

**Univerzita Karlova**  
**Lékařská fakulta v Plzni**

**Doktorský studijní program**  
**Studijní obor: chirurgie**

**Chromofobní renální karcinom**  
**Chromophobe renal cell carcinoma**

**Disertační práce**

**Školitel: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA**

**Plzeň 2022**

**MUDr. Jiří Kolář**

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, 8. 11. 2022

MUDr. Jiří Kolář

Podpis: .....

### **Poděkování:**

Prof. MUDr. Milanovi Horovi, Ph.D., MBA, za podnět ke studiu, cenné rady a trpělivé a odborné vedení.

Prof. MUDr. Ondřeji Hesovi, Ph.D., za provedení problematikou tématu disertační práce, motivaci a jeho pozitivní energii.

Kolektivu Urologické kliniky, pracovníkům Šiklova ústavu patologie, Kliniky zobrazovacích metod a Ústavu lékařské genetiky, vše LF UK a FN Plzeň, za příkladnou mezioborovou spolupráci.

Zvláštní poděkování patří mé rodině a nejbližším, jmenovitě především Andrésovi a Evě, za podporu a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia.

## Abstrakt

**Úvod:** Chromofobní renální karcinom (chRCC, chromophobe renal cell carcinoma) je po karcinomu světlobuněčném a papilárním třetím nejčastějším zhoubným nádorem ledviny. Jedná se o relativně indolentní typ nádoru s asi 5% rizikem progresu a metastazování po chirurgické léčbě. Predikování biologického chování chRCC na základě jeho histologických znaků zatím nepřineslo jednoznačné závěry, což souvisí i s absencí validovaného gradingového systému pro tento typ nádoru ledviny. V minulosti bylo navrženo několik gradingových schémat specifických pro chRCC, k běžnému užívání v klinické praxi zatím u žádného z nich nedošlo. Je známo, že chRCC se nejčastěji vyskytuje ve dvou histologických variantách – klasické a eozinofilní. Jeho morfologické spektrum je ale mnohem širší. Popsány byly adenomatoidní mikrocystický pigmentovaný chRCC, multicystický chRCC, chRCC s neuroendokrinní diferenciací, chRCC s papilární proliferací, onkocytický chRCC a small cell-like chRCC. Bylo již prokázáno, že obě základní varianty (klasická a eozinofilní) nemají na prognózu chRCC vliv. Předpokládá se, že vliv nemají ani vzácnější histologické subtypy, nicméně zatím chybí data, která by tuto hypotézu potvrdila.

**Materiál a metody:** V této práci byl posuzován vliv histologické rozmanitosti chRCC (klasický/eozinofilní versus vzácné subtypy) na výsledek přežití v rámci multiinstitucionální mezinárodní studie (14 institucí z 10 různých zemí). Studovaná skupina zahrnovala 89 případů vzácných subtypů, kontrolní skupina pak 70 případů (klasická a eozinofilní varianta), které byly srovnatelné věkem a velikostí tumoru se skupinou studovanou. Většina variantních histologických typů byla tvořena adenomatoidním mikrocystickým pigmentovaným chRCC (66/89, 74,2 %), následovala skupina multicystických chRCC (10/89, 11,2 %) a papilárních chRCC (9/89, 10,1 %). V kontrolní skupině bylo 62 klasických (88,6 %) a 8 eozinofilních (11,4 %) chRCC.

**Výsledky:** Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi studovanou a kontrolní skupinou ve věku diagnózy, pohlaví, velikosti tumoru, přítomnosti nádorové nekrózy, přítomnosti sarkomatoidní diferenciace a ve výskytu nepříznivých výsledků (recidiva onemocnění, rozvoj metastáz nebo úmrtí v důsledku chRCC). Mezi oběma skupinami nebyly prokázány statisticky signifikantní rozdíly v klinických výsledcích při rozdělení dle velikosti nádoru, přítomnosti nádorové nekrózy a sarkomatoidní diferenciace.

**Závěr:** Výsledky této práce podpořily závěry předchozích studií v tom, že přítomnost sarkomatoidní diferenciace a/nebo nádorové nekrózy je signifikantně asociovaná se špatnou prognózou u klasické/eozinofilní varianty chRCC a stejný výsledek byl zaznamenán i u skupiny chRCC s variantními histologickými znaky. Závěrem tak lze konstatovat, že vzácné histomorfologické varianty chRCC nemají při absenci agresivních znaků vliv na jeho klinické chování.

## Abstract

**Introduction:** Chromophobe renal cell carcinoma (chRCC) is the third most common subtype of RCC after clear cell RCC and papillary RCC. It is a relatively indolent subtype of RCC with approximately 5% risk of progression and development of metastases after surgical treatment. Predicting the clinical behaviour of chRCC by histologic features has so far proven to be challenging which is related to the lack of a validated grading system for this type of renal cancer. Historically, several grading schemes were proposed specifically for chRCC. However, none of them has proven useful in clinical practice. Two main histological subtypes of chRCC are known, namely classic and eosinophilic. Moreover, several aberrant histologic subtypes have been described, including adenomatoid microcystic pigmented, multicystic, neuroendocrine, papillary, oncocytic and small cell-like. It has been previously reported that both main subtypes of chRCC (classic and eosinophilic) have no differences in their prognosis. It is hypothesized that also these rare histological subtypes are not associated with differences in clinical outcomes. Nevertheless, this hypothesis has never been tested or confirmed by clinical data.

**Materials and methods:** The aim of this thesis was to assess the impact of histologic diversity in chRCC (classic/eosinophilic versus rare subtypes) on survival outcome. This was realised in an international multi-institutional matched case control study including 14 institutions from 10 countries. The study group included 89 cases of rare subtypes of chRCC. The control group consisted of 70 cases of chRCC with classic and/or eosinophilic features, age- and tumor size-matched. Most of rare subtypes were adenomatoid cystic pigmented chRCC (66/89, 74,2%), followed by multicystic chRCC (10/89, 11,2%), and papillary chRCC (9/89, 10,1 %). In the control group, there were 62 (88,6%) classic and 8 (11,4%) eosinophilic chRCC.

**Results:** There were no statistically significant differences between the study and control group for age at diagnosis, gender distribution, tumor size, presence of tumor necrosis, presence of sarcomatoid differentiation, and adverse outcomes (disease recurrence, development of distant metastases or death due to chRCC). No statistically significant differences were found in clinical outcome between the two groups, stratified by tumor size, necrosis, and sarcomatoid differentiation.

**Conclusion:** The results of this work corroborated observations from previous studies that both sarcomatoid differentiation and tumor necrosis were significantly associated with poor clinical outcome in classic/eosinophilic chRCC, and this was proven to be true for chRCC with rare histologic subtypes as well. In conclusion, rare histologic patterns in chRCC without other aggressive features play no role in determining the clinical behaviour of the tumor.

## Seznam použitých zkratk

<b>2SC</b>	Imunohistochemická protilátka detekující S-(2-sukcino)-cystein
<b>AD</b>	Autozomálně dominantní
<b>ALK</b>	Anaplastická lymfomová kináza
<b>AML</b>	Angiomyolipom
<b>ASPSCR1</b>	Alveolar Soft Part Sarcoma Chromosome Region, candidate 1
<b>ASR</b>	Věkově standardizovaná incidence/mortalita (Age Standardized Rate)
<b>ATP</b>	Adenosintrifosfát
<b>BAP</b>	BRCA-asociovaný protein
<b>BHD</b>	Syndrom Birt-Hogg-Dubé
<b>BRCA</b>	Gen rakoviny prsu (BR <sub>e</sub> ast CAncer)
<b>CAIX</b>	Imunohistochemická protilátka detekující anhydrázu kyseliny uhličitě
<b>CCRCC</b>	Světlobuněčný renální karcinom (Clear Cell RCC)
<b>CD117</b>	Imunohistochemická protilátka detekující extracelulární část transmembránového tyrozinkinázového receptoru c-Kit (Cluster of Differentiation 117)
<b>CDC73</b>	Cell Division Cycle 73
<b>CEUS</b>	Kontrastní ultrasonografie (Contrast-Enhanced UltraSound)
<b>CK7</b>	Imunohistochemická protilátka detekující protein cytokeratinu 7
<b>CK20</b>	Imunohistochemická protilátka detekující protein cytokeratinu 20
<b>CSS</b>	Nádorově specifické přežití (Cancer Specific Survival)
<b>CYCLOPS</b>	Copy-number alterations Yielding Cancer Liabilities Owing to Partial losS genes
<b>CT</b>	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
<b>DNA</b>	Deoxyribonukleová kyselina
<b>ELOC</b>	Elongin C
<b>EMA</b>	Epiteliální membránový antigen
<b>ESCRCC</b>	Eozinofilní solidní a cystický renální karcinom
<b>EVT</b>	Eozinofilní vakuolizovaný tumor
<b>FDA</b>	Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
<b>FFPE</b>	Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded

<b>FH</b>	Fumaráthydratáza
<b>FHRCC</b>	Fumaráthydratáza deficientní renální karcinom
<b>FISH</b>	Fluorescenční in situ hybridizace
<b>FLCN</b>	Folikulin
<b>FOX11</b>	Forkhead box I1 protein
<b>GGT1</b>	Gama-glutamyl transferáza 1
<b>HE</b>	Barvení hematoxylin-eozin
<b>HIF</b>	Faktor indukovaný hypoxií
<b>HLRCC</b>	Karcinom ledviny asociovaný se syndromem hereditární leiomyomatózy
<b>HOCT</b>	Hybridní onkocytický tumor
<b>CHRCC</b>	Chromofobní renální karcinom (Chromophobe RCC)
<b>IHC</b>	Imunohistochemie
<b>IMDC</b>	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
<b>ISUP</b>	Mezinárodní společnost urogenitální patologie (The International Society of Urological Pathology)
<b>LOH3p</b>	Ztráta heterozygoty (Loss Of Heterozygosity) na krátkém raménku 3. chromozomu
<b>LOT</b>	Low-grade onkocytický tumor
<b>MEST</b>	Smíšený epitelální a stromální tumor ledviny
<b>MITF</b>	Transkripční faktor asociovaný s mikroftalmií
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>MRI</b>	Magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
<b>MTOR</b>	Savčí cíl rapamycinu (Mammalian Target Of Rapamycin)
<b>NGS</b>	Sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing)
<b>NOS</b>	Blíže neurčeno (Not Otherwise Specified)
<b>OS</b>	Celkové přežití (Overall Survival)
<b>PD-1</b>	Membránový protein programované buněčné smrti 1 (Programmed cell Death protein 1)
<b>PD-L1</b>	Ligand membránového proteinu programované buněčné smrti 1 (Programmed cell Death Ligand 1)
<b>PECOM</b>	Nádor z perivaskulárních epiteloidních buněk (Perivascular Epithelioid Cell tumor)
<b>PFS</b>	Přežití bez progrese (Progression Free Survival)

<b>PGD</b>	Preimplantační genetická diagnostika (Preimplantation Genetic Diagnosis)
<b>PRCC</b>	Papilární renální karcinom (Papillary RCC)
<b>PTEN</b>	Fosfatáza a homolog tenzinu (Phosphatase and TENsin homolog)
<b>RFS</b>	Přežití bez recidivy onemocnění (Recurrence Free Survival)
<b>RHCG</b>	Rh family C glykoprotein
<b>RCC</b>	Renální karcinom (Renal Cell Carcinoma)
<b>SDH</b>	Sukcinátdehydrogenáza
<b>SPECT</b>	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single-Photon Emission Computed Tomography)
<b>TFE3</b>	Transkripční faktor TFE3
<b>TFEB</b>	Transkripční faktor TFEB
<b>TNM</b>	Tumor Node Metastasis
<b>TSC</b>	Komplex tuberózní sklerózy (Tuberous Sclerosis Complex)
<b>USG</b>	Ultrasonografie
<b>VEGF</b>	Vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
<b>VHL</b>	Von Hippel-Lindau syndrom
<b>WHO</b>	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)



## Obsah

1.	Úvod do problematiky nádorů ledvin .....	11
1.1	Epidemiologie a etiologie nádorů ledvin.....	11
1.2	Histopatologická klasifikace nádorů ledvin s důrazem na změny ve WHO klasifikaci 2022.....	17
1.2.1	Změny ve skupině papilárních renálních karcinomů .....	21
1.2.2	Ostatní onkocytické tumory.....	23
1.2.3	Světlobuněčný papilární renální tumor .....	24
1.2.4	Eozinofilní solidní a cystický renální karcinom .....	24
1.2.5	Molekulárně definované renální karcinomy.....	25
1.3	Hereditární renální nádorové syndromy .....	28
1.4	Staging nádorů ledvin.....	35
1.5	Grading nádorů ledvin.....	36
1.6	Prognostické faktory nádorů ledvin .....	36
2.	Chromofobní renální karcinom .....	40
2.1	Epidemiologie, etiologie a patogeneze chRCC .....	40
2.1.1	Birt-Hogg-Dubé syndrom.....	43
2.1.2	Cowdenův syndrom.....	44
2.1.3	Komplex tuberózní sklerózy.....	44
2.2	Histopatologie a diferenciální diagnostika chRCC.....	47
2.3	Grading a prognostické faktory chRCC .....	51
2.4	Zobrazovací metody v diagnostice chRCC .....	53
2.5	Léčba chRCC .....	58
2.6	Chromofobní renální karcinom na Urologické klinice FN Plzeň .....	60
3.	Výzkumná část disertační práce .....	62
3.1	Cíl práce.....	62
3.2	Materiál a metody .....	62
3.3	Výsledky.....	63
3.4	Diskuse .....	67
3.5	Závěr.....	75

4.	Seznam použité literatury.....	76
5.	Seznam obrázků.....	96
6.	Seznam tabulek.....	100
7.	Publikace .....	101
7.1	Seznam publikací autora se vztahem k tématu disertační práce .....	101
7.2	Seznam publikací autora bez vztahu k tématu disertační práce.....	101
7.3	Publikovaná abstrakta a prezentace na vědeckých konferencích .....	102

# 1. Úvod do problematiky nádorů ledvin

## 1.1 Epidemiologie a etiologie nádorů ledvin

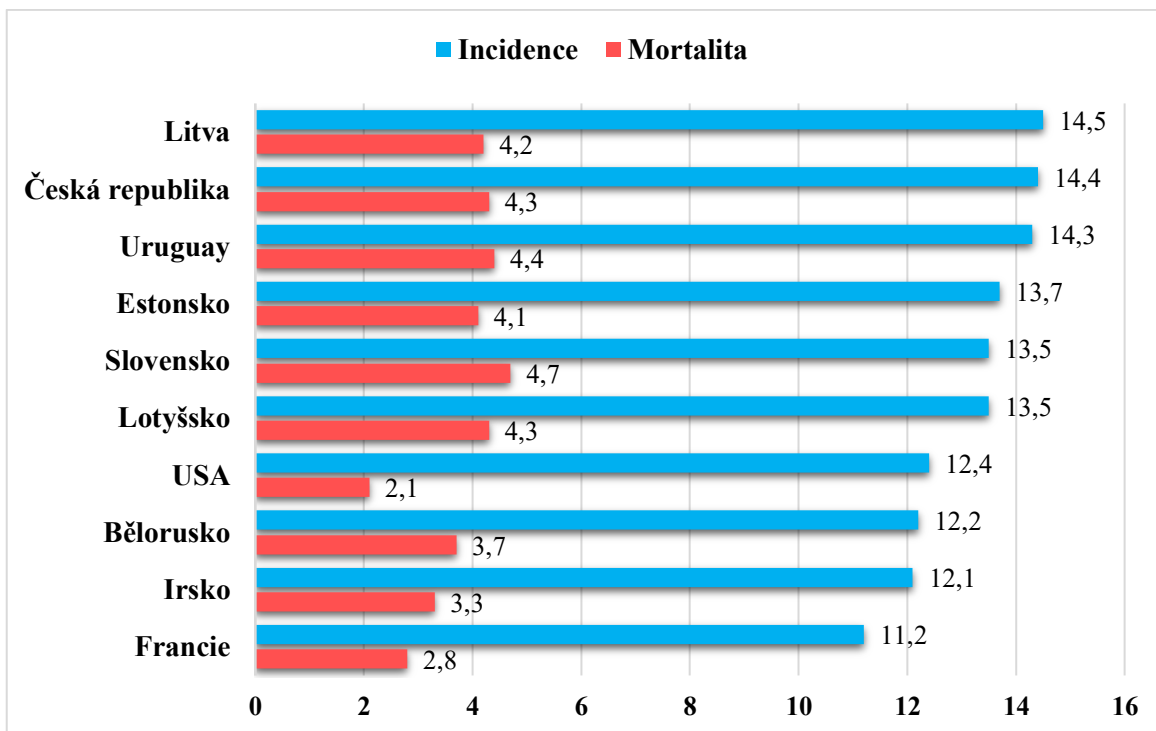
Renální karcinom (RCC, renal cell carcinoma) celosvětově představuje 2-3 % všech zhoubných nádorů a je zodpovědný za 2 % úmrtí spojených s nádorovým onemocněním (1). V roce 2020 bylo diagnostikováno přibližně 430 tisíc nových případů nádorů ledvin a téměř 180 tisíc lidí na tuto diagnózu zemřelo (2).

Na setrvalý celkový nárůst incidence RCC, patrný zejména v posledních několika dekádách, má vliv několik faktorů. Roli hraje celkové stárnutí populace, nezdravý způsob života, ale také zvýšený záchyt incidentálních lézí ledvin na zobrazovacích vyšetřeních břicha prováděných například v rámci diagnostiky nespecifických muskuloskeletálních nebo gastrointestinálních potíží.

V České republice je incidence RCC dlouhodobě jedna z nejvyšších na světě. V roce 2020 u nás bylo nově diagnostikováno celkem 3314 případů a zemřelo 1150 nemocných (2). Prevalence zhoubného nádoru ledviny v ČR proto setrvale roste, dle dat Národního onkologického registru u nás žilo ke dni 31.12.2018 celkem 27 067 osob s tímto onemocněním (3).

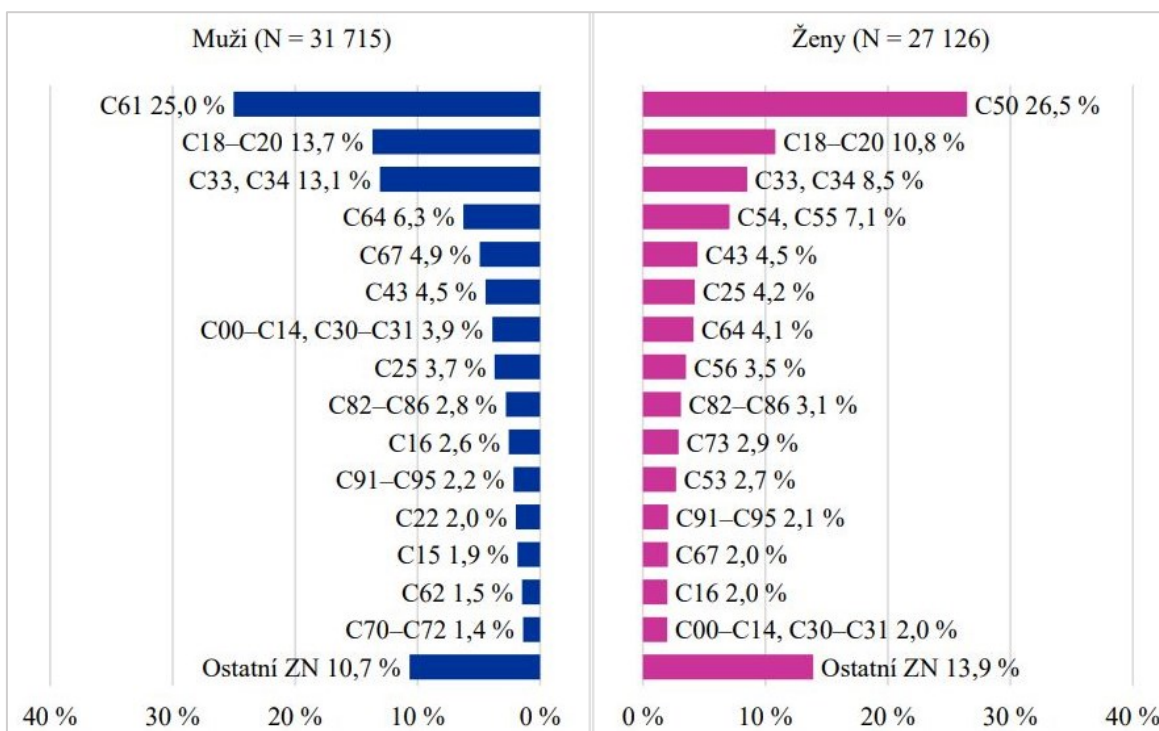
Přežití je úzce spojeno se stadiem onemocnění v době diagnózy. Ačkoliv většina RCC je diagnostikována jako léze lokalizovaná, poměrně vysoké číslo nemocných – až 17 % – je stále diagnostikováno až ve stadiu generalizovaného onemocnění, u kterého je 5leté přežití pouze kolem 12 % (1).

Riziko vzniku RCC roste s věkem. Medián věku stanovení diagnózy RCC je 64 let, téměř o dvě a půl dekády nižší je u nádorů ledvin spojených s hereditárním syndromem (4). Z hlediska pohlaví převažuje výskyt u mužů v poměru 1,5:1 (5). Mezi prokázané rizikové faktory vzniku RCC se řadí obezita, kouření a vysoký krevní tlak (6, 7). Přes 40 % pacientů s nádorem ledviny má nadváhu nebo obezitu a více než polovina z nich jsou aktivní nebo bývali kuřáci (8). Přesné mechanismy, kterými obezita zvyšuje riziko renální kancerogeneze, nejsou známy. Vliv se přisuzuje chronickému zánětu v tukové tkáni a narušení imunitní odpovědi, které mohou vést k iniciaci maligního zvratu (9). Mezi potenciálními rizikovými faktory je zmiňován například diabetes mellitus nebo expozice trichlorethylenu (10, 11). Asi stokrát větší riziko vzniku RCC oproti zdravé populaci mají nemocní v dlouhodobém hemodialyzačním programu (12). U akutního selhání ledvin byla zase popsána souvislost se zvýšeným rizikem vzniku papilárního renálního adenomu i karcinomu (13).



