amplification. *Mod Pathol* 1999; 12(3): 301-9.
57. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(4): 480-485.

58. Savaj S, Liakopoulos V, Chareeb S et al. Renal cell carcinoma in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2003; 25: 263-65.
59. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkem S et al. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(4): 750-56.
60. Boileau M, Foley R, Flechner S et al. Renal adenocarcinoma and end stage kidney disease. *J Urol* 1987; 138(3): 603-6.
61. Gronwald J, Baur A, Holtgreve-Grez H et al. Chromosomal abnormalities in renal cell neoplasms associated with acquired renal cystic disease. A series studies by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *J Pathol* 1999; 187(3): 308-12.
62. Fujimoto K, Anai S, Okajima E et al. Chromophobe renal cell carcinoma with acquired cystic disease of the kidney in a long term hemodialysis patient. *Int J Urol* 2003; 10: 99-102.
63. Shiga Y, Suzuki K, Tsutsumi M et al. Renal oncocytomasosis in a long-term hemodialysis patient treated by laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2002; 9: 646-649.
64. Ishikawa I, Kovacs G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic hemodialysis. *Histopathology* 1993; 22(2): 135-139.
65. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasm in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histological pattern distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 141-53.
66. Cossu-Rocca P, Eble JN et al. Acquired cystic disease-associated renal tumors: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2006; 19: 780–787.
67. Mancilla – Jimenez R, Stanley RJ, Blath R. Papillary renal cell carcinoma – a clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976; 38: 2469-80.
68. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma – a clinicopathological study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997; 10: 537-44.
69. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(10): 1298-1300.
70. Hes O, Brunelli M, Michal M et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10(3) 133-139.



71. Kunju LP, Wonjo K, Wolf JS et al. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and monoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. *Hum Pathol* 2008; 39: 96-101.
72. Lefèvre M, Couturier J et al. Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(12): 576-81.
73. Val-Bernal JF, Mayorga M, García-Arranz P et al. Mucin secretion in papillary (chromophil) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1037-8.
74. Val-Bernal JF, Mayorga M. Mucin secretion in papillary (chromophil) renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 1999; 195(1): 11-17.
75. Hes O, Hora M, Havlíček F et al. Papilární renální karcinom lemovaný neobvyklou fibrózní reakcí připomínající zánětlivý pseudotumor – kazuistika. *Čes-slov Patol* 2004; 40(3): 112-16.
76. Hora M, Üрге T, Hes O et al. Tumour in end-stage kidney. *Urology* 2006; Suppl 5A: 229.
77. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumours. *J Urol* 1997; 157: 1852-3.
78. Corica FA, Iczkowski KA, Cheng L et al. Cystic renal cell carcinoma is cured by resection: A study of 24 cases with long-term followup. *J Urol* 1999; 161(2): 408-11.
79. Nassin A, Jollimore J, Gupra R et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma : A series of 12 cases and review a literature. *Urology* 2002; 60(3): 421-7.
79. Linder V, Lang H, Jacqmin D. Pathology and genetics in renal cell cancer. *EAU Update Series* 2003; 1: 197-208.
80. Chudek J, Herbers J, Wilhelm M, et al. The genetics of renal tumors in end stage renal failure differs from those occurring in the general population. *J Am Soc Nephrol* 1997; 3: 1045-1051.
81. Fujimoto K, Anai S, Okajima E et al. Chromophobe cell renal carcinoma with acquired cystic disease of the kidney in a long-term hemodialysis patient. *Int J Urol* 2003; 10: 99–102.
82. Macek P, Veselský Z, Navrátil P. Chromofóbní karcinom nativních ledvin u pacientů po transplantaci kadaverózní ledviny. *Klin. Okol* 2000; 13(6): 191-3.
83. Skinner FB, Jones EC. Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. A comparison of colloidal iron staining and elektron mickoskopy. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(6): 796-803.