**Obrázek 1** - Věkově standardizovaná incidence a mortalita nádorů ledvin (celosvětově) v roce 2020.

Zdroj dat: GLOBOCAN 2020 (2)

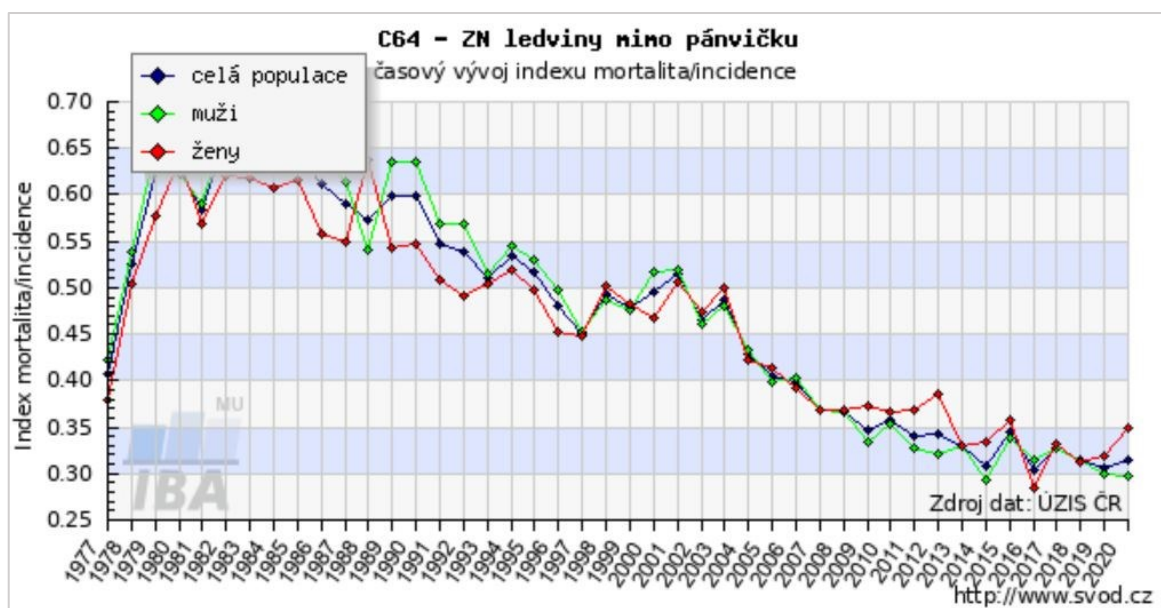


**Obrázek 2** - Struktura hlášených novotvarů v České republice za rok 2018 (C64 – zhoubný novotvar ledviny).

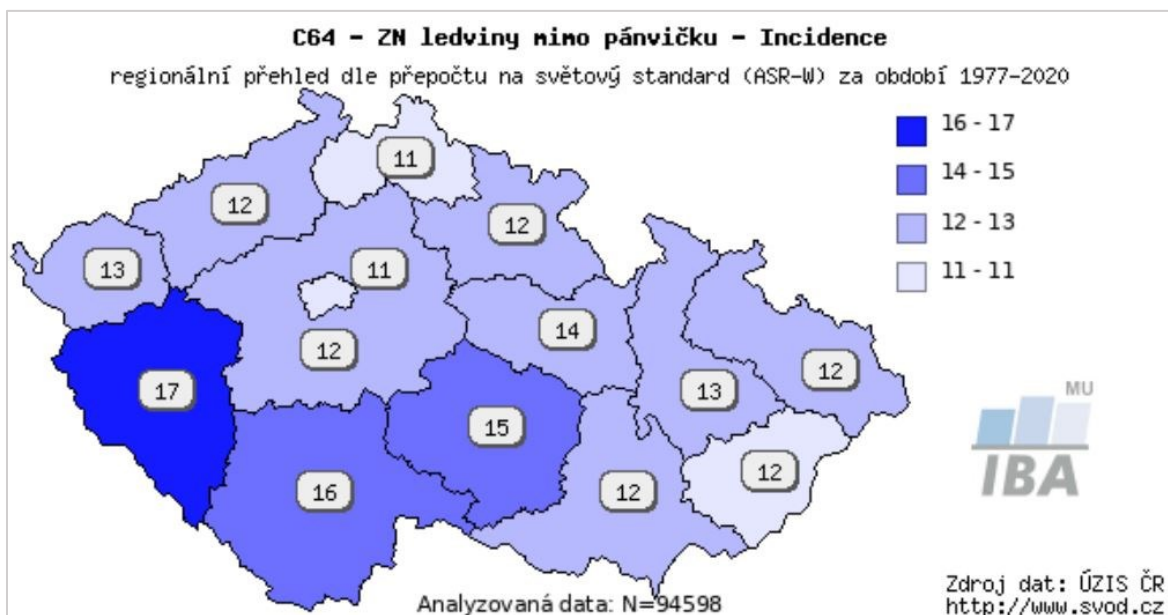
Zdroj dat: Národní zdravotnický informační systém



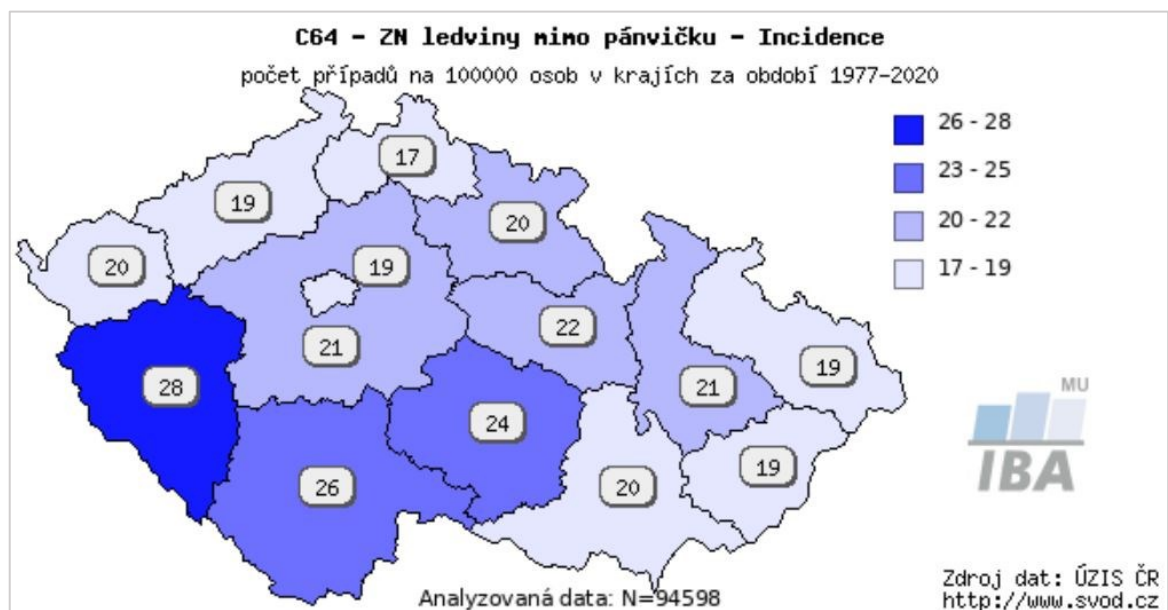
**Obrázek 3** - Vývoj věkově standardizované incidence a mortality nádorů ledvin v České republice (3).



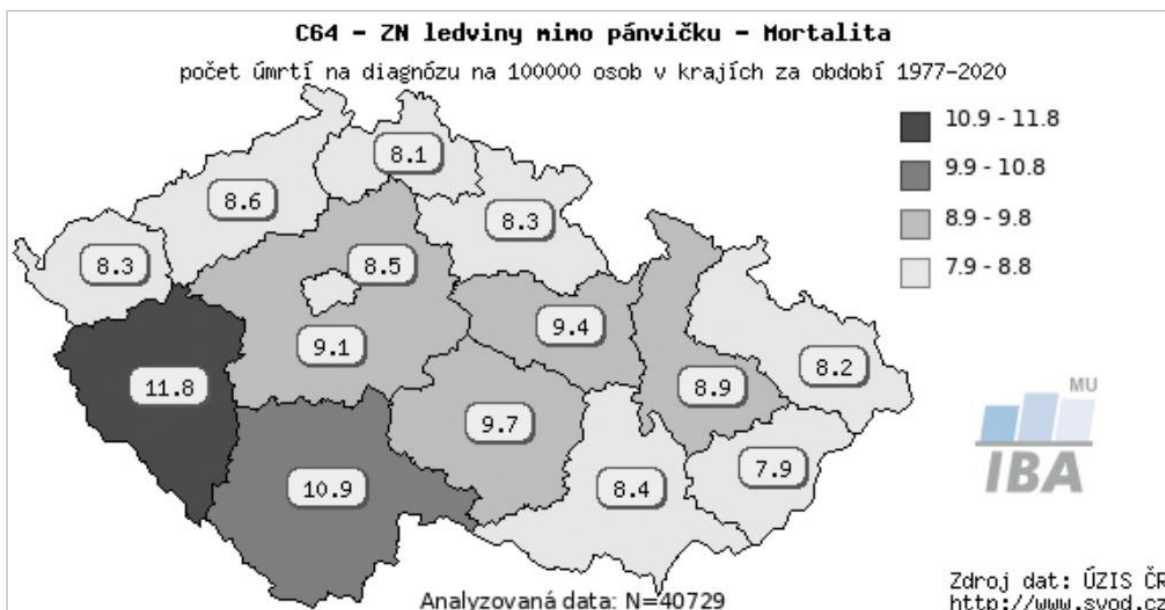
**Obrázek 4** - Časový vývoj indexu mortalita/incidence u nádorů ledvin v České republice (3).



**Obrázek 5** - Věkově standardizovaná incidence nádorů ledvin – regionální přehled v rámci České republiky (3).



**Obrázek 6** - Hrubá incidence nádorů ledvin – regionální přehled v rámci České republiky (3).

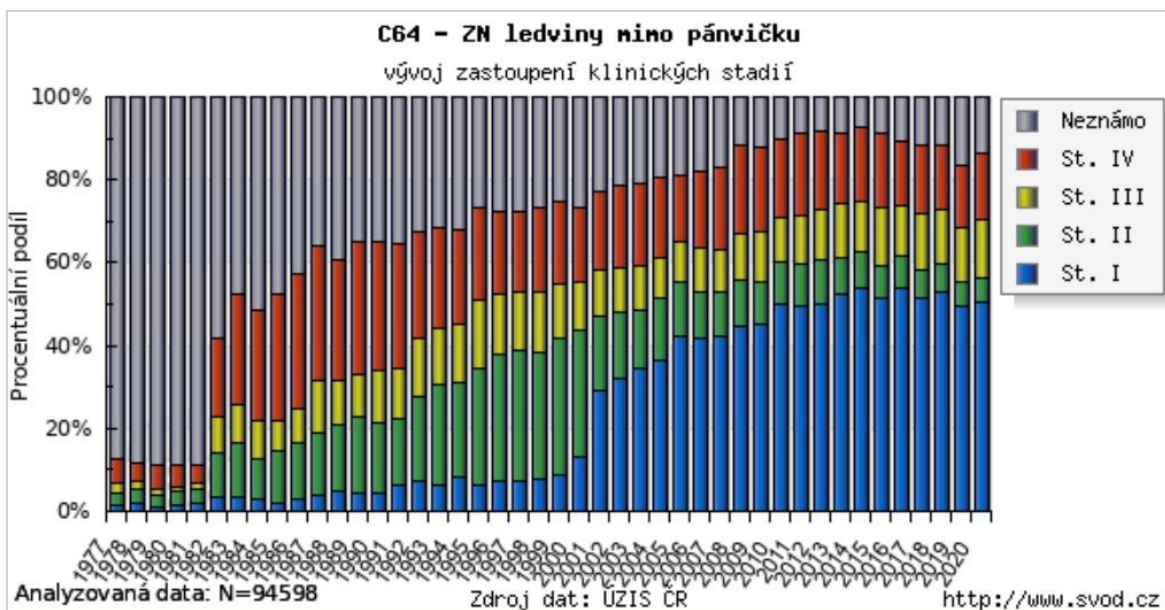


**Obrázek 7** - Hrubá mortalita nádorů ledviny – regionální přehled v rámci České republiky (3).



**Obrázek 8** - Věková struktura pacientů s nádorem ledviny – procentuální zastoupení věkových skupin mezi pacienty, respektive zemřelými na nádor ledviny (3).





**Obrázek 9** - Časový vývoj procentuálních zastoupení klinických stadií nádorů ledvin v České republice. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace v době stanovení diagnózy pacienta. Zobrazené údaje jsou ovlivněny způsobem registrace nádorů a postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace nádorů ledvin (3).



## 1.2 Histopatologická klasifikace nádorů ledvin s důrazem na změny ve WHO klasifikaci 2022

Nádory ledvin představují heterogenní skupinu, která je tvořena širokým spektrem histopatologických jednotek. Variabilitu – histopatologickou i genetickou – lze často pozorovat i v rámci jednoho konkrétního nádoru (tzv. intratumorální heterogenita) (14). Klasifikace nádorů ledvin je proto komplikovaná a neustále se dynamicky vyvíjí. V roce 1952 byly renální karcinomy rozděleny na 2 varianty (světlobuněčnou a granulární) v závislosti na jejich cytoplazmatickém barvení (15). V následujících letech docházelo k expanzi klinického spektra RCC v důsledku objevování nových jednotek a upřesňování již existujících kategorií. Snahy klasifikovat RCC byly tradičně založeny na definování podtypů podle převládajících cytoplazmatických (světlobuněčný RCC, chromofobní RCC) nebo architektonických rysů (papilární RCC), dále podle vztahu k anatomickým (RCC ze sběrných kanálků) nebo embryonálním strukturám (metanefrický adenom) či na základě spojitosti se základním onemocněním ledviny (RCC asociovaný se získaným cystickým onemocněním ledvin). Důležitým milníkem v klasifikaci tumorů ledvin byla Heidelberská klasifikace (Heidelberg-Rochester) z roku 1997, která jako první zohledňovala i molekulárně genetické vlastnosti tumorů (16). V rámci WHO klasifikace byly léze se specifickou molekulární alterací poprvé zařazeny v roce 2004 (translokační RCC) (17).

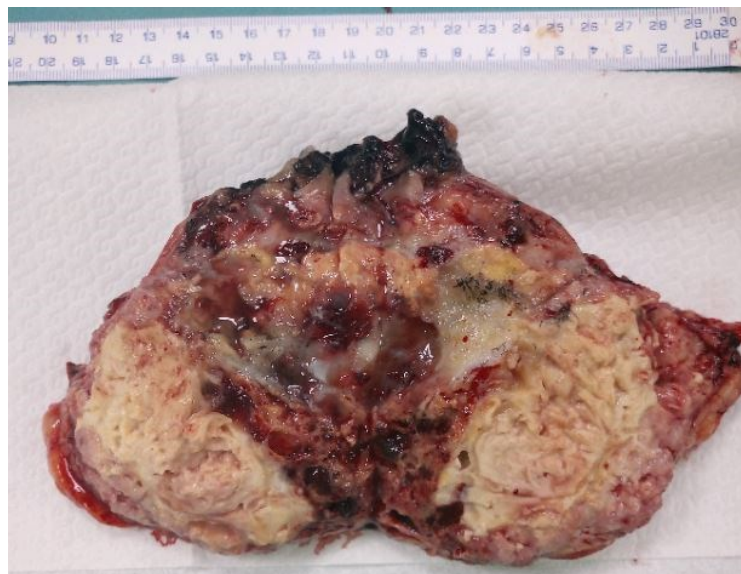
V posledních dekádách byla snaha cílena na popsání korelace mezi genotypem a fenotypem nádorů (LOH3p u světlobuněčného RCC, polyzomie chromozomů 7 a 17 u papilárního RCC nebo ztráty čtených chromozomů u chromofobního RCC). Ačkoliv se metody molekulární genetiky a imunohistochemie staly rutinní součástí diagnostiky renálních lézí, klíčovými charakteristikami zůstávají znaky morfologické. V současné době je platná klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2022, která nahradila předchozí čtvrtou verzi z roku 2016 (18, 19).

**Tabulka 1 - WHO klasifikace nádorů ledvin z roku 2022 (19)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Renální tumory</b></li> <li>• Světlobuněčné renální tumory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Světlobuněčný renální karcinom</li> <li>• Multilokulární cystická renální neoplázie nízkého maligního potenciálu</li> </ul> </li> <li>• Papilární renální tumory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renální papilární adenom</li> <li>• Papilární renální karcinom</li> </ul> </li> <li>• Onkocytické a chromofobní renální tumory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Onkocytom ledviny</li> <li>• Chromofobní renální karcinom</li> <li>• Ostatní onkocytické tumory ledviny</li> </ul> </li> <li>• Tumory ze sběrných kanálků <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcinom ze sběrných kanálků</li> </ul> </li> <li>• Ostatní renální tumory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Světlobuněčný papilární renální tumor</li> <li>• Mucinózní tubulární a vřetenobuněčný karcinom</li> <li>• Tubulocystický renální karcinom</li> <li>• Renální karcinom asociovaný se získaným cystickým onemocněním ledvin</li> <li>• Eozinofilní solidní a cystický renální karcinom</li> <li>• Renální karcinom NOS</li> </ul> </li> <li>• Molekulárně definované renální karcinomy <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFE3 – rearanžované renální karcinomy</li> <li>• TFEB – rearanžované renální karcinomy</li> <li>• ELOC (dříve TCEB-1) – mutovaný renální karcinom</li> <li>• Fumaráthydratáza deficientní renální karcinom</li> <li>• Sukcinátdehydrogenáza deficientní renální karcinom</li> <li>• ALK – rearanžované renální karcinomy</li> <li>• SMARCB1 deficientní renální medulární karcinom</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metanefrické tumory</b></li> <li>• Metanefrický adenom</li> <li>• Metanefrický adenofibrom</li> <li>• Metanefrický stromální tumor</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Smišené epiteliální a stromální renální tumory</b></li> <li>• Smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Renální mezenchymové tumory</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renální mezenchymové tumory dospělého věku <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasický angiomyolipom / PECom ledviny</li> <li>• Epiteloidní angiomyolipom / epiteloidní PECom ledviny</li> <li>• Renální hemangioblastom</li> <li>• Tumor z buněk juxtaglomerulárního aparátu</li> <li>• Tumor z renomedulárních intersticiálních buněk</li> </ul> </li> <li>• Renální mezenchymové tumory dětského věku <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osifikující renální tumor dětí</li> <li>• Kongenitální mezoblastický nefrom</li> <li>• Rhabdoidní tumor ledviny</li> <li>• Světlobuněčný sarkom ledviny</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Embryonální renální neoplázie</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefroblastické tumory <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrogenní zbytky</li> <li>• Cystický nefrom dětského věku</li> <li>• Cystický částečně diferencovaný nefroblastom</li> <li>• Nefroblastom</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Různé renální tumory</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Germinální tumory ledviny</li> </ul>

Renální karcinom je nejčastější solidní lézí ledviny a představuje přibližně 90 % všech zhoubných nádorů ledvin. Je tvořen několika subtypy se specifickými histopatologickými a genetickými vlastnostmi (18, 20). Zdaleka nejčastější maligní lézí ledviny je **světlobuněčný renální karcinom** (ccRCC, clear cell RCC), který představuje 65-70 % všech nádorů ledvin (21). Makroskopicky se většinou jedná o solidní tumor s nerovným povrchem, na řezu žluté barvy, často s přítomností nekróz, hemoragií nebo cyst. Žluté zbarvení vzniká v důsledku vysokého obsahu cholesterolu, fosfolipidů a glykogenu v cytoplazmě. Molekulárně genetické znaky typické pro ccRCC jsou abnormality *VHL* genu (mutace, hypermetylace, LOH3p) (22).

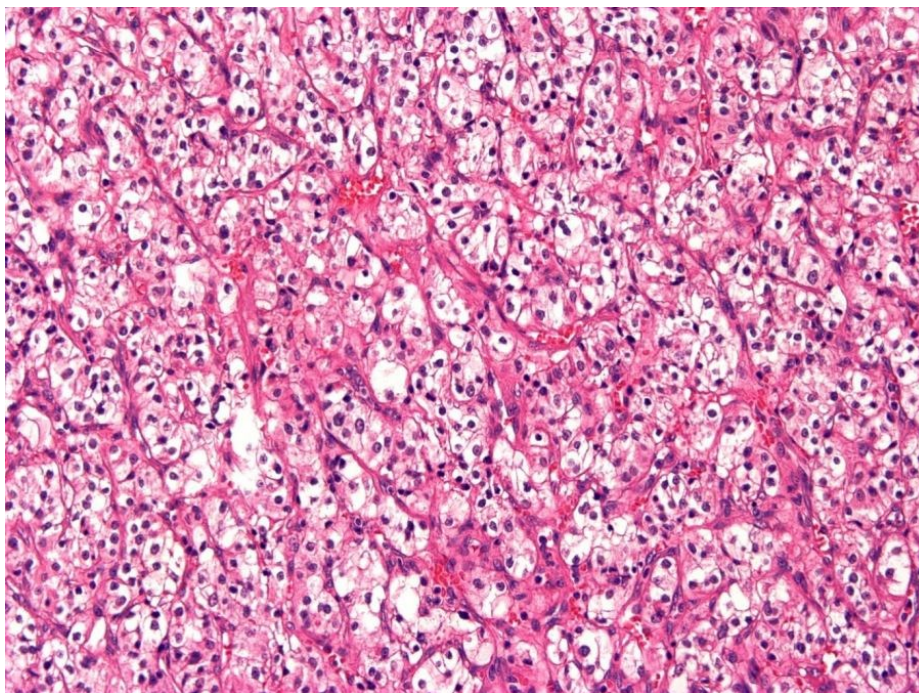


**Obrázek 10** - Makroskopický preparát po resekci tumoru ledviny. Tumor šedavé barvy, neohraničený, rozsáhle nekrotický a prokrvácený, se žlutými ložisky vitální nádorové tkáně. Histologicky ccRCC grade 3 dle WHO/ISUP.  
*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 11** - Makroskopický preparát po nefrektomii. Cystický změněný bělavý tumor. Histologicky ccRCC grade 1 dle WHO/ISUP.  
*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*





**Obrázek 12** - Histologický preparát ccRCC, barvení HE (hematoxylin-eozin), zvětšení 100×. Typickým znakem je přítomnost solidní či alveolární populace buněk se světlou nebo eozinofilní cytoplazmou.

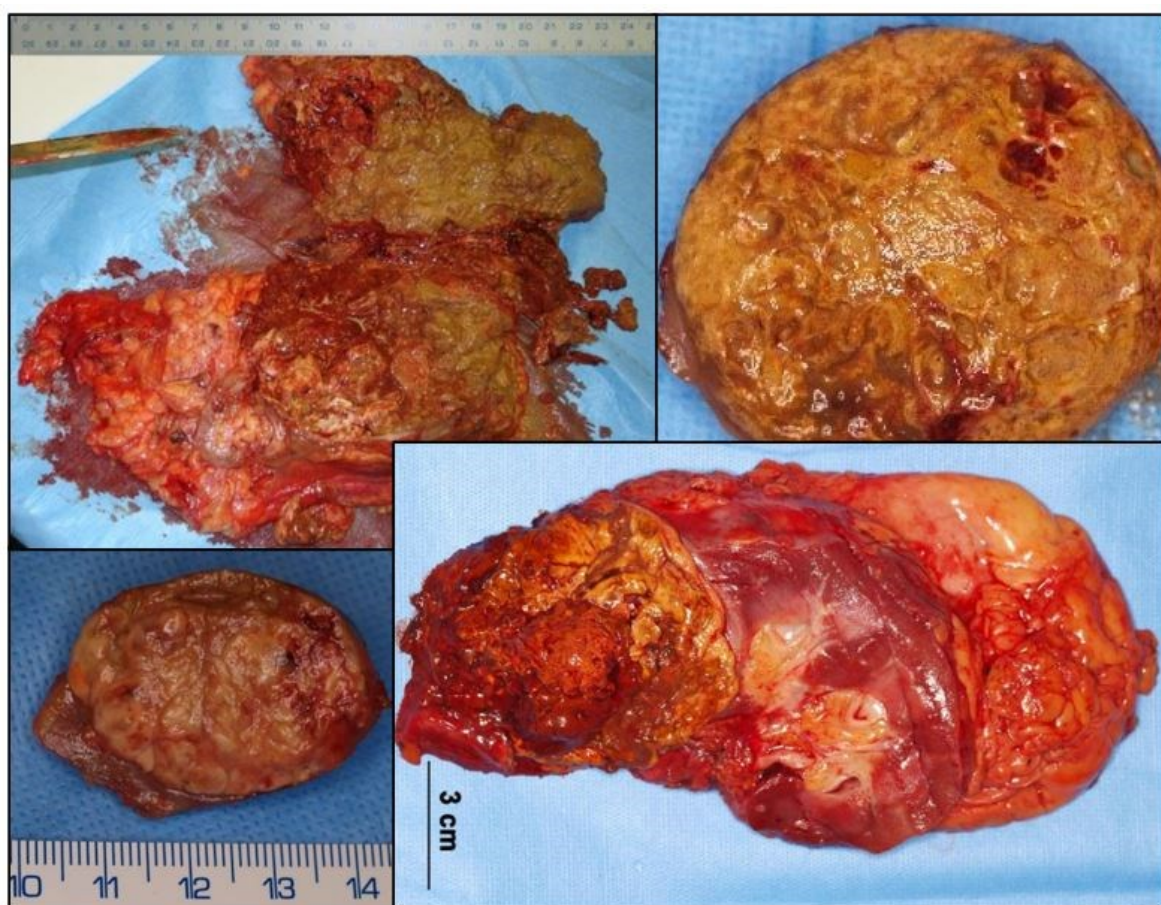
*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

Cílem této disertační práce není se podrobně věnovat jednotlivým histologickým subtypům renálních lézí, v následujícím textu jsou proto jen krátce zmíněny ty oblasti z nové WHO klasifikace, ve kterých došlo k významnějším změnám nebo jsou okomentovány nové jednotky z pohledu urologa (23).

### **1.2.1 Změny ve skupině papilárních renálních karcinomů**

Důležitá změna v rámci nejnovější WHO klasifikace nádorů ledvin nastala ve skupině papilárních RCC (pRCC). PRCC je druhým nejčastějším maligním nádorem ledviny, představuje 13-20 % všech renálních tumorů (24). Tradičně se pRCC dlouhou dobu dělil dle Delahunta na typ 1 a typ 2 (25). Skupina pRCC typu 1 byla tvořena poměrně monomorfními lézemi s typickými cytogenetickými rysy (nejčastěji polyzomie chromozomů 7 a 17, ztráta chromozomu Y u mužů), histologicky byly nalézány bazofilní buňky chudé na cytoplazmu s papilárním nebo tubulopapilárním růstem. Naopak pRCC typ 2 měl morfolologii i cytogenetickou charakteristiku velmi variabilní. S rozvojem diagnostických metod a s novými poznatky se zjistilo, že papilární RCC (zejména pRCC typ 2) jsou morfologicky i genotypicky velmi heterogenní skupinou nádorů s neustále

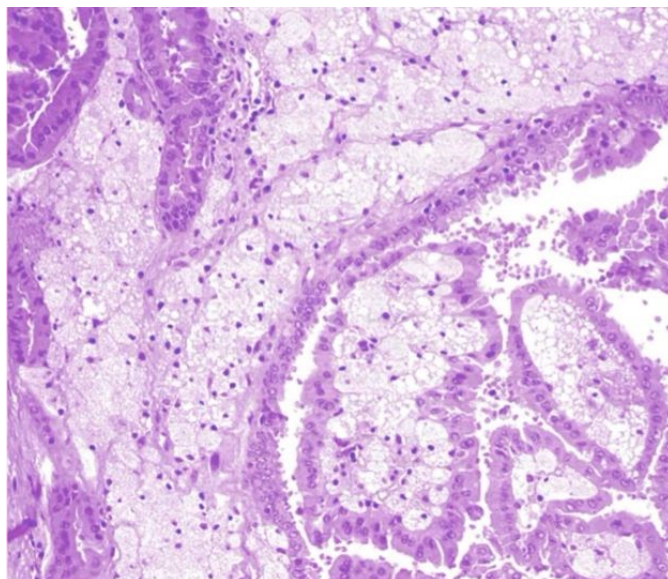
expandujícím morfologickým spektrem (26). Vzhledem k tomu, že toto dělení na 2 subtypy bylo problematické, není dle nejnovější WHO klasifikace dále doporučováno, kategorie pRCC typ 1 je v textu zmíněna jako klasický pRCC („pRCC of classic pattern“). Pokud je patologem v rámci vyšetřování preparátu diagnostikován pRCC, doporučuje se uvést grade, a v rámci popisu eventuální podtyp nádoru (například solidní pRCC, skvamoidní pRCC, Warthin-like pRCC apod.) (27-29). Důležitou změnou v rámci skupiny papilárních RCC je zejména vyčlenění lézí se zcela odlišným biologickým chováním a přístupem v léčbě (fumaráthydratáza deficientní RCC či RCC s přestavbou *ALK* genu) (19).



**Obrázek 13** - Makroskopické snímky klasického pRCC (dříve typ 1). Typicky se jedná o sférický, kulovitě rostoucí tumor, který na řezu bývá okrově žlutý nebo červenohnědý (zbarvení závisí na množství hemoragií, nekrotizace a cholesterolu). Konzistence může být granulární až drobivá, s variabilní centrální nekrotizací nebo cystickou degenerací.

*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*





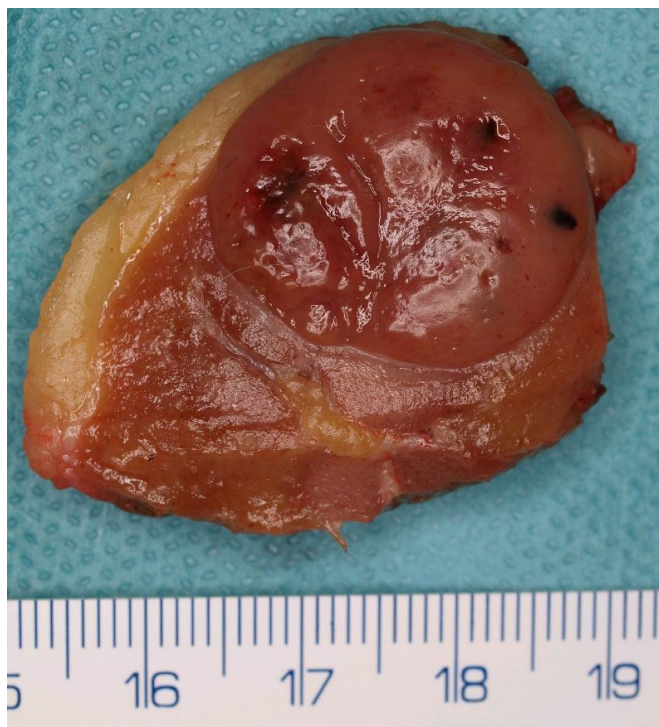
**Obrázek 14** - Histologický preparát, barveno HE. Klasický pRCC (dříve typ 1). Histologicky jsou přítomny větvičky se papilární struktury lemované monomorfními nádorovými epiteliálními buňkami. Častá je přítomnost pěnových buněk, krystalků cholesterolu nebo hemoragií.

*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

### 1.2.2 Ostatní onkocytické tumory

Nová skupina takzvaných ostatních onkocytických tumorů zahrnuje nádory, které svým histopatologickým vzhledem stojí na pomezí benigního renálního onkocytomu a níže maligního chromofobního RCC (30).

- **Hybridní onkocytický tumor (HOCT)** – bývá součástí hereditárního Birt-Hogg-Dubé syndromu (31). Molekulárně genetické znaky této neoplázie byly prozatím popsány jen v ojedinělých studiích s nejednoznačnými závěry (32, 33).
- **Low-grade onkocytický tumor (LOT)** – většinou malé nádory s centrální jizvou, mívají specifický imunofenotyp (na rozdíl od onkocytomu a chromofobního RCC difuzní pozitivita při barvení s CK7, negativita při barvení CD117). Chovají se benigně, dosud nebyl popsán maligní případ (34). U těchto nádorů nebyl prokázán konzistentní chromozomální aberační status (chromozomální ztráty nebo zisky) (34, 35).
- **Eozinofilní vakuolizovaný tumor (EVT)** – histologicky má vzhled agresivní high-grade léze (WHO/ISUP grade 3), klinicky má však příznivé biologické chování. Dříve byl popsán pod názvem high-grade onkocytický tumor (36). LOT a EVT jsou spojeny s abnormalitami v mTOR pathway genech (*TSC1*, *TSC2*, *MTOR*) a mohou se vyskytovat u nemocných s tuberózní sklerózou (37-39).



**Obrázek 15** - Hybridní onkocytický/chromofobní RCC, v rámci nové WHO klasifikace řazen do skupiny ostatních onkocytických tumorů. Preparát po laparoskopické resekci tumoru ledviny, patrný dobře ohraničený kulovitý hnědý tumor s širokým lemem zdravé tkáně ledviny.

*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*

### 1.2.3 Světlobuněčný papilární renální tumor

Změna názvu světlobuněčného papilárního renálního karcinomu na světlobuněčný papilární renální tumor odráží biologické chování této jednotky, jedná se o benigní lézi bez maligního potencionálu (40, 41). Tyto nádory mají specifický morfologický vzhled a charakteristický imunohistochemický profil (difuzní CK7 pozitivita). Zásadní je u těchto lézí jejich genetické pozadí, nejsou přítomny žádné *VHL* abnormality (metylace, LOH3p, mutace) (42).

### 1.2.4 Eozinofilní solidní a cystický renální karcinom

Eozinofilní solidní a cystický RCC (ESCRCC) je nově zařazená jednotka, která se vykytuje buď sporadicky, nebo vzácněji hereditárně v rámci komplexu tuberózní sklerózy. ESCRCC má ve své sporadické i hereditární formě mutace v *TSC1* a *TSC2* (43, 44).



Většinou se jedná o malé, dobře ohraničené nádory, typickým pacientem je starší žena. Histologicky se ESCRCC tváří jako high-grade léze, metastatické případy jsou ale raritní (45). Imunohistochemicky je pro ESCRCC charakteristická pozitivita s CK20, což obecně není pro RCC obvyklé (46).

### 1.2.5 Molekulárně definované renální karcinomy

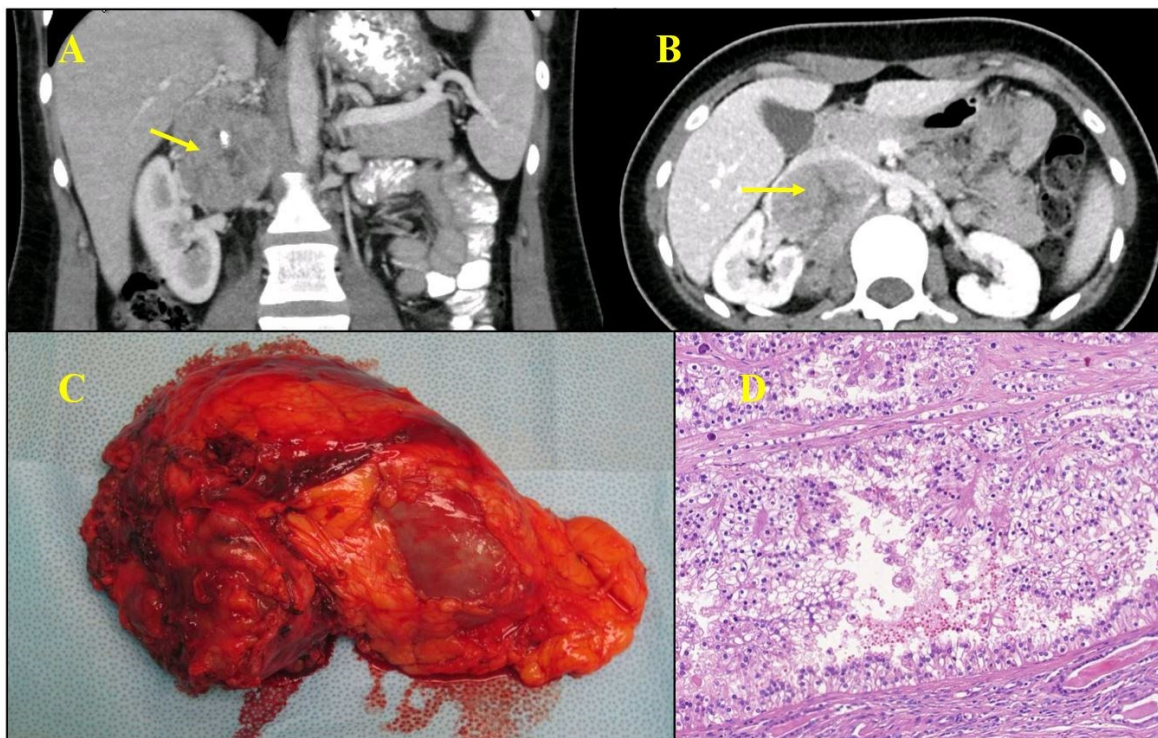
Zásadní změnou v nové WHO klasifikaci nádorů ledvin je vytvoření skupiny molekulárně definovaných karcinomů. U této skupiny nádorů není k určení správné diagnózy dostatečná pouze morfoloická charakteristika nádoru, ale pomocí molekulárně genetických metod musí být identifikována specifická molekulární alterace.

- **Renální karcinomy s přestavbou genu *TFE3*** (dříve Xp11 translokační RCC). Morfologie této skupiny nádorů závisí na fúzním partnerovi genu *TFE3*. Někdy je nutné ke správné diagnóze použít metody sekvenování nové generace (NGS, Next Generation Sequencing). Tyto karcinomy představují přibližně 40 % pediatrických a až 4 % adultních RCC (47, 48). Přežití pacientů s renálním karcinomem s rearanží *TFE3* genu je podobné jako u nemocných s ccRCC, ale signifikantně horší než u pRCC (49).
- **Renální karcinomy s přestavbou genu *TFEB***. Vyskytují se méně často než RCC s přestavbou genu *TFE3*, první klinický soubor 11 případů prezentovali Hora et al. v roce 2009 (50). Rozlišuje se *TFEB* translokační RCC a *TFEB* amplifikovaný RCC. *TFEB* translokační RCC je většinou indolentní nádor, přítomnost nekrózy může predikovat agresivnější charakter této jednotky (51). *TFEB* amplifikované RCC jsou naopak nádory agresivní, které se často manifestují již ve fázi lokálně pokročilého nebo metastatického onemocnění (52).
- **Renální karcinomy s přestavbou genu *ELOC* (dříve *TCEB1*)** mají ve většině případů indolentní chování (53). Recentně byly popsány 2 případy metastatického onemocnění, jednalo se o nádory s vysokým jaderným gradem (54).
- **Fumaráthydratáza deficientní RCC (FHRCC)** jsou definovány zárodečnými nebo vzácněji somatickými mutacemi genu pro fumaráthydratázu (FH) a jejich morfoloické spektrum je široké. FHRCC není možné diagnostikovat jen na podkladě morfoloického vzhledu (prominující eozinofilní jádérka s perinukleolárním projasněním) či výsledku imunohistochemického vyšetření (negativita s protilátkou proti FH,

pozitivita s protilátkou proti S-(2-sukcino)-cysteinu (2SC). Pro tyto nádory je definující pouze průkaz inaktivační mutace *FH* genu. FHCRCC byl ve WHO klasifikaci z roku 2016 veden pod jednotkou renálního karcinomu asociovaného se syndromem hereditární leiomyomatózy (HLRCC) (18). Další poznatky vedly ke zjištění, že ne vždy se tato jednotka musí vyskytovat v rámci syndromového komplexu, ale může vznikat i sporadicky (55). FHRCC je nádor vysoce agresivní, často se manifestuje již jako pokročilé onemocnění (bolest v bedru, hmatná rezistence, makroskopická hematurie, symptomy dle lokalizace metastáz). Po průměrné době sledování 27 měsíců zemřelo na tento typ nádoru 39 % pacientů a 26 % vykazovalo progresi onemocnění (56). Na rozdíl od ostatních hereditárních nádorů se FHCRCC často prezentuje jako velký solitární unilaterální nádor ledviny (57). Rozpoznání FHRCC hraje zásadní roli taktéž pro příbuzné pacienta, při prokázání zárodečné mutace *FH* musí být tyto pečlivě dispenzarizováni, riziko vzniku agresivního RCC je u nich kolem 15 % (medián věku diagnózy RCC je 44 let) (58).

- **Sukcinátdehydrogenáza (SDH) deficientní RCC** se prezentují většinou v mladším věku (medián 35 let), nemocní mívají patogenní zárodečnou variantu jednoho z *SDH* genů (nejčastěji *SDHB*, méně často *SDHA* a *SDHC*) (59). Histologicky jsou tyto nádory složeny z blandních buněk s eozinofilní cytoplazmou s charakteristickou ztrátou imunohistochemické (IHC) exprese *SDHB* za současné pozitivní IHC vnitřní kontroly v nenádorové tkáni. (59). Vodítkem k diagnóze může být osobní nebo rodinná anamnéza zárodečné mutace v *SDH* genu nebo jiné syndromové projevy (feochromocytom, paragangliom, gastrointestinální stromální tumor, nádory hypofýzy) (60). Většina SDH – deficientních RCC má příznivou prognózu s 11% rizikem vzniku metastáz při dlouhodobém sledování. Pokud jsou ale přítomny high-grade znaky (nádorová nekróza a/nebo sarkomatoidní diferenciaci), je riziko generalizace až 70 % (59).
- **Renální karcinomy s přestavbou genu *ALK*** jsou velmi vzácné, zatím bylo popsáno kolem 40 případů u dětí i dospělých (61). Klinicky významná je možnost využití *ALK* inhibitorů v jejich léčbě (62).
- ***SMARCB-1* deficientní renální medulární karcinom** (renální medulární karcinom, RCC s medulárním fenotypem). Jedná se o vysoce agresivní adenokarcinom, který se vyskytuje téměř výhradně u Afroameričanů se srpkovitou anémií (63). Více než v 90 % případů se již v době diagnózy jedná o metastatické onemocnění, prognóza je špatná, medián přežití je 8 měsíců (64, 65).

Precizní histopatologická klasifikace nádorů ledvin včetně definování jejich molekulárně genetických znaků je zásadním krokem v poskytování skutečně cílené onkologické léčby a její role bude s rozvojem personalizovaného přístupu na významu nabývat.



**Obrázek 16** - Renální karcinom s přestavbou genu *TFE3* u 25leté dívky. **Obrázky A+B** zobrazují nádorovou masu na předoperační výpočetní tomografii, kde hodnoceno jako suspektní adrenální karcinom bez známek generalizace. **Obrázek C** s makroskopickým preparátem po chirurgické operaci (nefrektomie + adrenalektomie + cholecystektomie). **Obrázek D** – histologický preparát RCC s rearanží genu *TFE3* (molekulárně geneticky potvrzen zlom genu *TFE3* metodou FISH a následně metodou NGS prokázána fúze genů *ASPSCR1:TFE3*; přítomnost této konkrétní fúze znamená horší prognózu (66). (Poznámka: 29 měsíců od operace je pacientka v péči onkologů pro metastatické onemocnění, probíhá léčba sunitinibem ve 2. linii (v 1. linii avelumab + axitinib), dle recentního CT popsána další progresse).

Zdroj obrázků: Klinika zobrazovacích metod, Chirurgická klinika, Šiklův ústav patologie, vše LF UK a FN Plzeň

### 1.3 Hereditární renální nádorové syndromy <sup>a</sup>

Většina nádorů ledvin vzniká sporadicky, hereditární RCC představují asi 5-8 %, ale předpokládá se, že toto číslo je podhodnocené (68). U pacientů, kteří se manifestovali metastatickým onemocněním, byla popsána prevalence zárodečné mutace přibližně 16 %, u nesvětlobuněčných RCC až 20 % (69). Identifikace pacientů s hereditárním renálním nádorovým syndromem je důležitá nejen vzhledem k specifickému léčebnému managementu a dispenzarizaci v rámci této skupiny nemocných, ale zásadní vliv má i na onkologický screening rodinných příslušníků, tedy možných nositelů stejné zárodečné mutace. Stěžejní roli hraje klinický lékař, který by měl na možnost dědičného syndromu myslet, ale i patolog, který může rozpoznat specifické histopatologické a imunohistochemické znaky a na možnost hereditárního syndromu upozornit (67, 70, 71).