84. Michal M, Hes O, Mukenšnabl P. Nádory ledvin dospělého věku, Euroverlag 2000; 10–12, 54–79, 98–112.
85. Michal M, Hes O, Švec A et al. Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: a unique variant of renal cell carcinoma. *Ann Dian Pathol* 1998; 2: 149-53.
86. Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A et al. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Gen Cancer* 1991; 3: 249-55.
87. Corless CL, Aburatani H, Fletcher JA et al. Papillary renal cell carcinoma: quantitation of chromosomes 7 and 17 by FISH, analysis of chromosome 3p for LOH, and DNA ploidy. *Diagn Mol Pathol* 1996; 5(1): 53-64.
88. Palmedo G, Fischer J, Kovacs G. Fluorescent microsatellite analysis reveals duplication of specific chromosomal regions in papillary renal cell tumors. *Lab Invest* 1997; 77(6): 633-8.
89. Lager DJ, Huston BJ, Zimmermann TG et al. Papillary renal tumors – morphologic cytochemical and genotypic features. *Cancer* 1995; 76: 429-34.
90. Moch H, Presti JC jr, Sauter G et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56(1): 27-30.
91. Latif F, Tory K, Gnarra J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260(5112): 1317-1320.
92. Schraml P, Struckmann K, Hatz F et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal carcinoma. *J Pathol* 2002; 196(2): 186-93.
93. Morrissey C, Martinez A, Zatyka M et al. Epigenetic inactivation of the RASSF1A 3p21.3 tumor suppressor gene in both clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61(19): 7277-81.
94. Lott ST, Lovell M, Naylor SL et al. Physical and functional mapping of a tumor suppressor locus for renal cell carcinoma within chromosome 3p12. *Cancer Res* 1998; 58(16): 3533-37.
95. Audebert M, Chevillard S, Levalois C et al. Alterations of the DNA repair gene OGG1 in human clear cell carcinomas of the kidney. *Cancer Res* 2000; 60(17): 4740-44.
96. Wang L, Darling J, Zhang JS et al. Loss of expression of the DRR 1 gene at chromosomal segment 3p21.1 in renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27(1): 1-10.

97. Engel JD, Kundu SD, Yang T et al. Transforming growth factor-beta type II receptor confers tumor suppressor activity in murine renal carcinoma (Renca) cells. *Urology* 1999; 54(1): 164-70.
98. Kovacs G, Frisch S. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49(3): 651-9.
99. Schullerus D, Herbers J, Chudek J et al. Loss of heterozygosity at chromosomes 8p, 9p, and 14q is associated with stage and grade of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol* 1997; 183(2): 151-5.
100. Wu SQ, Hafez GR, Xing W et al. The correlation between the loss of chromosome 14q with histologic tumor grade, pathologic stage, and outcome of patients with nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 77(6): 1154-60.
101. Oya M, Mikami S, Mizuno R et al. Activation in acquired cystic kidney disease and renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;174: 724-30.
102. Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y et al. Renal cell carcinoma in dialysis patients. *Urol Int* 1994; 53(2): 79-81.
103. Maru M, Iwamura M, Ishii J et al. The clinicopathological characteristics in renal cell carcinoma with end-stage renal disease. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2003; 94(3): 434-8.
104. Saton S, Tsuchiya N, Habuchi T et al. Renal cell and transitional cell carcinoma in a Japanese population undergoing maintenance dialysis. *J Urol* 2005; 174: 1749-53.
105. Ondruš D, Pribylincová V, Breza J et al. The incidence of tumours in renal transplant recipients with long-term immunosuppressive therapy. *Int Urol Nephrol* 1999; 31(4): 417-22.
106. Pope JC, Koch MO, Bluth RF. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: a comparison of clinical significance in patients receiving hemodialysis and those with renal transplant. *Urology* 1994; 44(4): 497-501.
107. Truong LD, Choi YJ, Shen SS et al. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal disease: pathogenetic and molecular links. *Adv Anat Pathol* 2003; 10(3): 135-59.
108. Charboneau JW, O'Loughlin MT, Milliner DS et al. Sonographically guided percutaneous radio frequency ablation of a renal cell carcinoma in a transplanted kidney. *J Ultrasound Med* 2002; 21(11): 1299-1302.
109. Shingleton WB, Sewell PE. Percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma in a transplanted kidney. *BJU Int* 2002; 90(1): 137-8.

110. Aron M, Hegarty J, Remer E et al. Percutaneous radiofrequency ablation of tumor in transplanted kidney. *Urology*; 2007; 69: 778, e5-7.
111. Branco AW, Filho AJ, Kondo W et al. A laparoscopic approach to allograft nephrectomy and bilateral native nephrectomy: a case report. *Transplant. Proc* 2005; 37(5): 2028-31.