V souvislosti s hereditárními formami RCC jsou popsány mutace v tumor supresorových genech (*VHL*, *BAP1*, *PTEN*, *TSC1*, *TSC2*) i v protoonkogenech (*MET*). Riziko hereditárního RCC je vyšší u mladých pacientů s tumorem ledviny, dále u renálních lézích multifokálních nebo bilaterálních, u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou RCC a při výskytu extrarenálních symptomů charakteristických pro některý ze syndromů. Charakteristiku pacientů se zvýšeným rizikem hereditárního RCC a tedy těch, u kterých by mělo být doplněno genetické vyšetření, shrnuje tabulka 2.

**Tabulka 2 - Doporučující kritéria ke genetickému vyšetření**

<b>RCC ≤ 46 let</b>
<b>Bilaterální a/nebo multifokální renální léze</b>
<b>Pozitivní rodinná anamnéza RCC</b>
<b>Specifické histopatologické znaky upozorňující na možnost hereditárního RCC</b>
<b>Extrarenální manifestace charakteristické pro jednotlivé syndromy</b>

Genetické vyšetření spočívá v průkazu zárodečné mutace, nejčastěji se využívají lymfocyty z periferní krve. Po izolaci DNA probíhá vyšetření nádorového panelu s využitím metod masivně paralelního sekvenování (NGS) s následným doplněním vyšetření MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), které slouží k vyšetření velkých delecí a duplikací, jež nemusí být při NGS zachyceny. U jedinců

<sup>a</sup> Toto téma bylo autorem podrobně zpracováno v přehledovém článku v časopise Česká urologie, zde je uveden pouze souhrn, který z tohoto článku vychází (67).

s prokázanou zárodečnou mutací je pak možné při plánování potomka využít metod preimplantační diagnostiky (PGD, Preimplantation Genetic Diagnosis), kdy je při umělém oplodnění cíleně vyšetřována nádorová mutace před implantací blastomery do dělohy a lze tak zabránit přenosu dané choroby do další generace (67).

Počet definovaných hereditárních renálních syndromů a predisponujících mutací v posledních letech stoupá. Hereditární RCC je zpravidla dědičný autozomálně dominantně (někdy s neúplnou penetrancí), nicméně jedinci s mutací predisponujícího genu nemusí nutně mít rodinnou anamnézu RCC (mutace může u probanda vzniknout de novo nebo se u rodičů neprojevila pro neúplnou penetranci). Stupeň penetrance RCC je u jednotlivých syndromů rozdílný, stejně tak jako agresivita tumoru, jeho léčba a následná dispenzarizace.

Vzhledem k tomu, že nemocní s hereditárními renálními syndromy mohou potřebovat opakované chirurgické výkony na ledvinách, je cílem zachování co největšího množství zdravé tkáně a z dlouhodobého hlediska renálních funkcí (72). U malých nádorů (do 3 cm) je možná i pečlivá dispenzarizace a aktivní přístup zvolit dle vývoje a kinetiky růstu nádoru (s preferencí ledvinu šetřících výkonů – resekce, ablativní techniky) (73). Toto schéma nelze aplikovat u agresivního nádoru v rámci HLRCC syndromu nebo u potencionálně agresivního SDH – deficientního RCC. V těchto případech je indikován časný a radikální chirurgický výkon (nephrektomie, resekce se širokým okrajem) (67). Samozřejmostí v péči o pacienty s hereditárními syndromy je multidisciplinární péče včetně pravidelných dispenzárních kontrol.

V roce 2021 schválila americká FDA (Food and Drug Association) HIF-2 $\alpha$  inhibitor belzutifan pro RCC a další neoplázie spojené s von Hippel-Lindau chorobou (74). Schvalování Evropskou agenturou pro léčivé přípravky probíhá, belzutifan může být cenným příspěvkem v léčbě nemocných s VHL syndromem.

Systematický přehled syndromů spojených se zvýšeným rizikem vzniku RCC a jejich základní charakteristiku shrnuje tabulka 3 (67).

**Tabulka 3 - Přehled hlavních hereditárních renálních nádorových syndromů**

<b>Von Hippel-Lindau syndrom</b>
<p><b>Gen:</b> <i>VHL</i>  <b>Riziko RCC:</b> 70 %  <b>Histologické typy RCC:</b> ccRCC  <b>Extrarenální projevy:</b> hemangioblastomy CNS a retiny, feochromocytom, paragangliom, neuroendokrinní tumor pankreatu, nádor endolymfatického vaku, cysty (játra, slezina, pankreas, ledviny), cystadenom nadvarlete / ligamentum teres uteri</p>
<b>Komplex tuberózní sklerózy</b>
<p><b>Gen:</b> <i>TSC1, TSC2</i>  <b>Riziko RCC:</b> 2-4 %  <b>Histologické typy RCC:</b> ccRCC, chRCC, ESCRCC, pRCC, LOT, EVT  Renální cysty a angiomyolipomy  <b>Extrarenální projevy:</b> faciální angiofibromy, fibrózní plaky čela, hypomelanotické makuly, unguální a periunguální fibromy, šagrénové skvrny, sítnicové hamartomy, subependymální obrovskobuněčné astrocytomy, srdeční rhabdomyom, lymfangiomyomatóza, intraorální fibromy</p>
<b>Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu</b>
<p><b>Gen:</b> <i>FH</i>  <b>Riziko RCC:</b> 10-30 %  <b>Histologické typy RCC:</b> FHRCC  <b>Extrarenální projevy:</b> kožní a děložní leiomyomy, feochromocytom, paragangliom</p>
<b>Hereditární papilární renální karcinom</b>
<p><b>Gen:</b> <i>MET</i>  <b>Riziko RCC:</b> až 100 %  <b>Histologické typy RCC:</b> pRCC  <b>Extrarenální projevy:</b> nejsou popisovány</p>
<b>Syndrom Birt-Hogg-Dubé</b>
<p><b>Gen:</b> <i>FLCN</i>  <b>Riziko RCC:</b> 15-30 %  <b>Histologické typy RCC:</b> hybridní onkocytický tumor, chRCC, ccRCC  <b>Extrarenální projevy:</b> kožní léze (fibrofolikulomy, trichodiskomy), plicní cysty, spontánní pneumothorax</p>
<b>SDHx asociované syndromy (hereditární syndrom feochromocytom-paragangliom)</b>
<p><b>Gen:</b> <i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2</i>  <b>Riziko RCC:</b> 10-15 % (SDHB)  <b>Histologické typy RCC:</b> SDH-deficientní RCC  <b>Extrarenální projevy:</b> feochromocytom, paragangliom, gastrointestinální stromální tumor, nádory hypofýzy, papilární karcinom štítné žlázy, plicní chondrom</p>

<b>Cowdenův syndrom</b>
<b>Gen:</b> <i>PTEN</i> <b>Riziko RCC:</b> 5-35 % <b>Histologické typy RCC:</b> pRCC, chRCC, ccRCC <b>Extrarenální projevy:</b> nádory štítné žlázy, nádory prsu, nádory endometria, kožní léze
<b>BAP1 syndrom nádorové predispozice</b>
<b>Gen:</b> <i>BAP1</i> <b>Riziko RCC:</b> 10 % <b>Histologické typy RCC:</b> ccRCC <b>Extrarenální projevy:</b> kožní a uveální melanom, mezoteliom, hepatocelulární karcinom, cholangiokarcinom, meningiom
<b>RCC asociovaný se syndromem „hyperparathyroidism-jaw tumor“</b>
<b>Gen:</b> <i>CDC73</i> <b>Riziko RCC:</b> - <b>Histologické typy RCC:</b> MEST, pRCC, ccRCC, Wilmsův tumor <b>Extrarenální projevy:</b> adenom/karcinom příštítných tělísek, fibroseózní léze maxilly a mandibuly, renální cysty a hamartomy, děložní tumory
<b>Familiární nesyndromový ccRCC</b>
<b>Konstituční translokace chromozomu 3</b>
<b>Familiární papilární karcinom štítné žlázy</b>
<b>Medulární RCC</b>
<b>MiTF predispozice k familiárnímu RCC</b>



**Obrázek 17** - CT, koronární řez. Muž, 45 let, VHL syndrom. Multifokální bilaterální ccRCC (biopticky verifikovaný) s generalizací (nadledvina, pankreas, suspektní uzliny). Stav po extirpaci hemangioblastomu mozečku.

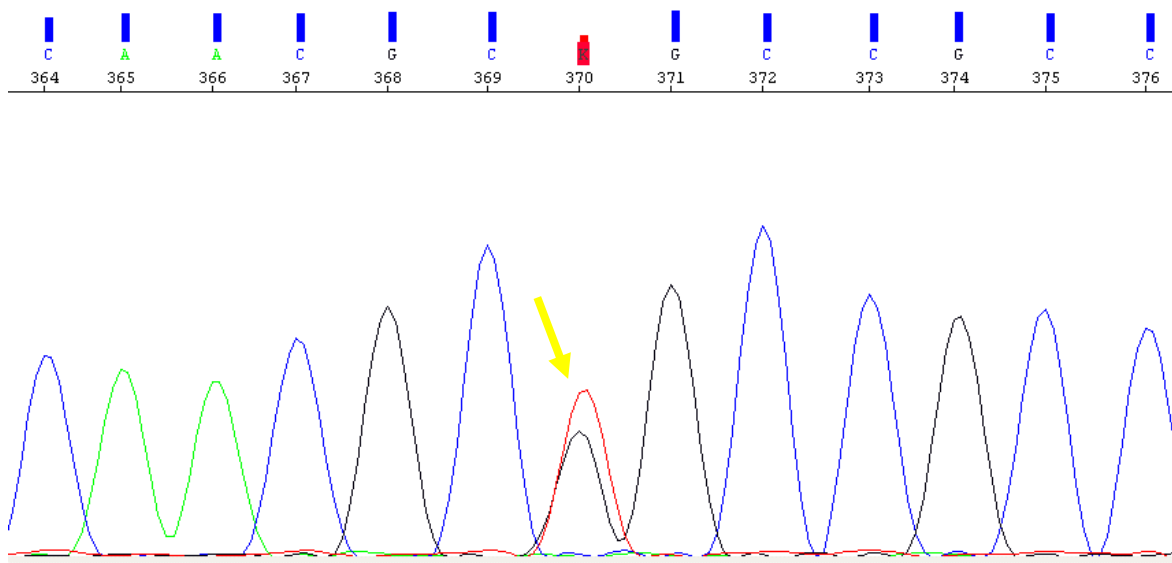
Zdroj: *Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*





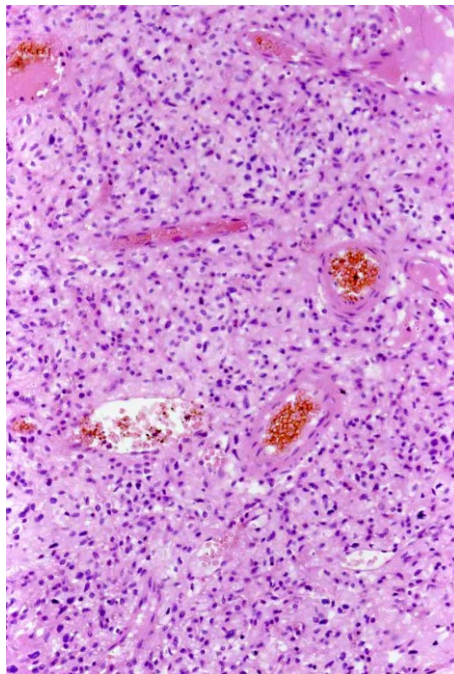
**Obrázek 18** - Preparát po oboustranné transperitoneální nefrektomii u 38leté ženy s VHL syndromem. Histologicky mnohočetné ccRCC.  
*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*





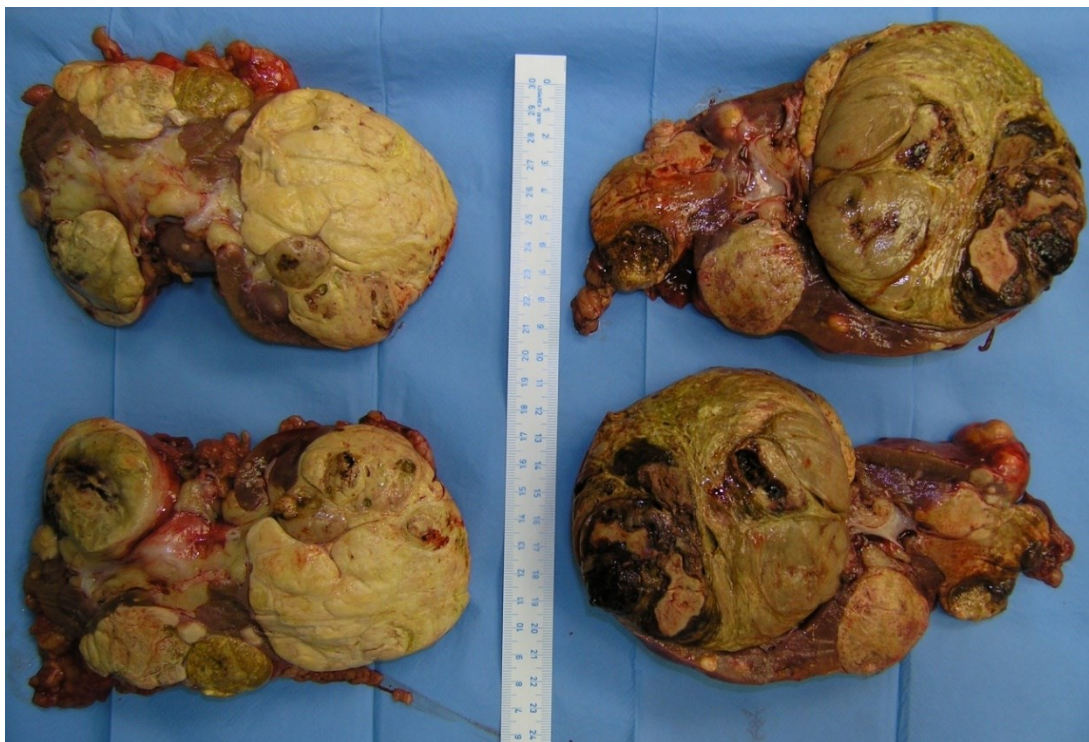
**Obrázek 19** - Elektroferogram části exonu 1 genu *VHL* s prokázanou patogenní variantou c.302T>G v heterozygotním stavu.

*Zdroj: Ústav lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 20** - Histologický preparát. Barveno HE. Zvětšeno 400×. CcRCC u nemocného s VHL syndromem.

*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 21** - Preparát ledvin po oboustranné transperitoneální nefrektomii. Histologicky mnohočetné pRCC a papilární adenomy. Nález vysoce suspektní z hereditárního papilárního renálního karcinomu.

*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*

## 1.4 Staging nádorů ledvin

Pro klinické a vědecké účely je doporučeno ke stagingu nádorů ledvin používat TNM (Tumor Node Metastasis) klasifikační systém (75).

**Tabulka 4 - TNM klasifikační systém pro nádory ledvin, 8. vydání, 2017 (75)**

<b>T – primární nádor</b>			
<b>TX</b> Primární nádor nelze hodnotit			
<b>T0</b> Bez známek primárního nádoru			
<b>T1</b> Nádor do 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu			
<b>T1a</b> Nádor do 4 cm včetně			
<b>T1b</b> Nádor větší než 4 cm, ne však více než 7 cm			
<b>T2</b> Nádor větší než 7 cm v největším rozměru, omezen na ledvinu			
<b>T2a</b> Nádor větší než 7 cm, ne však více než 10 cm			
<b>T2b</b> Nádor větší než 10 cm omezen na ledvinu			
<b>T3</b> Nádor se šíří do velkých žil nebo perirenálních tkání, ne však do stejnostranné nadledviny, ne přes Gerotovu fascii			
<b>T3a</b> Nádor se šíří do vena renalis včetně jejich subsegmentálních větví, nebo postihuje pelvikaliceální systém, nebo perirenální tuk a/nebo tuk renálního sinu (peripelvický), nepřesahuje však Gerotovu fascii			
<b>T3b</b> Nádor se šíří do duté žíly pod bránicí			
<b>T3c</b> Nádor se šíří do duté žíly nad bránicí nebo postihuje stěnu duté žíly			
<b>T4</b> Nádor se přímo šíří přes Gerotovu fascii (včetně souvislého šíření do stejnostranné nadledviny)			
<b>N – regionální mízní uzliny</b>			
<b>NX</b> Regionální mízní uzliny nelze hodnotit			
<b>N0</b> Regionální mízní uzliny bez metastáz			
<b>N1</b> Metastáza v regionální mízní uzlině (uzlinách)			
<b>M – vzdálené metastázy</b>			
<b>M0</b> bez vzdálených metastáz			
<b>M1</b> vzdálené metastázy			
<b>Rozdělení do stadií</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	jakékoliv N	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

## 1.5 Grading nádorů ledvin

V současnosti je používán čtyřstupňový WHO/ISUP (International Society of Urological Pathology) gradingový systém, který nahradil dříve užívaný grading dle Fuhrmanové. Grading dle Fuhrmanové byl založen na vyšetřování velikosti a tvaru jader a prominenci jadérek (76). WHO/ISUP grade 1-3 je určován především stupněm prominence jadérek, což vede k menším variacím mezi vyšetřujícími patology (77). Pro grade 4 je pak charakteristický nález jaderných pleomorfismů nebo přítomnost sarkomatoidních či rhabdoidních znaků (78). Bylo prokázáno, že WHO/ISUP gradingový systém přináší lepší prognostické informace ve srovnání s gradingem dle Fuhrmanové, zejména pro stupně 2 a 3 (79, 80).

**Tabulka 5 - WHO/ISUP gradingový systém pro ccRCC a pRCC (78)**

WHO/ISUP GRADE	POPIS
<b>Grade 1</b>	Jadérka chybí nebo jsou nenápadná a bazofilní při zvětšení 400×
<b>Grade 2</b>	Jadérka jsou nápadná a eozinofilní při zvětšení 400× a zároveň viditelná, ale ne prominující, při zvětšení 100×
<b>Grade 3</b>	Jadérka jsou nápadná a eozinofilní při zvětšení 100×
<b>Grade 4</b>	Extrémní jaderný pleomorfismus, vícejaderné obrovskobuněčné buňky a/nebo rhabdoidní a/nebo sarkomatoidní diferenciaci

Nukleární grading je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů RCC. V současnosti existují validní data pro klinické použití jaderného gradingového systému pouze u ccRCC a pRCC.

## 1.6 Prognostické faktory nádorů ledvin

Biologické chování nádorů ledvin je často nepředvídatelné. Relativně malé renální léze mohou být doprovázeny synchronními metastatickými ložisky a výjimkou nejsou ani metastázy desítky let po chirurgické léčbě. Až u 30 % nemocných se po kurativní chirurgické léčbě lokalizovaného RCC v průběhu dispenzarizace objeví rekurence nádoru (81). Řada prací se proto věnovala a věnuje studiu faktorů, které mohou pomoci predikovat, jak se daný nádor u daného pacienta bude chovat. Stanovení individuálního rizika recidivy nebo generalizace RCC je důležité nejen z hlediska stanovení ideálních intervalů dispenzárních kontrol, ale jeho význam narůstá s novými možnostmi adjuvantní

onkologické léčby po chirurgickém odstranění rizikového RCC (82). Cílem je nalezení takových biomarkerů (tkáňových nebo v periferní krvi), které budou spolehlivě schopny predikovat vývoj onemocnění nebo efekt případné systémové léčby. U metastatického RCC jsou prognostické modely pro výběr typu léčby rutinně užívány, ale mají omezenou přesnost. Tu by mohly zvýšit molekulární markery, ale k jejich rutinnímu užívání jsou potřeba další nezávislé validační studie.

Prognostické markery u karcinomu ledviny jsou tradičně děleny na markery anatomické, histologické, klinické a molekulární. Obecně lze konstatovat, že používání anatomických a histologických prognostických markerů je podpořeno vyšší úrovní důkazů, než je tomu u markerů klinických a molekulárních (83, 84).

- Mezi **anatomické prognostické faktory** se řadí velikost tumoru, jeho invaze do dutého systému nebo do renální žíly, prorůstání nádoru do ledvinného sinu, perinefritického tuku nebo do nadledviny, postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. V podstatě tedy anatomické prognostické faktory kopírují staging dle TNM klasifikace (84). U všech histologických subtypů RCC se prognóza zhoršuje s vyšší TNM klasifikací (85). U pacientů s metastatickým RCC prognóza dále závisí na množství a lokalizaci metastatických ložisek (86).
- **Histologické prognostické faktory** zahrnují nádorový grade, histopatologický subtyp RCC, přítomnost lymfovaskulární invaze nebo nádorové nekrózy a případné prorůstání tumoru do dutého systému ledviny (84, 87). Zhang et al. ve své metaanalýze prokázali, že přítomnost nádorové nekrózy je signifikantně spojena s horší prognózou RCC, a to ve všech sledovaných parametrech (nádorově specifické přežití (CSS, cancer specific survival), celkové přežití (OS, overall survival), přežití bez recidivy onemocnění (RFS, recurrence-free survival) a přežití bez progresu (PFS, progression-free survival)) (88). Jak již bylo zmíněno výše, přítomnost sarkomatoidní diferenciaci v nádoru znamená grading dle WHO/ISUP stupně 4. Prognostickým faktorem se zdá být i procentuální podíl této komponenty v nádorové tkáni – čím vyšší, tím horší prognóza. Ke stanovení konkrétního cut-off ale zatím nedošlo a je zapotřebí dalších studií (89, 90). Důležitým prognostickým ukazatelem je také počet případných metastáz v regionálních mízních uzlinách u pacientů bez prokázaných vzdálených ložisek generalizace (91). Příznivým prognostickým faktorem bývá naopak přítomnost cystické komponenty v nádoru, cystické RCC bývají většinou low-stage a low-grade tumory (92).

**Tabulka 6** - Základní charakteristika chirurgicky léčených renálních karcinomů, převzato a upraveno dle guidelines Evropské urologické asociace (84)

	<b>RCC (%)</b>	<b>Sarkomatoidní diferenciaci (%)</b>	<b>T3-4 stadium (%)</b>	<b>N1 (%)</b>	<b>M1 (%)</b>	<b>10leté CSS (%)</b>
<b>ccRCC</b>	80	5	33	5	15	62
<b>pRCC</b>	15	1	11	5	3	86
<b>chRCC</b>	5	8	15	4	4	86

ccRCC – světlóuněčný renální karcinom, pRCC – papilární renální karcinom, chRCC – chromofobní renální karcinom, CSS – nádorově specifické přežití

- Do skupiny **klinických prognostických faktorů** se řadí performance status, přítomnost lokálních symptomů onemocnění, kachexie, anémie, počet trombocytů, neutrofilů a lymfocytů, albuminemie a hodnota CRP (84, 93-96). Prognostickou informaci s sebou nese i obezita, jeden z prokázaných rizikových faktorů vzniku RCC. Paradoxně je vysoké BMI spojováno s lepšími parametry ve smyslu přežití u lokalizovaného i metastatického RCC (97). Donin et al. ve své prospektivní randomizované studii zahrnující pacienty po nefrektomii pro high-risk RCC zjistili, že obezita ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) je asociována se signifikantně nižším rizikem postižení lymfatických uzlin a lepším OS (98). Albiges et al. zase prokázali vliv vysokého BMI ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) na lepší OS a PFS u pacientů s metastatickým RCC léčených cílenou terapií (99). Biologický mechanismus tohoto „paradoxu obezity“, který byl popsán i u jiných malignit (například u karcinomu plic nebo melanomu), zatím není uspokojivě popsán a je předmětem aktivního zkoumání (100). Naopak, sarkopénie nebo nízký podíl kosterního svalstva v rámci celkové tělesné kompozice predikují horší CSS a OS (98, 101).
- **Molekulární prognostické faktory.** Velké množství prací a vědeckých snah je věnováno problematice identifikování ideálních prognostických a prediktivních molekulárních markerů karcinomu ledviny. Problémem u RCC je jednak histopatologická variabilita mezi jednotlivými subtypy, ale také heterogenita v rámci jednoho nádoru. Byla zkoumána řada molekulárních markerů (například karboanhydráza IX, VEGF, HIF, p53, p21, PTEN, E-cadherin, miRNA, PD-L1 a další), studovány byly i genové mutace nebo metylace (102-106). Většina těchto markerů je sice asociována s prognózou onemocnění a některé z nich by mohly vést ke zpřesnění stávajících prognostických modelů, je ale zapotřebí podrobnějších externích

validačních studií a jejich užívání v rutinní klinické praxi proto zatím není doporučováno (84).

K predikování klinicky relevantních onkologických výsledků byla zpracována řada prognostických modelů, které kombinují nezávislé prognostické faktory. V rámci metastatického onemocnění je nyní pro klinickou praxi preferován IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) model, který rozděluje pacienty do tří prognostických skupin, na jejichž základě je mimo jiné volen typ systémové léčby (107).

**Tabulka 7 - IMDC prognostický model pro metastatický RCC (107)**

---

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Karnofsky performance status pod 80 % (108)</b></li><li>• <b>Interval od stanovení diagnózy do zahájení systémové léčby méně než 1 rok</b></li><li>• <b>Hemoglobin pod dolní hranicí normy</b></li><li>• <b>Korigované sérové kalcium nad horní hranicí normy</b></li><li>• <b>Počet neutrofilů nad horní hranicí normy</b></li><li>• <b>Počet trombocytů nad horní hranicí normy</b></li></ul>
<b>0 = dobrá prognóza</b>
<b>1-2 = střední prognóza</b>
<b>3-6 = špatná prognóza</b>

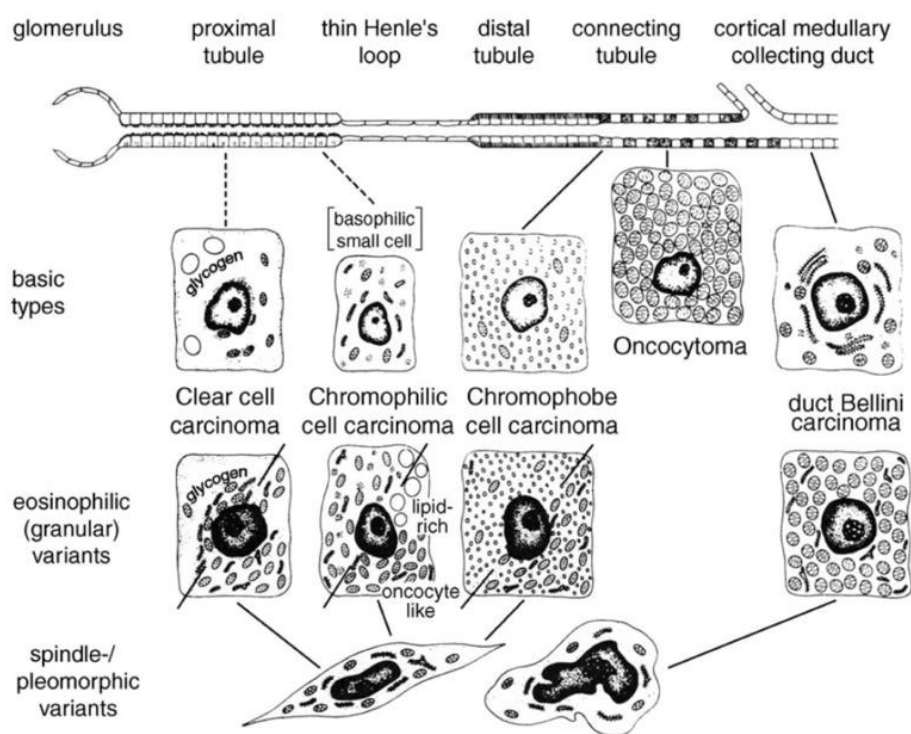
## 2. Chromofobní renální karcinom

### 2.1 Epidemiologie, etiologie a patogeneze chRCC

ChRCC je třetím nejčastějším zhoubným nádorem ledviny, představuje asi 5-7 % všech renálních neoplázií (109). Biologicky se většinou jedná o tumor s nízkým maligním potenciálem, ve většině případů vyléčitelný jeho chirurgickým odstraněním. Vzdálené metastázy vzniknou asi v 5-10 % případů a přežití pacientů s metastatickým chRCC je srovnatelné s přežitím nemocných s metastatickým karcinomem světlobuněčným (110).

Chromofobní tumor byl nejdříve popsán jako neobvyklá forma renální neoplázie v roce 1980. Byl pozorován u krys, kterým byl podáván nitrosomorfolin (111). Tyto tumory u krys vykazovaly zvláštní histomorfologii – při vyšetření ve světelném mikroskopu měly „chromofobní“ buňky při HE barvení neprůhlednou, jemně retikulární cytoplazmu. U lidí byl chRCC poprvé popsán prof. Thoenesem v roce 1985 a ten již tehdy předpokládal, že nádor má odlišný původ a lepší prognózu než ccRCC (112). O rok později bylo v rámci Mohučské klasifikace renálních tumorů navrženo rozdělení renálních nádorů na základě převládající charakteristiky cytoplazmatického barvení. Byl tak oddělen světlobuněčný RCC od chromofilního (papilárního) RCC a chromofobního RCC a přidán byl Belliniho karcinom ze sběrných kanálků (113). V dalších letech byla Mohučská klasifikace validována řadou cytogenetických studií, zejména týmem okolo profesora Kovace (114, 115). V roce 1988 Thoenes at al. prokázali na skupině 32 případů, že chRCC má ve srovnání s ccRCC příznivější biologické chování a taktéž byly popsány jeho dvě základní histologické subvarianty (klasická a eozinofilní) (116). Trvalo téměř další dekádu, než byla publikována robustnější série, tentokrátě čítající 50 případů chRCC, ve které autoři sice naznačili lepší prognózu chRCC, výsledné přežití ale bylo obdobné tomu u nemocných s ccRCC s podobným stadiem a gradem nádoru (117). V rámci WHO klasifikace se chRCC jako samostatná jednotka objevil v roce v roce 1998 (118).





**Obrázek 22** - Mohučská klasifikace tumorů ledvin. Schéma se segmenty nefronu a jejich různý vztah ke klasifikovaným epiteliálním tumorům ledviny (113).  
*Zdroj: Delahunt et al. History of the Development of the Classification of Renal Cell Neoplasia, 2005 (119)*

Vzhledem k tomu, že chRCC představuje méně častý typ nádoru ledviny, jsou dostupné studie hodnotící jeho nádorově specifické výsledky často limitovány malými soubory nemocných (120-124).

Casuscelli et al. ve své recentní práci, která zahrnovala 496 pacientů s chRCC a 3312 nemocných s ccRCC, udávají 10leté RFS u chRCC 91,7 % a OS 82,1 %. Pro srovnání u ccRCC bylo 10leté RFS 79,4 % a OS 63,6 %. Při dalším porovnání chRCC vůči ccRCC byl medián věku diagnózy u chRCC nižší (59 let vs. 61 let), u mužů byl chRCC diagnostikován méně často (54,8 % vs. 66,3 %), vykazoval příznivější stadia onemocnění v době diagnózy (T1-2 v 78 % vs. 67 %) a méně často se u něj vyskytovaly znaky sarkomatoidní diferenciace (1,2 % vs. 4 %) (125).

Volpe et al. na souboru 291 nemocných s chRCC udávají 5leté RFS 89,3 % a CSS 93 %. Jako signifikantní nezávislé prediktory RFS a CSS jsou ve studii prezentovány klinické a patologické stadium tumoru v době diagnózy, mužské pohlaví a přítomnost sarkomatoidní diferenciace (110). V jiné multicentrické studii se 123 pacienty s chRCC Amin et al. identifikovali jako nezávislé prediktory agresivního fenotypu nádoru

patologické T stadium, mikroskopickou přítomnost nádorové nekrózy a sarkomatoidní diferenciaci (109).

Většina chRCC je diagnostikována náhodně u asymptomatických jedinců, často jako větší tumory, s udávanou průměrnou velikostí 80 mm (10-300 mm). Makroskopicky se většinou jedná o dobře ohraničené nádory, na řezu šedé až světle hnědé. Centrální jizva je přítomná asi v 15 % případů, hemoragie a nekrózy v 25 %. Cystické změny jsou vzácné (19). Medián věku diagnózy chRCC je 59 let (rozmezí 17-92 let) (19, 125).

Co se týče etiologických faktorů RCC, v rámci recentní analýzy (soubor 30 282 pacientů s RCC) bylo zjištěno, že kouření má ze všech histologických subtypů nejmenší vliv právě na vznik chRCC – 38 % nemocných s chRCC jsou kuřáci nebo exkuřáci (pro porovnání, nejvyšší procento kuřáků/exkuřáků bylo ve skupině nemocných s karcinomem ze sběrných kanálků / medulárním RCC – 61,9 %) (126).

ChRCC cytogeneticky vykazuje nejčastěji ztráty chromozomů 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 a Y (127, 128). V rámci chromozomálně aberačního statusu chRCC byly ale popsány i případy se ziskem chromozomů 4, 7, 15, 19 a 20 (129). Právě tyto změny se ziskem chromozomů byly ve zvýšené míře popsány u chRCC se sarkomatoidní diferenciací, konkrétně přímo v sarkomatoidní nádorové komponentě (130). Genomická heterogenita byla popsána i mezi histopatologickými subtypy chRCC, kdy u eozinofilní varianty byly ztráty chromozomů popisovány méně často nebo zcela chyběly (131). Rozsáhlá genomová analýza u chRCC prokázala poměrně nízké zastoupení somatických mutací (asi třikrát méně než u ccRCC), které postihují nejčastěji geny *TP53* a *PTEN*. Dále byly v souvislosti s chRCC popsány mutace promotoru genu *TERT*, *FOXI1*, *RHCG*, *LINC01187*, a *CYCLOPS* genů (22, 131-134). Recentní práce prokázala u eozinofilní varianty chRCC zvýšené zastoupení mutací v mTOR pathway genech (*MTOR*, *TSC1* a *TSC2*) a aberace v mitochondriálních genech kódujících komplex I dýchacího řetězce. Mutace v mTOR pathway genech byla navíc spojena s horšími klinickými výsledky, stejně tak jako přítomnost mutace *TP53* (135). Práce od Casuscelli et al., která se věnovala genomickému pozadí metastatického chRCC, identifikovala přítomnost mutace genu *TFE3*, *PTEN* a nebalancované duplikace chromozomů jako high-risk znaky a ukázala tak na jejich možnou prognostickou hodnotu (136).

U chRCC se často vyskytují somatické mutace mitochondriální DNA, ale tyto nejsou pro chRCC specifické (131, 137, 138). Ve srovnání s normální tkání ledviny byl u chRCC pozorován zvýšený počet kopií mitochondriálního genomu a zvýšená aktivita Krebsova cyklu a dýchacího řetězce k tvorbě ATP. Předpokládá se, že zvýšená akumulace a aktivita mitochondrií podporuje nádorový růst chRCC (139). Jiný pohled předpokládá souvislost mutací mitochondriálních DNA a Warburgova efektu (140).

Patogeneze chRCC zatím nebyla zcela objasněna. Bylo prokázáno, že chRCC vychází z interkalárních buněk (buněk vmezeřených mezi buňky hlavní) sběracích kanálků ledvin (na rozdíl od ccRCC, který vzniká z buněk proximálních tubulů) (141). Sběrací kanálky vznikají z ureterového pupenu a prostřednictvím svých hlavních buněk hrají zásadní roli v sodíkové bilanci, interkalární buňky jsou zodpovědné za acidobazickou homeostázu. Interkalární buňky mají ve svých membránách četné protonové pumpy (V-ATPázy), které transportují přebytečné vodíkové ionty do moči a jsou jedním z typů buněk, které obsahují nejvíce mitochondrií z celé ledviny (vzhledem k energetickým potřebám V-ATPáz) (142). Uvažuje se, že velké množství mitochondrií v interkalárních buňkách může tyto buňky vystavovat vyšší míře mitochondriálního oxidativního stresu a tím i zvýšené koncentraci reaktivních kyslíkových radikálů, která vede k dalšímu poškození mitochondrií (a tím možná ke vzniku tumorů, jako je chRCC, onkocytom nebo HOCT). Z translačního hlediska je pak potřebná hojná biosyntéza glutathionu k neutralizaci reaktivních kyslíkových radikálů (143). Vysoká koncentrace glutathionu (192× vyšší než ve tkáni normální ledviny) byla pozorována také u renálního onkocytomu (144).

V recentní práci, která se zabývala metabolickými dysregulacemi u chRCC, byl v jeho nádorové tkáni prokázán výrazný pokles meziproductů gama-glutamylového cyklu ve srovnání s normální tkáni ledviny, stejně tak jako výrazné změny v meziproductech pentózofosfátového cyklu a glykolytické dráhy. Expresse gama-glutamyl transferázy 1 (GGT1), klíčového enzymu gama-glutamylového cyklu, byla ve tkáni chRCC asi 100× nižší než v nenádorové tkáni, zatímco exprese GGT1 ve tkáni ccRCC byla normální. GGT1 je membránová transpeptidáza exprimovaná primárně na apikálním povrchu ledvinných a jaterních buněk, která umožňuje intracelulární inkorporaci aminokyselin včetně glutamylu a cysteinu potřebných k regeneraci glutathionu. Down-regulace GGT1 zvyšuje citlivost buněk k oxidativnímu stresu, možnému prvku kancerogeneze. Mechanismus této down-regulace vyžaduje další zkoumání (145).

Podobně jako ostatní renální karcinomy vzniká většina chRCC sporadicky. Hereditární formy se mohou vyskytovat u nemocných s Birt-Hogg-Dubé (BHD) nebo Cowdenovým syndromem, vzácně pak v rámci komplexu tuberózní sklerózy.

### 2.1.1 Birt-Hogg-Dubé syndrom

BHD je autozomálně dominantně dědičný syndrom, jehož příčinou je patogenní zárodečná mutace *FLCN* genu (17p11.2). Je charakterizován přítomností kožních lézí (fibrofolikulomy, trichodiskomy a akrochordony), nádorů ledvin a plicních cyst

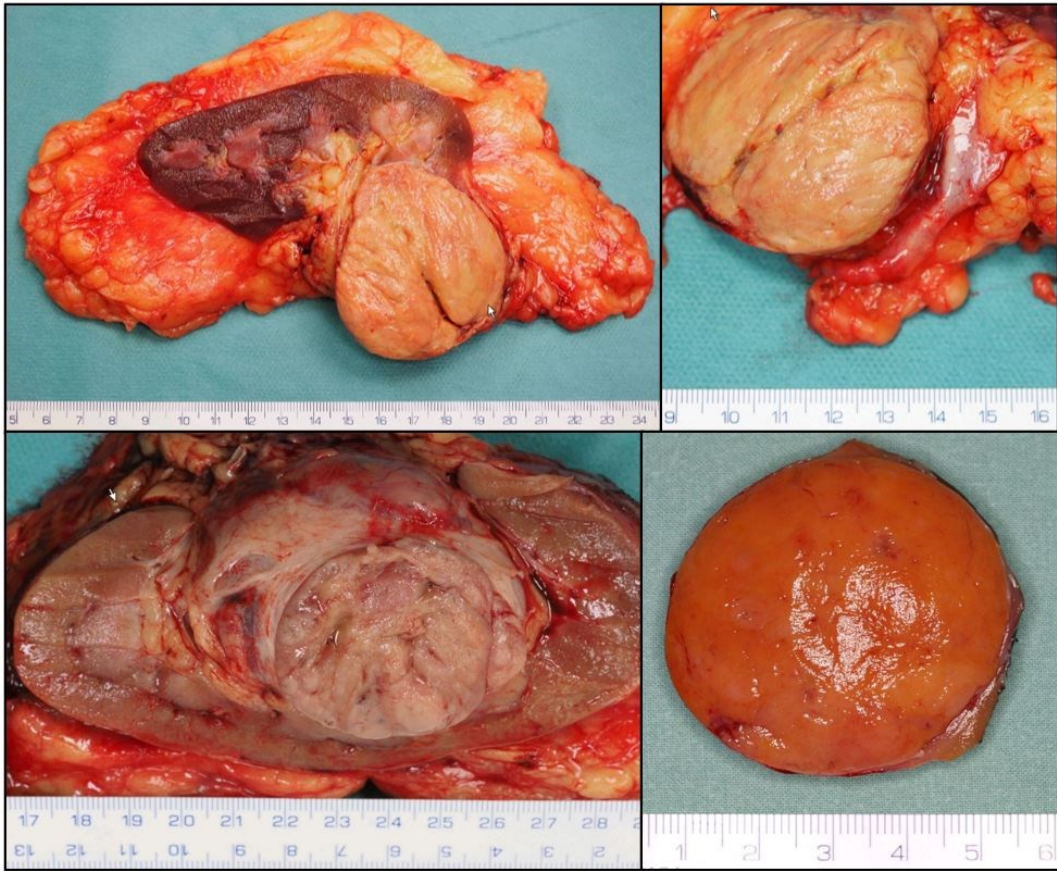
predisponujících ke vzniku spontánního pneumotoraxu. Kožní léze se vyskytují především na obličeji, krku a horní části trupu (146). Plicní cysty jsou lokalizovány zejména v bázích plic (147, 148). Riziko vzniku renálních tumorů je u nemocných s BHD syndromem 15-30 %. Renální léze jsou typicky multifokální a bilaterální, průměrný počet nádorů ledvin je 5,3 na jednoho pacienta. Průměrný věk diagnózy nádoru ledviny je u této skupiny nemocných 45 let (149). Nádory jsou makroskopicky solidní, hnědožluté, někdy je patrná centrální bílá jizva. Společným histopatologickým znakem bývá převaha eozinofilní/onkocytické diferenciaci (150). Nejčastěji se jedná o hybridní onkocytické/chromofobní tumory, které jsou charakterizovány koexistencí onkocytických a chromofobních buněk v rámci jednoho nádoru. Hybridní tumory bývají dobře ohraničené a neopouzřené, někdy je patrná centrální myxohyalinní jizva (19, 151). Druhým nejčastějším nádorem ledvin u pacientů s BHD je chRCC (představuje asi 34 %), nejčastěji jeho klasická subvarianta. Jedná se o low-grade nádory, které se nechovají agresivně (152). CcRCC a pRCC se vyskytují v rámci BHD syndromu vzácně, mají ale horší prognózu. Byl popsán i případ generalizovaného RCC u pacienta s BHD syndromem (153).

### **2.1.2 Cowdenův syndrom**

Cowdenův syndrom se řadí mezi PTEN (phosphatase and tensin homolog) hamartomózní nádorové syndromy. Jeho příčinou je germinální mutace tumor supresorového genu *PTEN* (10q23) (154). Typické jsou kožní a slizniční změny, makrocefalie a nádory štítné žlázy, prsu a endometria. Riziko RCC u nemocných s Cowdenovým syndromem je až třicetnásobně vyšší než u běžné populace (155). Nejčastějším histopatologickým typem je pRCC a chRCC (67, 156).

### **2.1.3 Komplex tuberózní sklerózy**

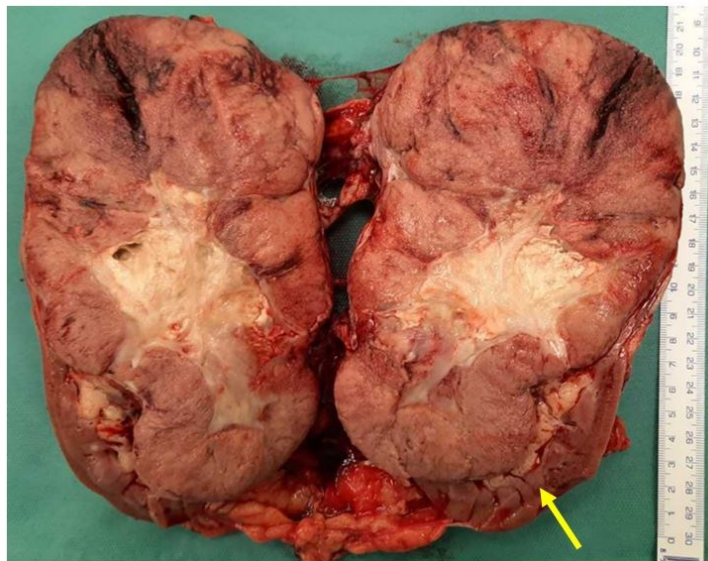
ChRCC se může vzácně vyskytnout i u pacientů s tuberózní sklerózou (TSC, tuberous sclerosis complex). Z lézí ledvin jsou ale mnohem častější renální cysty a klasický či potencionálně maligní epitelioidní angiomyolipom. Riziko vzniku RCC je u pacientů s tuberózní sklerózou 2-4 %. Kromě již zmíněného chRCC se může vyskytnout ccRCC nebo ESCRCC. Ve srovnání se sporadickým RCC mají TSC asociované RCC specifické klinicko-patologické znaky, které zahrnují mladší věk diagnózy, predominanci ženského pohlaví, vícečetné RCC (synchronní i metachronní), asociaci s angiomyolipomy a indolentní chování (67, 157).



**Obrázek 23** - Makroskopické varianty chRCC. Typicky se jedná o šedé až světle hnědé, dobře ohraničené nádory.

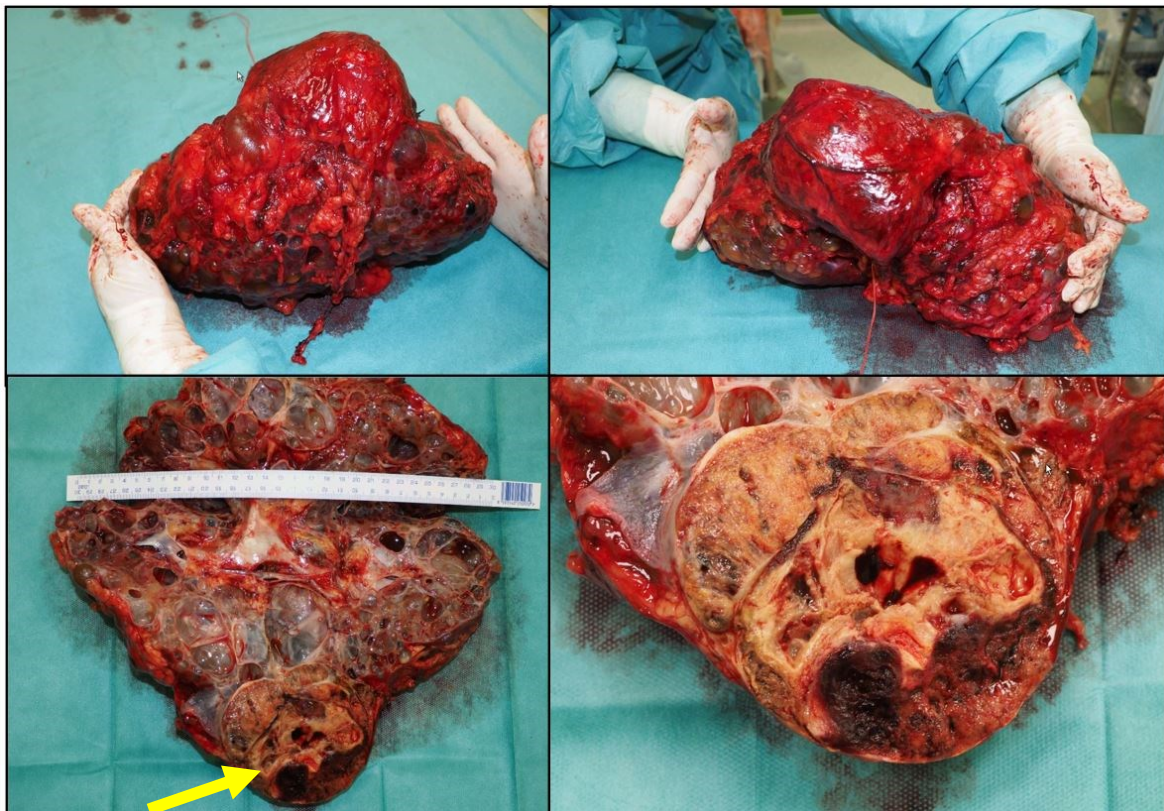
*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*





**Obrázek 24** - Makroskopický preparát po nefrektomii. Patrný objemný tumor ledviny s centrální žlutobílou nekrózou, reziduální srpek zdravé tkáně ledviny kaudálně (žlutá šipka). Histologicky klasický chRCC.

*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 25** - Makroskopický preparát polycystické ledviny se solidním žlutavým tumorem, který je místy prokrvácený a nekrotický. Histologicky adenomatoidní pigmentový chRCC.

*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*

## 2.2 Histopatologie a diferenciální diagnostika chRCC

V rámci chRCC se rozeznávají 2 hlavní morfologické varianty – klasická a eozinofilní. Pro klasický chRCC je charakteristická přítomnost velkých buněk s listovitým tvarem a světlou, ostře ohraničenou cytoplazmou, u eozinofilního typu převažují menší buňky oxyfilní s cytoplazmou granulární. Buňky bývají typicky uspořádané solidně nebo solidně alveolárně. Jádra bývají velká s nerovnými okraji (tzv. hrozinkovitá nebo raisinoidní jádra) a perinukleárním projasněním, častým nálezem jsou binukleární buňky (35, 158). Cytoplazma (zejména klasického) chRCC se barví Haleho metodou, která využívá afinity kyselých skupin mukopolysacharidů v cytoplazmě buněk k roztoku koloidního železa při nižším pH. Výslednou reakcí je retikulární typ zbarvení buněk chRCC akcentující jejich mezibuněčnou hranici. Tato metoda se ale dnes už příliš nepoužívá vzhledem k možným technickým problémům při jejím provádění a obtížné interpretaci – některé chRCC vykazují jen fokální nebo slabou pozitivitu (159, 160). Ultrastrukturálně jsou pro chRCC typické četné cytoplazmatické mikrovezikuly ve světlých buňkách (pravděpodobně související s defektním vývojem mitochondrií), v eozinofilních buňkách jsou zase patrné hojně se vyskytující mitochondrie (161). Mitotická aktivita není u chRCC častá (131).

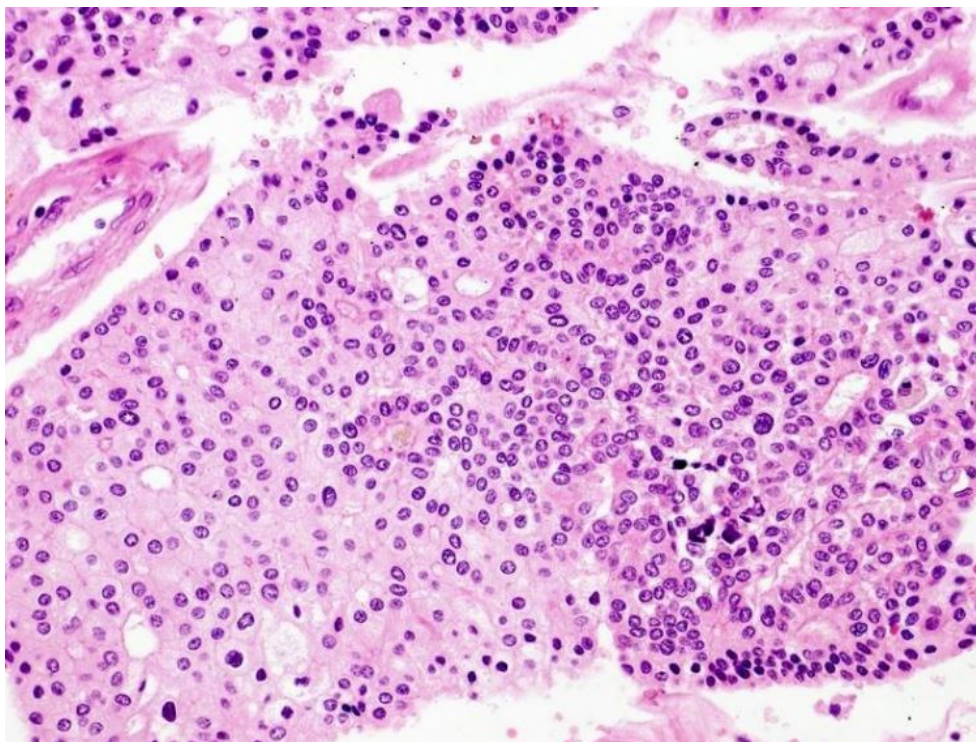
Od konce 90. let byla popsána řada dalších, vzácněji se vyskytujících, histologických variant chRCC. Z praktického hlediska je lze dělit podle znaků morfologických (neuroendokrinní chRCC, small cell-like chRCC), architektonických (papilární, adenomatoidní, mikrocystický, multicystický) a kombinace morfologických a architektonických znaků. Přesná incidence jednotlivých histologických variant chRCC není známa (162).<sup>b</sup>

ChRCC nemá žádnou (nebo má slabou) fibromuskulární pseudokapsulu a jeho růst může vést k utlačení renálních tubulů a v ojedinělých případech ke vzniku papilárních tumorů a tím ke vzniku tumoru kolizního (tj. simultánnímu výskytu různých typů tumorů v jedné lokalizaci) (163, 164).

---

<sup>b</sup> Podrobněji se této problematice věnuje výzkumná část disertační práce.





**Obrázek 26** - Histologický preparát chRCC. Barvení HE. Mikroskopicky je chRCC tvořen buňkami s objemnou cytoplazmou, která je granulárně eozinofilní nebo světlá, mezibuněčné hranice jsou akcentovány (leaf/plant-like cells). Jádra mají svraštělý tvar a charakteristická je přítomnost perinukleárního projasnění.

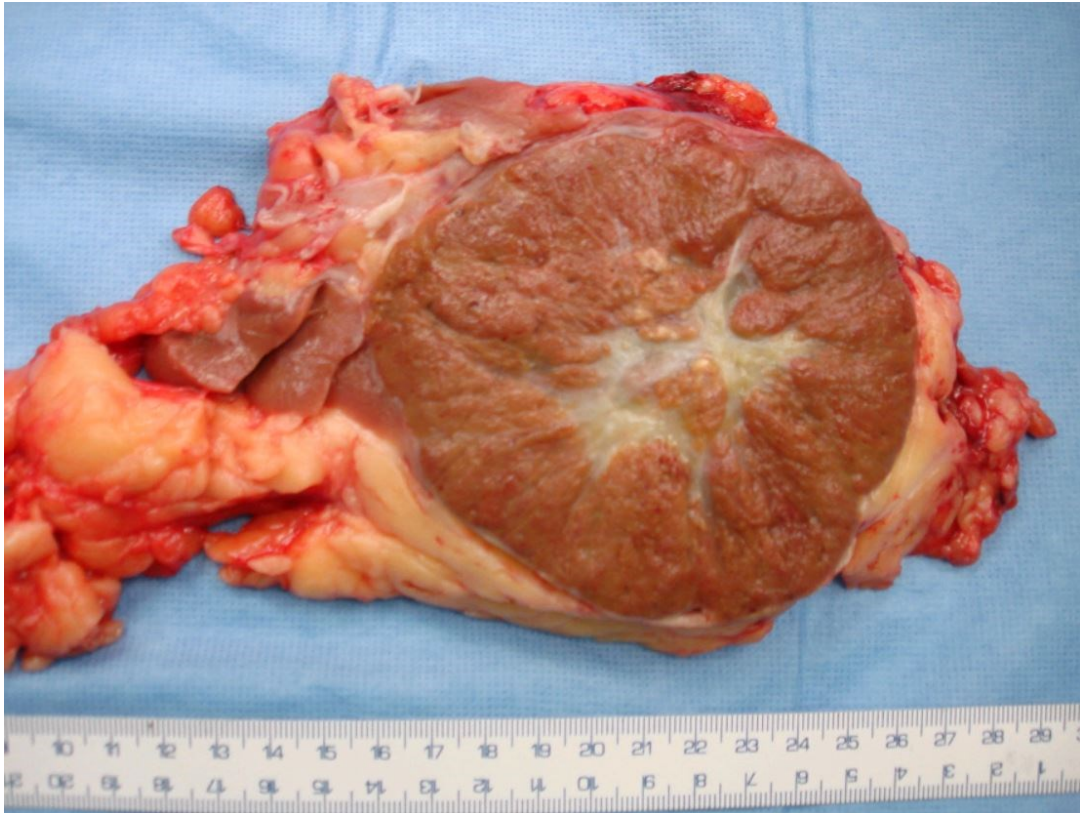
*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

Imunohistochemicky je chRCC pozitivní v CD117 (C-Kit), EMA, CK8, CK18 a často i v parvalbuminu. Difúzně pozitivní bývá cytokeratin CK7, u eozinofilní varianty bývá CK7 pozitivita jen fokální nebo může být CK7 negativní (35, 159). Vimentin je většinou negativní, nicméně ojediněle může vykazovat reaktivitu (165). CA-IX bývá negativní. PD-L1 exprese  $\geq 5\%$  nádorových buněk je u chRCC málo častá a byla popsána u 5,6 % z nich. PD-L1 exprese v tumor infiltrujících mononukleárních buňkách je asi 36 %, ale nekoreluje s TNM stadiem nebo nádorovým gradem (166).

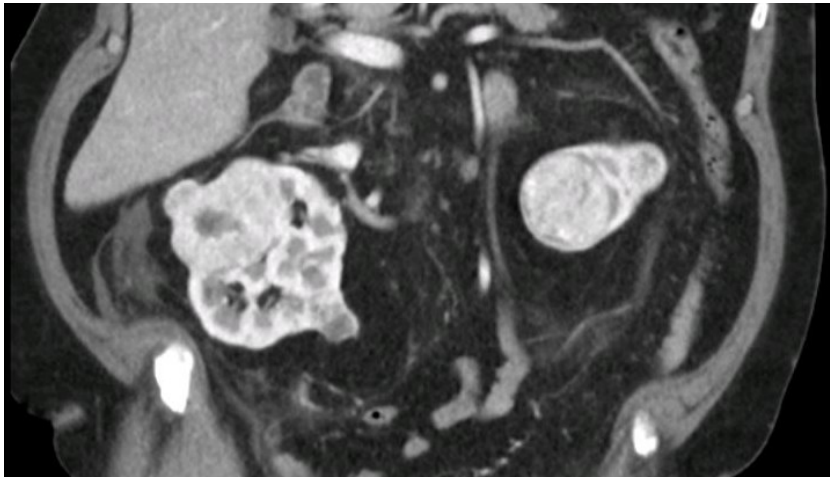
ChRCC se v řadě znacích podobá benignímu renálnímu onkocytomu, který představuje 6-9 % všech solidních tumorů ledviny (167). Oba nádory vycházejí z interkalárních buněk sběrných kanálků, většinou jsou lokalizovány v kůře ledviny, jsou dobře ohraničené a kapsula u nich chybí. Na řezu se jedná o hnědé nádory, někdy obsahují jizvu, která bývá u onkocytomu centrálně lokalizovaná. Histologicky jsou oba tvořeny onkocytickými buňkami. V určitých morfolozických znacích a IHC profilu se ale mohou lišit. U chRCC jsou jádra většinou svraštělá, dvou- i vícejaderná, usazená v perinukleárním projasnění. Jádra u renálního onkocytomu jsou naopak spíše kulatá a relativně uniformní (168). Imunohistochemicky bývá renální onkocytom zpravidla CK7 negativní a

nevykazuje ztrátu exprese RB1 (169). Na základě podobností těchto dvou jednotek se v minulosti uvažovalo, že renální onkocytom by mohl být prekurzorem (označován byl jako chromofobní adenom), který může progredovat do chRCC (170, 171). Uvažovalo se o podobné souvislosti jako u adenomu a adenokarcinomu při vzniku kolorektálního karcinomu (172). Nicméně další práce na základě podrobnějšího poznání pozadí nádorů, zejména molekulárně genetického, tuto souvislost nepotvrdily (172).

Renální tumory tvořené onkocyty, velkými buňkami s granulární cytoplazmou, byly popsány již v roce 1942. Onkocytom byl později charakterizován jako nezhoubný nádor ledviny, popisovány ale byly i případy jeho maligních forem (atypický onkocytom nebo metastazující onkocytom) – jednalo se pravděpodobně o chRCC (173, 174). Renální onkocytom je nezhoubný tumor ledviny, který je tvořen buňkami s objemným množstvím eozinofilní cytoplazmy vyplněné mitochondriemi. Intenzita hnědého nebo mahagonového zbarvení závisí na množství eozinofilních buněk. Benigní povahu této jednotky potvrdili ve své rozsáhlé klinicko-patologické studii Trpkov et. al, kteří u 109 případů renálního onkocytomu neprokázali případy lokální recidivy, vzdálených metastáz ani úmrtí v důsledku tumoru (průměrný follow-up byl 51 měsíců) (167). Pro onkocytom jsou charakteristické ztráty chromozomů 1, 14, 21, X a Y, popsány byly taktéž mutace mitochondriálních genů (175). Hereditární formy renálního onkocytomu se mohou vyskytovat v rámci BHD syndromu. Mnohočetné unilaterální nebo bilaterální onkocytomy se vyskytují v rámci renální onkocytózy (176). Jedná se o vzácné onemocnění charakterizované četnými onkocytickými tumory ledvin, jehož patogeneze není zatím zcela objasněna (177, 178). Kromě klasického onkocytomu se může v rámci renální onkocytózy v ledvině vyskytovat i chRCC nebo tumory s hybridní onkocytickou morfologií.



**Obrázek 27** - Makroskopický preparát po nefrektomii, objemný hnědý tumor s centrální jizvou. Histologicky renální onkocytom.  
*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 28** - CT, koronární řez. Nemocný s mnohočetnými tumory ledvin, biopsicky verifikován renální onkocytom při suspektní renální onkocytóze.  
*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*

Diferenciálně diagnosticky je tedy hlavní výzvou histopatologické odlišení chRCC (zejména jeho eozinofilní varianty) od benigního onkocytomu. Problematické to může být

zejména při dostupnosti malého objemu tkáně, například po punkční biopsii ledviny. Další jednotky, které je nutné zvažovat v rámci diferenciální diagnostiky chRCC, jsou recentně popsané ostatní onkocytické tumory (například LOT či EVT), hereditární SDHB-deficientní RCC a FHRCC, epiteloidní AML (oncocytooma-like), TFE3 a TFEB translokační RCC a ESCRCC (19, 20).

### 2.3 Grading a prognostické faktory chRCC

Nádorový grade je spolu se stagingem onemocnění jeden z nejdůležitějších prognostických faktorů renálního karcinomu. Gradingové systémy jsou založeny především na cytomorfoloogické diferenciaci neoplastických buněk, ale hodnoceny mohou být i jiné faktory, například přítomnost nádorové nekrózy. Grading a predikce biologického chování jsou u chRCC dlouhodobě problematickým tématem. Grading dle konvenčních gradingových systémů (jaderný grading dle Fuhrmanové nebo WHO/ISUP) nekoreluje u chRCC s jeho biologickým chováním (78, 179). Bylo navrženo několik gradingových schémat specifických pro chRCC, ale u žádného z nich nebyl zatím prokázán jeho klinický přínos. Na rozdíl od ccRCC a pRCC není v současné chvíli pro chRCC validován žádný specifický gradingový systém a u chRCC se nedoporučuje grading provádět (19).

Oproti ccRCC jsou nepravidelná jádra a jaderný pleomorfismus u chRCC častým nálezem. Grade dle Fuhrmanové je proto zpravidla u chRCC vyšší i přes to, že většina nádorů má příznivou prognózu (dochází k overgradingu) (168). Grade dle WHO/ISUP je zase založen na přítomnosti promínujících jadérek, ty ale nejsou u chRCC časté.

Paner et al. v roce 2010 navrhli třístupňový gradingový systém zohledňující jaderné atypie, které jsou u chRCC normálním nálezem. Do gradingového schématu navíc zahrnuli i další parametry jako je shlukování jader a jejich velikost (180).

**Tabulka 8 - Grading chRCC dle Panera (180)**

<b>Grade 1</b>	chRCC s (obvyklým) konstitutivním jaderným rozsahem, ale bez jaderného shlukování a jaderných anaplazií (jak je definováno v grade 2 a 3)
<b>Grade 2</b>	chRCC s jaderným shlukováním a přítomností jaderných pleomorfismů (variace ve velikosti jader a zřetelné nepravidelnosti jaderného chromatinu)
<b>Grade 3</b>	chRCC s jednoznačnými atypiami (laločnatá jádra, obrovskobuněčné nádorové buňky) a/nebo přítomnost sarkomatoidních změn

Grading chRCC dle Panera ale nakonec nebyl pro běžné používání v klinické praxi vyhovující vzhledem k nízké reprodukovatelnosti výsledků v důsledku variability pozorování mezi vyšetřujícími, ale i v rámci jednoho vyšetřujícího. Jiná studie navíc prokázala, že tento gradingový systém neposkytl další prognostické informace při zařazení stadia nádoru a sarkomatoidní diferenciaci (181). Avulova et al. validovali gradingový systém dle Panera na skupině 266 pacientů léčených nefrektomií pro nemetastatický chRCC a ke zlepšení jeho prognostické schopnosti navrhli jeho rozšíření na čtyřstupňové schéma, které inkorporuje přítomnost nádorové nekrózy (grade 1 – very low-risk, grade 2 – low-risk, grade 3 – podobný histopatologický obraz jako grade 2 + znaky nádorové nekrózy, intermediate-risk, grade 4 – high-risk) (182-185). Prognostický význam tohoto gradingového systému validovali Liu et al., nicméně neprokázali signifikantní rozdíl v CSS u skupiny nemocných s gradem stupně 2 a 3 (186).

V jiné práci nebyla prokázána významná souvislost mezi klinickými výsledky a modifikovaným nádorovým gradingovým systémem, který zahrnoval mitotický index, cytologickou eozinofilii a histologickou architekturu (187).

Ohashiho dvoustupňový gradingový systém (low versus high grade) je založený na přítomnosti nádorové nekrózy a sarkomatoidních znaků v nádoru. Na rozdíl od předchozích gradingových systémů vykazuje mnohem silnější prognostický vliv a korelaci klinického výstupu. Efektivně identifikoval tumory s vyšším rizikem progresu (188). Nicméně se nejedná o standardní gradingový systém, protože nezohledňuje cytomorfologické buněčné znaky (například posouzení jader nebo jadérek).

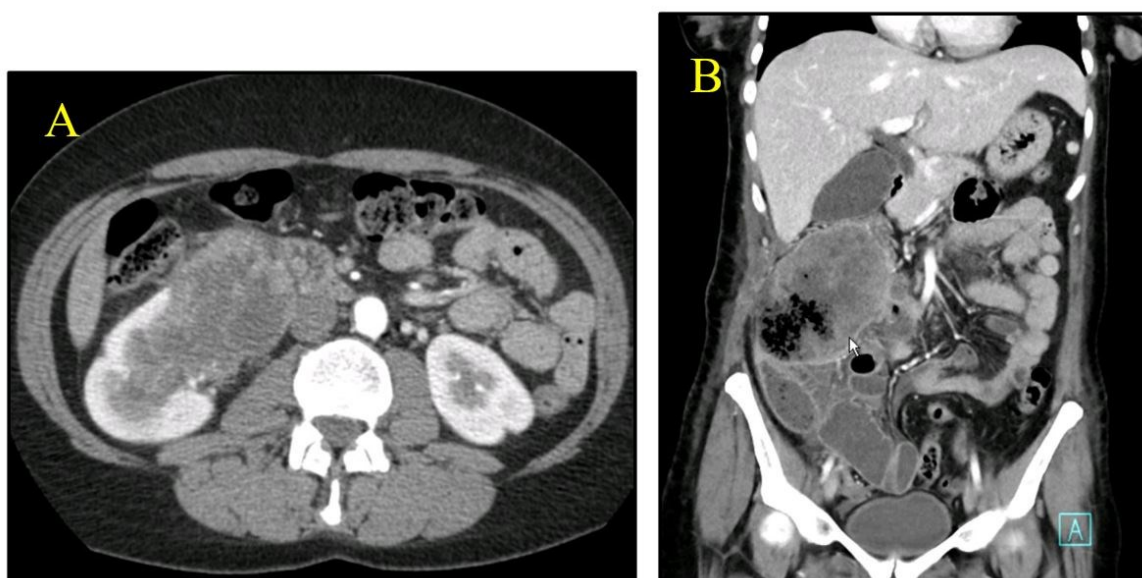
Hlavním úkolem u histologického gradingu chRCC je identifikovat tu skupinu nádorů (asi 5-10 %), u kterých je riziko progresu a metastazování (110). Signifikantně vyšší riziko horších RFS a OS mají tumory s vyšším T stagingem a se sarkomatoidní diferenciací. Přítomnost sarkomatoidní diferenciaci a/nebo nádorové nekrózy byly jedinými morfologickými znaky, které byly signifikantně asociované se špatnou prognózou (188).

Prevalence sarkomatoidní diferenciaci se dle dřívějších dat zdála být u chRCC vyšší než u ostatních histologických typů RCC s udávaným rozmezím 2-9 % (19, 189). Peralta-Venturina et al. udávají zastoupení sarkomatoidní diferenciaci u chRCC 9,4 % (5/53), Cheville et al. 8,7 % (9/103), Amin et al. 8,3 % (12/145), zatímco Przybycin et al. popisují sarkomatoidní diferenciaci pouze ve 2,0 % (4/203) (109, 187, 190-193). Novější práce naznačují spíše nižší prevalenci sarkomatoidní diferenciaci u chRCC (Ohashi et al. 3,1 %, Casuscelli et al. 1,2 %) (125, 188). Přítomnost sarkomatoidní diferenciaci zhoršuje prognózu pacientů s chRCC, s její přítomností se snižuje 10leté CSS z 90 % na 27 % (110,



190). U metastatického chRCC je udávána prevalence sarkomatoidní diferenciace 26 % (194).

Nádorová nekróza musí být odlišena od tromboembolické koagulační nekrózy, která je zpravidla rozsáhlá a makroskopicky patrná. Tumor-specifická nekróza je charakterizována seskupením nekrotických jaderných a cytoplazmatických zbytků bez přítomnosti infiltrujících neutrofilů. Zpravidla obsahuje znaky extenzivní karyorhexe, které jsou u velkých tumorů čtenější na jejich periferii. V recentní práci bylo navrženo její pojmenování jako granulární nekróza (195).



**Obrázek 29** - (A) CT, axiální řez. Tumor pravé ledviny u 44leté ženy, která byla vyšetřována pro lumbalgie. Byla provedena nefrektomie s pravostrannou hemikolektomií. Histologicky sarkomatoidní chRCC. (B) CT, koronární řez. CT provedeno 3 měsíce po chirurgickém výkonu. Mnohočetné metastázy v pravém retroperitoneu a mezogastriu, které arodují střevní kličky, mnohočetné metastázy plic. Pacientka zemřela 3 dny po CT vyšetření.

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*

## 2.4 Zobrazovací metody v diagnostice chRCC

Nádory ledvin bývají často diagnostikovány jako incidentální nález na zobrazovacích vyšetřeních břicha prováděných z jiné indikace. Ultrasonografický (USG) obraz tumoru ledviny je variabilní, pro detekci menších ložisek je USG málo citlivá metoda (196). Metodou volby pro zobrazení nádoru ledviny při jeho stagingu je vícefázové CT vyšetření, které mimo jiné zobrazí rozsah nádoru, posoudí případné žilní postižení,

zvětšení regionálních lymfatických uzlin či přítomnost vzdálených metastatických ložisek, ale přinese také informaci o morfologii ledviny kontralaterální.

ChRCC se na USG vyšetření často manifestuje jako solidní tumor s variabilní echogenitou, ve většině případů s dobře detekovatelným vaskulárním průtokem na dopplerometrickém vyšetření. Vzácně je ultrasonograficky detekovatelná centrální jizva (197). Při USG vyšetření s použitím kontrastní látky (CEUS, contrast-enhanced ultrasonography) se chRCC většinou zobrazuje jako solidní ložisko s menší mírou enhacementu, než má kůra ledviny, jeho homogenita je obdobná jako u ccRCC (198).

Na CT bývá chRCC většinou dobře ohraničená a homogenní léze. Vzácně obsahuje cystická ložiska a nekrózy, kalcifikace jsou přítomné ve 14-34 % tumorů (199). Centrální jizva je na CT patrná asi u 19-34 % případů, loukoťovitý charakter sycení je vzácný (197, 200). Po aplikaci kontrastní látky se chRCC na CT sytí méně než ccRCC a peak sycení bývá v nefrografické fázi.

Na MRI bývá chRCC na T2 středně hypersignální. Po aplikaci gadoliniové kontrastní látky se sytí středně intenzivně, více než pRCC, ale méně než ccRCC. Typ sycení může mít loukoťovitý charakter, podobně jako u onkocytomu.

V rámci zobrazovacích vyšetření není tedy žádný znak pro chRCC patognomický. Při výskytu určitých znaků lze ale na přítomnost chRCC usuzovat. Jedná se většinou o solidní léze bez signifikantních okrsků nekroz, hemoragií nebo cystických změn. Tím se relativně snadno chRCC odliší od cystických tumorů, multilokulární cystické renální neoplázie nízkého maligního potenciálu nebo smíšeného epiteliálního stromálního tumoru ledviny (201). ChRCC neobsahuje ložiska makroskopického tuku, to umožňuje jeho odlišení od klasického angiomyolipomu (AML). Diferenciálně diagnosticky je problematické zejména odlišení od benigního onkocytomu a na tuk chudého angiomyolipomu (lipid-poor AML). Na rozdíl od na tuk chudého AML mívá chRCC na nativním CT nižší denzitu. Na tuk chudý AML má na MRI na T2 většinou nižší signál vůči kůře ledviny, vyšší signál na T1 a výraznější postkontrastní sycení než karcinom ledviny. Peak sycení kontrastní látkou nastává u chRCC většinou později (v nefrografické fázi), u na tuk chudého AML bývá peak ve fázi kortikomedulární s následným vymytím kontrastu (202). Rozlišení těchto lézí bývá ale i tak na základě zobrazovacích vyšetření velmi obtížné (203). U renálního onkocytomu bývá odlišení ještě obtížnější vzhledem k překrývajícím se znakům, které chRCC a onkocytom mívají. Ačkoliv přítomnost centrální jizvy je pro renální onkocytom charakteristická, nejedná se o diagnostický znak. Například Cochand-Priolett et al. popsali v rámci histologického vyšetření přítomnost fibrózní jizvy u 45 % renálních onkocytomů, u chRCC tomu bylo ve 23 % (204). U maligních nádorů ledvin navíc na zobrazovacích vyšetřeních může pravou jizvu často imitovat přítomnost nekrózy.



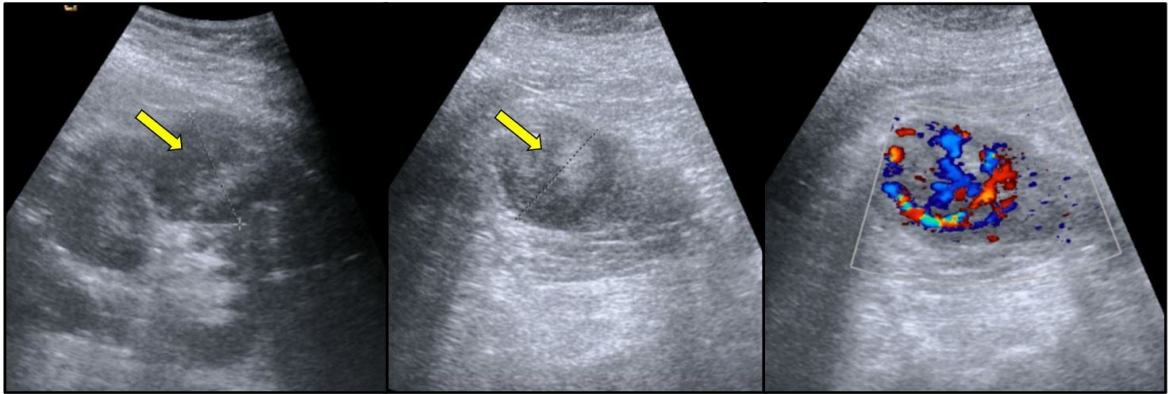
Dle některých autorů může k odlišení přispět multiparametrická MRI a využití metod kvantitativní analýzy, nicméně výsledky studií nejsou konzistentní (205-207).

Diagnostická přesnost zobrazovacích vyšetření (CT, MR) je tedy v rámci diagnostiky onkocytomu omezená a histopatologická verifikace zůstává jedinou spolehlivou diagnostickou metodou (208). Novou možností v diferenciální diagnostice je  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT/CT, které vykazuje vysokou senzitivitu a specificitu v rozlišení benigních a low-grade renálních lézí (209, 210). Tato metoda dokáže poměrně spolehlivě rozlišit onkocytom a HOCT od ostatních maligních renálních lézí prostřednictvím vysoké akumulace radiotraceru v buňkách bohatých na mitochondrie (211).

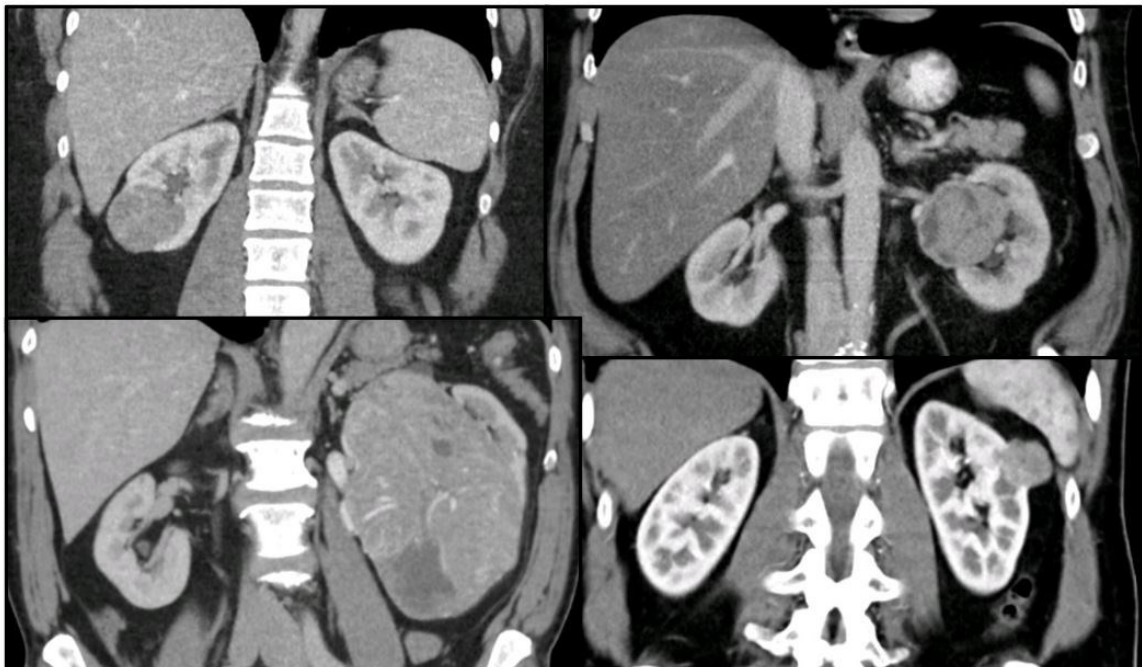


**Obrázek 30** - CT, koronární řez, arteriální fáze. Tumor levé ledviny sytící se v periférii, centrum hypodenzní. Histologicky onkocytom.

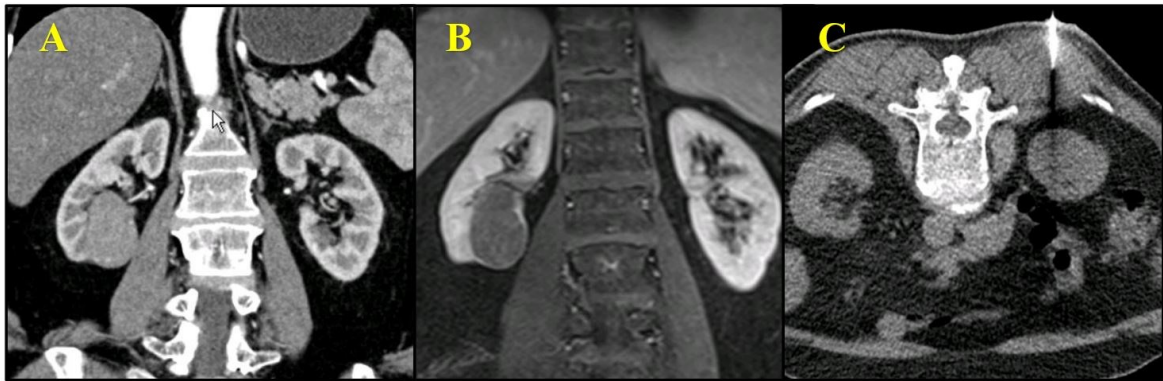
*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 31** - Ultrasonografický nález později histologicky verifikovaného chRCC.  
*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 32** - CT koronární řezy. Tumory ledvin, vše později histologicky verifikovaný chRCC.  
*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 33** - 59letý muž s náhodným ultrasonografickým nálezem tumoru pravé ledviny. **(A)** CT, koronární řez, tumor pravé ledviny, podezření na onkocytom. **(B)** MRI, koronární řez, expanze pravé ledviny s diskrétním sycením v periférii po podání kontrastní látky, suspekce na pRCC. **(C)** CT, axiální řez, biopsie ložiska pravé ledviny, histologicky chRCC, který byl potvrzen i v preparátu po otevřené resekcii ledviny v r. 2022.

*Zdroj obrázků: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň*

## 2.5 Léčba chRCC

Jediným kurativním přístupem v léčbě lokalizovaného chRCC je, stejně jako u ostatních typů RCC, léčba chirurgická – resekce ledviny nebo nefrektomie. Zvolený přístup (otevřený, laparoskopický nebo roboticky asistovaný) závisí na zkušenostech operátora, vlastnostech tumoru (velikost, uložení, blízkost hilových struktur apod.), ale i faktorech na straně pacienta (například jeho konstituce a předchozí chirurgické výkony). Lymfadenektomie se provádí jen při průkazu zvětšených regionálních lymfatických uzlin na předoperačním zobrazovacím vyšetření nebo během operačního výkonu. Alternativou u malých nádorů a u komorbidních pacientů jsou ablativní techniky (kryoablace, radiofrekvenční ablace, mikrovlnná ablace) nebo aktivní sledování (84).

Bigot et al. prokázali excelentní onkologické výsledky u skupiny lokalizovaných chRCC (n=234) léčených chirurgickou resekci. Pouze u 2 pacientů (0,8 %) se v rámci sledování (medián 35 měsíců) objevila lokální recidiva onemocnění a u žádného nemocného se nevyskytly metastázy ani úmrtí. Ze dvou popsanych recidiv se jednou jednalo o nádor s pozitivními chirurgickými okraji po primární resekci, druhý tumor měl patologické stadium pT3a (212).

Neves et al. v retrospektivní analýze 295 pacientů s chirurgicky léčeným chRCC udávají 5leté RFS 94,3 % a 10leté RFS 89,2 % (medián sledování byl 58 měsíců). U 17 pacientů (5,7 %) se v průběhu sledování objevila rekurence onemocnění, z toho u 13 z nich vzdálené metastázy (76,5 %). Přibližně u poloviny pacientů s metastatickým onemocněním bylo popsáno solitární ložisko, nejčastěji lokalizované v kosti. Časná rekurence (do 24 měsíců od chirurgické léčby) byla popsána u 8 nemocných (vždy se jednalo o stadium tumoru  $\geq$  pT2b). Jako prediktory rekurence a nádorově specifického úmrtí jsou udávány pozitivní chirurgické okraje, přítomnost nádorové nekrózy a/nebo sarkomatoidní diferenciaci a stadium tumoru  $\geq$  pT2b. Tumory bez těchto znaků mají excelentní prognózu. Závěrem byla navržena redukce radiologické dispenzarizace s provedením CT břicha a hrudníku až 2 roky po chirurgické léčbě pro tumory do stadia pT2a bez histologické přítomnosti nádorové nekrózy a/nebo sarkomatoidní diferenciaci (213). Naopak nemocní s high-risk chRCC tumory (velké nádory, sarkomatoidní diferenciaci a/nebo nádorová nekróza) mají zvýšené riziko rozvoje metastatického onemocnění a měli by být pečlivě sledováni (125).

Data týkající se léčby metastatického chRCC jsou vzhledem k malému počtu nemocných omezená. V kontrastu s velkým rozmachem terapeutických možností u ccRCC v poslední dekádě je pokrok v léčbě metastatického chRCC nevýrazný. Nemocní s generalizací této málo časté varianty nádoru ledviny nejsou dostatečně zastoupeni

v prospektivních studiích fáze III, hodnotících současné i nové možnosti cílené léčby, a většina guidelines zařazuje nemocné s metastatickým chRCC do skupiny nesvětlobuněčných (non-clear cell) renálních karcinomů. Problematické je však to, že tato nehomogenní skupina je tvořena histopatologickými jednotkami, které nemají společnou morfolologii, imunohistochemii ani molekulárně genetické pozadí. Jedinými společnými znaky je tedy lokalizace nádoru a fakt, že se nejedná o ccRCC. Terapeutický přístup u metastatického chRCC je tak často odvozován od léčebných režimů ccRCC nebo ze studií, které kombinují několik forem nesvětlobuněčných RCC (214).

Klinické studie u metastatického chRCC naznačily menší efekt tyrozinkinázových inhibitorů, mTOR inhibitorů i inhibitorů kontrolních bodů, než u ccRCC (166, 215-217). Mírně optimistický byl například výsledek studie hodnotící kombinaci everolimu a lenvatinibu, kdy parciální odpověď byla pozorována u 9 z 15 pacientů s metastatickým chRCC (216). Dvě recentní retrospektivní studie hodnotily efekt nivolumabu u nemocných s metastatickými non-ccRCC. Obě celkem zahrnovaly 15 pacientů s metastatickým chRCC a u žádného z nich nebyla pozorována objektivní radiologická odpověď na tuto léčbu (218, 219). Tato špatná odpověď může souviset s popisovanou nízkou PD-L1 expresí u chRCC (166).

Ged et al. ve skupině 109 nemocných s metastatickým chRCC prokázali přítomnost sarkomatoidní diference u 29 z nich (27 %). OS u skupiny se sarkomatoidními znaky byl výrazně nižší než u skupiny, která tyto znaky neobsahovala (7,5 měsíce versus 38 měsíců). U pacientů, kterým bylo primárně diagnostikováno nemetastatické onemocnění, byla doba od provedení nefrektomie do vzniku metastáz výrazně kratší u těch, v jejichž preparátu byly přítomny rysy sarkomatoidní diference (medián 2,7 měsíce). Přítomnost sarkomatoidní diference byla dále asociována s omezenou odpovědí na systémovou léčbu metastatického chRCC (194). Nicméně imunologické pozadí renálních karcinomů se sarkomatoidními znaky vykazuje odlišné molekulární pozadí s častější expresí PD-L1 a vysoké zastoupení tumor infiltrujících lymfocytů (220). Proto by kombinovaná léčba inhibitory kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitory) mohla být relevantní i u nemocných s metastatickým chRCC se sarkomatoidní diferenciací.

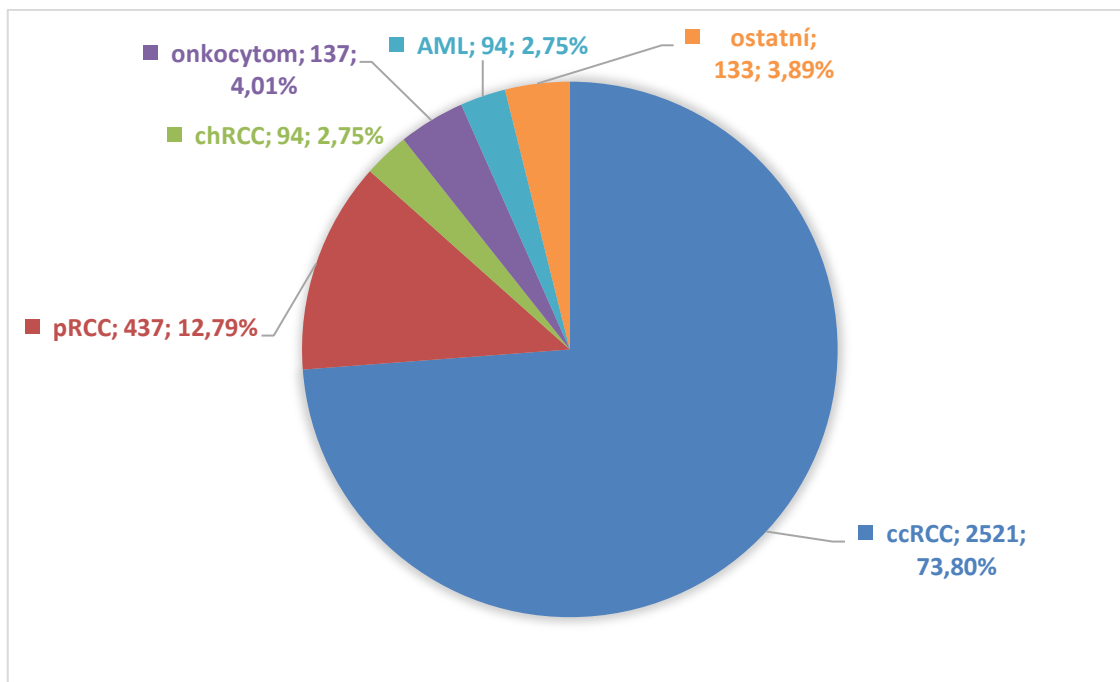
Zajímavým tématem v souvislosti s chRCC je ferroptóza. Ferroptóza je typ programované buněčné smrti buňky, pro jejíž indukci je důležitá hladina volného železa uvnitř buňky a akumulace lipidových peroxidů na buněčné membráně (221). K její aktivaci mohou vést dva mechanismy. Jednak zablokování přenosu cysteinu do buňky prostřednictvím cystin-glutamátového transportního systému, což vede k snížení syntézy hlavního buněčného antioxidantu – glutathionu (cystein je důležitým substrátem při syntéze glutathionu). Druhým mechanismem je inhibice glutathionperoxidázy 4, která využívá redukovaný glutathion k neutralizaci peroxidace lipidů. Právě možnost indukce

feroptózy v nádorových buňkách jako alternativa buněčné smrti je v poslední době častým předmětem studií. Bylo prokázáno, že inhibitory cystin-glutamátového transportního systému a inhibitory glutathionperoxidázy 4 vedou k zastavení nádorového růstu in vitro a in vivo a indukují ferroptózu v určitých nádorových typech (222-225). Vysoká citlivost buněk k ferroptické buněčné smrti prostřednictvím inhibice cystin-glutamátového transportního systému byla také pozorována u chRCC. Buňky chRCC jsou závislé na přísunu cysteinu k udržení vysokého množství intracelulárního glutathionu. Zacílení na cystein, buď blokováním jeho přísunu do buňky, nebo podpořením jeho degradace cysteinázami, by mohlo být první možností cílené léčby metastatického chRCC (143).

Závěrem lze tedy konstatovat, že optimální terapie metastatického chRCC chybí. Je třeba dalších kvalitních studií s adekvátním počtem pacientů, které budou zohledňovat specifickou biologii chRCC. Vzhledem k odlišnosti chRCC a ccRCC je nutné hledat specifickou terapii, a ne pouze přejímat konvenční léčebné strategie běžně používané u ccRCC.

## **2.6 Chromofobní renální karcinom na Urologické klinice FN Plzeň**

Na Urologické klinice FN Plzeň bylo v letech 2001-2021 provedeno celkem 3416 operací pro nádor ledviny, z toho pouze u 94 případů (2,75 %) byl v rámci histologického vyšetření preparátu verifikován chRCC. O benigní onkocytom se jednalo v 137 případech (4,01 %).



**Obrázek 34** - Histologické výsledky operací nádorů ledvin na Urologické klinice FN Plzeň v letech 2001-2021. Celkový počet operací pro nádor ledviny v tomto časovém období byl 3416.

Za časové období 2007-2019 jsme ve spolupráci s radiology provedli biopsii tumoru ledviny u celkem 200 nemocných, z toho jen třikrát byl histologicky prokázán chRCC (226). Ve všech třech případech byla indikací k biopsii verifikace nejasné léze ledviny, kdy při případném histologickém průkazu renálního onkocytomu bychom místo chirurgického řešení zvolili sledování. Ani jednou nebyl chRCC biopsicky prokázán u skupiny nemocných s metastatickým renálním karcinomem indikovaných k biopsii před zahájením cílené onkologické léčby (226).



### **3. Výzkumná část disertační práce**

#### **3.1 Cíl práce**

Jak již bylo zmíněno, chRCC představuje heterogenní skupinu renálních neoplázií. Kromě dvou základních variant (klasická a eozinofilní) byla popsána řada dalších subtypů se vzácnějšími histologickými znaky. Zatím ale nebylo prokázáno, jaký mají aberantní histologické varianty chRCC vliv na prognózu onemocnění.

Cílem práce je posoudit vliv histologické rozmanitosti chRCC (klasický/eozinofilní chRCC versus vzácné histologické varianty chRCC) na klinické výsledky (recidiva onemocnění, rozvoj vzdálených metastáz a úmrtí v důsledku onemocnění).

#### **3.2 Materiál a metody**

Jedná se o mezinárodní multiinstitucionální studii případů a kontrol aberantních histologických variant chRCC, které se účastnilo celkem 14 institucí z 10 různých zemí (Česká republika, Španělsko, Chorvatsko, Litva, Bosna a Hercegovina, Rakousko, Slovensko, Mexiko, Spojené státy americké a Kanada).

Z plzeňského mezinárodního patologického registru nádorů ledvin byly pomocí klíčových slov vyhledány vzorky chRCC s vzácnými histologickými znaky (adenomatoidní mikrocystický pigmentovaný chRCC, multicystický chRCC, chRCC s neuroendokrinní diferenciací, chRCC s papilární proliferací, onkocytický chRCC a small cell-like chRCC). Celkem se podařilo shromáždit soubor 98 histologických vzorků, z nichž bylo později 9 vyřazeno v důsledku nedostatku relevantních klinických a patologických informací. Pro porovnání byla vytvořena druhá, kontrolní, skupina, která byla složena z klasických a eozinofilních variant chRCC. Kontrolní skupina obsahovala celkem 70 případů věkem a velikostí tumoru srovnatelných se studovanou skupinou vzácných histologických subtypů chRCC.

Histopatologické vzorky byly zpracovány standardní technikou. Tkáň k mikroskopickému vyšetření byly fixovány formalinem a v parafinu (FFPE, formalin-fixed and paraffin-embedded), krájeny mikrotomem a barveny hematoxylinem-eozinem. Vzorky byly nezávisle vyšetřeny dvěma urologickými patology k potvrzení diagnózy i histologického subtypu.

U jednotlivých případů byly prostřednictvím participujících organizací získány klinické a patologické informace, konkrétně se jednalo o věk v době diagnózy chRCC, pohlaví pacienta, velikost primárního nádoru, přítomnost nádorové nekrózy a sarkomatoidní diferenciaci a délku sledování (follow-up). Doba sledování byla spočítána od provedení operace do zjištění vzdálených metastáz, úmrtí nebo poslední zaznamenané kontroly. Klinické výstupy zahrnovaly přítomnost lokální recidivy onemocnění, rozvoj vzdálených metastáz (definováno jako progresse onemocnění v neregionálních lymfatických uzlinách nebo v jiném orgánu, než je ledvina) a úmrtí v důsledku chRCC.

**Statistická analýza:** hodnoty kvantitativních spojitých parametrů byly vypočítány jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka (SD). Pro porovnání kategoriálních proměnných byl použit Pearsonův  $\chi^2$  test a rozšířený Fisherův exaktní test. V rámci porovnání mezi finálními patologickými skupinami byl použit nezávislý dvouvýběrový *t*-test pro spojitě proměnné a Fisherův exaktní test pro kategoriální proměnné.

Všechny testy byly oboustranné a hranice statistické významnosti byla stanovena na  $p < 0,05$ . Veškeré deskriptivní a inferenční statistické analýzy byly zpracovány pomocí softwaru Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) verze 19,0 (Chicago, IL, USA).

### 3.3 Výsledky

Studovaná skupina (vzácné histologické varianty chRCC) obsahovala 89 případů, kontrolní skupina (klasický a eozinofilní chRCC) 70 případů, které byly věkem a velikostí tumoru srovnatelné se studovanou skupinou. Z variantních histologických subtypů chRCC se nejčastěji vyskytoval adenomatoidní cystický pigmentovaný chRCC (66/89, 74,2 %), následoval multicystický chRCC (10/89, 11,2 %) a papilární chRCC (9/89, 10,1 %), jednou se jednalo o neuroendokrinní variantu chRCC (1/89, 1,1 %) a jednou o small cell-like chRCC (1/89, 1,1 %). V kontrolní skupině bylo 62 klasických chRCC (88,6 %) a 8 eozinofilních chRCC (11,4 %).

Tabulka 9 shrnuje klinicko-patologickou charakteristiku studované a kontrolní skupiny. Nebyly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami ve věku diagnózy chRCC, pohlaví, velikosti tumoru, přítomnosti nádorové nekrózy, přítomnosti sarkomatoidní diferenciaci a vzniku metastatického onemocnění nebo úmrtí v důsledku chRCC. Průměr doby sledování byl vyšší u skupiny vzácných histologických variant (78,5 měsíců) než v kontrolní skupině (56,1 měsíců) ( $p=0,019$ ).

**Tabulka 9 - Demografická a klinická charakteristika studované a kontrolní skupiny**

	<b>Studovaná skupina<sup>*</sup></b> <b>(n=89)</b>	<b>Kontrolní skupina<sup>**</sup></b> <b>(n=70)</b>	<b>p-value</b>
<b>Věk v době diagnózy (roky), průměr ± SD</b>	60,5 ± 13,6	61,7 ± 12,7	0,58
<b>Mužské pohlaví, n (%)</b>	44 (49,4 %)	39 (55,7 %)	0,26
<b>Velikost tumoru (mm), průměr ± SD</b>	58,5 ± 43,2	50,3 ± 32,5	0,19
<b>Přítomnost nekrózy, n (%)</b>	8 (9 %)	3 (4,3 %)	0,34
<b>Přítomnost sarkomatoidních znaků, n (%)</b>	2 (2,2 %)	3 (4,3 %)	0,65
<b>Follow-up (měsíce), průměr ± SD</b>	78,5 ± 67,2	56,1 ± 47,2	0,019
<b>Metastázy nebo úmrtí v důsledku chRCC</b>	4 (4,5 %)	3 (4,3 %)	0,63

<sup>\*</sup> vzácné histologické subtypy chRCC

<sup>\*\*</sup> klasický a eozinofilní chRCC

Tabulka 10 prezentuje vliv velikosti tumoru, přítomnosti nekrózy nebo sarkomatoidních znaků na klinické výsledky v rámci obou skupin. V obou skupinách byla přítomnost nekrózy nebo sarkomatoidní diferenciace signifikantně asociována se špatnou prognózou (metastatické onemocnění nebo úmrtí v důsledku nemoci). V kontrolní skupině (klasický/eozinofilní chRCC) byla velikost tumoru v době diagnózy signifikantně větší u nemocných, u kterých se rozvinulo metastatické onemocnění nebo zemřeli v důsledku nemoci (131,7 mm), než u těch žijících (46,7 mm) ( $p=0,02$ ). Podobné výsledky byly pozorovány u studované skupiny (101,7 mm versus 56,8 mm), ale zde rozdíl nebyl statisticky významný ( $p=0,07$ ).

**Tabulka 10** - Vliv nepříznivých klinických/histologických znaků (velikost tumoru, nekróza, sarkomatoidní diferenciacie) na klinický výsledek ve studované a kontrolní skupině

	Studovaná skupina* (n=89)		p-value
	Žijící (n=85)	Metastázy nebo úmrtí (n=4)	
<b>Velikost nádoru (mm), průměr ± SD</b>	56,8 ± 40,7	101,7 ± 86,1	0,07
<b>Přítomnost nekrózy, n (%)</b>	6 (7,1 %)	2 (50 %)	0,03
<b>Přítomnost sarkomatoidních znaků, n (%)</b>	0 (0 %)	2 (50 %)	0,002

\* vzácné histologické subtypy chRCC

	Kontrolní skupina** (n=70)		p-value
	Žijící (n=67)	Metastázy nebo úmrtí (n=3)	
<b>Velikost nádoru (mm), průměr ± SD</b>	46,7 ± 27,7	131,7 ± 25,6	0,02
<b>Přítomnost nekrózy, n (%)</b>	1 (1,5 %)	2 (66,7 %)	0,004
<b>Přítomnost sarkomatoidních znaků, n (%)</b>	0 (0 %)	3 (100 %)	0,001

\*\* klasický a eozinofilní chRCC

Tabulka 11 porovnává studovanou a kontrolní skupinu, konkrétně to, jak přítomnost nepříznivých klinických a histologických znaků (velikost tumoru, nádorová nekróza a sarkomatoidní diferenciacie) ovlivnila jejich klinický výsledek. Mezi oběma skupinami nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly.<sup>c</sup>

**Tabulka 11** - Porovnání nepříznivých klinických/histologických znaků (velikost tumoru, nekróza, sarkomatoidní diferenciacie) studované a kontrolní skupiny na základě klinických výsledků

		<b>Studovaná skupina* (n=89)</b>	<b>Kontrolní skupina** (n=70)</b>	<b>p-value</b>
<b>Nekróza, n (%)</b>	Metastázy/úmrť	2 (25 %)	2 (66,7 %)	0,27
	Žijící	6 (75 %)	1 (33,3 %)	
<b>Bez nekrózy, n (%)</b>	Metastázy/úmrť	2 (2,5 %)	1 (1,5 %)	0,57
	Žijící	79 (97,5 %)	66 (98,5 %)	
<b>Sarkomatoidní znaky, n (%)</b>	Metastázy/úmrť	2 (100 %)	3 (100 %)	0,31
	Žijící	0 (0 %)	0 (0 %)	
<b>Bez sarkomatoidních znaků, n (%)</b>	Metastázy/úmrť	2 (2,3 %)	0 (0 %)	0,63
	Žijící	85 (97 %)	67 (100 %)	
<b>Velikost nádoru (mm), průměr ± SD</b>	Metastázy/úmrť	102,5 ± 70,3	131,0 ± 25,7	0,19
	Žijící	56,0 ± 38,9	46,7 ± 27,7	

\* vzácné histologické subtypy chRCC

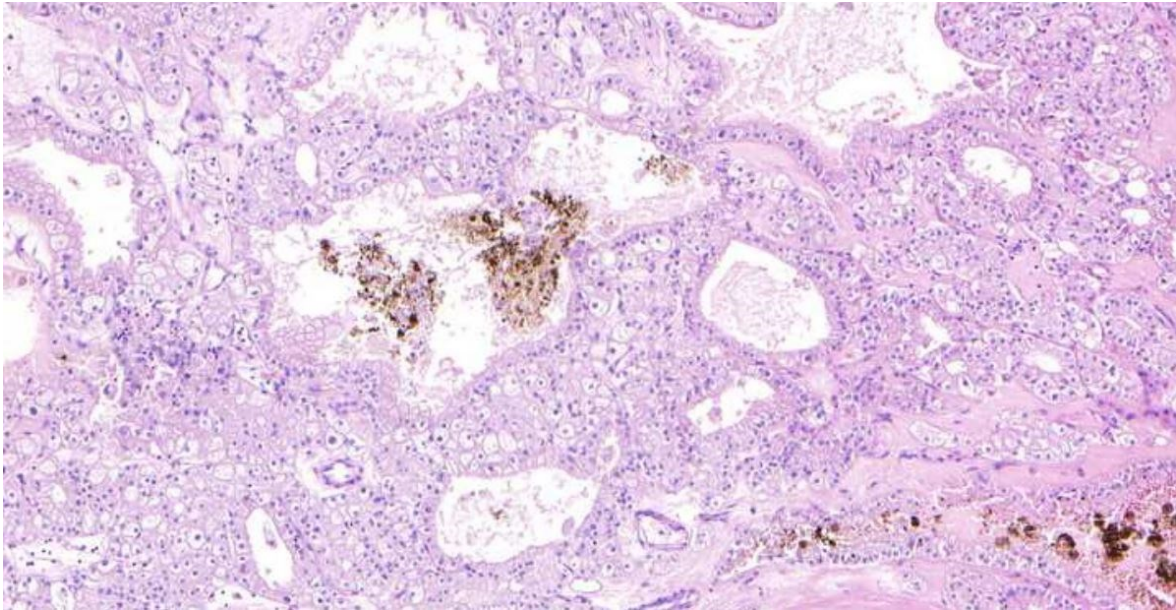
\*\* klasický a eozinofilní chRCC

<sup>c</sup> Výsledky byly autorem publikovány v práci „*Histologic Diversity in Chromophobe Renal Cell Carcinoma Does Not Impact Survival Outcome: A Comparative International Multi-Institutional Study*“. *Annals of Diagnostic Pathology*. IF 2,134. 2022 (227)

### 3.4 Diskuse

Chromofobní renální karcinom je po karcinomu světlobuněčném a papilárním třetí nejčastější renální neoplázie u dospělých. Ve srovnání s ccRCC a pRCC je spojován s příznivější prognózou, 5letá a 10letá míra přežití je dle literatury 78-100 %, respektive 80-90 % (109, 228). Typickým histologickým znakem chRCC jsou velké buňky s abundantní světlou cytoplazmou a/nebo menší buňky eozinofilní. Jádra bývají svraštělá, typické je perinukleární haló. Z hlediska morfologie chRCC jsou popsány 2 hlavní varianty. Klasický chRCC je většinou složen z obou typů neoplastických buněk (velké světlé a menší eozinofilní buňky jsou většinou uspořádány solidně nebo solidně alveolárně), u eozinofilní varianty převažují buňky eozinofilní. V posledních letech byla popsána řada aberantních histologických variant, jejichž morfologie se liší od solidně alveolární architektury typické pro klasický nebo eozinofilní chRCC.

**Adenomatoidní mikrocystický pigmentovaný chRCC** byl poprvé popsán plzeňskými autory v roce 1998 (229). Pro jeho architektoniku jsou charakteristické mikrotubulární nebo mikrocystické znaky a okrsky se světle až tmavě hnědou pigmentací, která je dána přítomností lipochromu (229-232). Cystické okrsky obsahují eozinofilní a světlé buňky s typickými hrozinkovitými jádry a perinukleárním projasněním. Předpokládá se dobrá prognóza. Hes et al. v souboru 19 pacientů během sledování (0,2-8 let) nepozorovali žádný případ lokální recidivy nebo generalizace onemocnění (231). V rámci histopatologické diferenciální diagnózy je třeba myslet na uroteliální karcinom s glandulární diferenciací, FHRCC a metastázy (162).



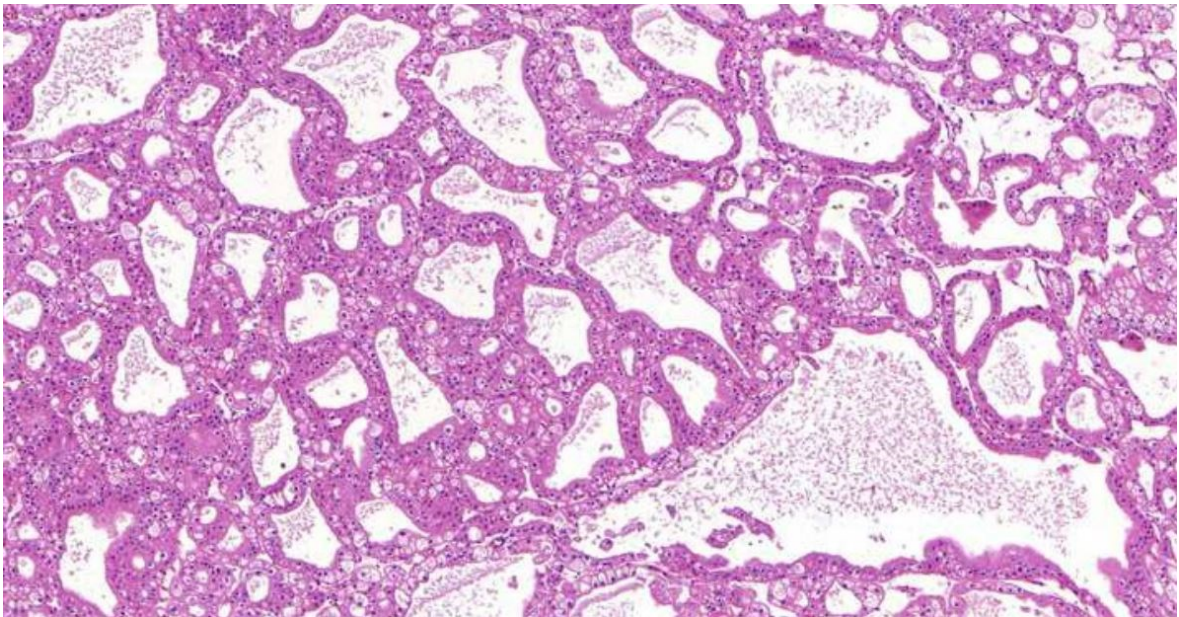
**Obrázek 35** - Histologický preparát. Barvení HE. Adenomatoidní mikrocystický pigmentovaný chRCC. Komplexní architektura s tubulárními a kribiformními znaky a typickými „plant-like“ buňkami kombinovanými s menšími buňkami eozinofilními.  
*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*



**Obrázek 36** - Makroskopický preparát ledviny s expanzivně rostoucím tumorem houbovitě konzistence. Histologicky adenomatoidní mikrocystický chromofobní RCC.  
*Zdroj: Urologická klinika LF UK a FN Plzeň*



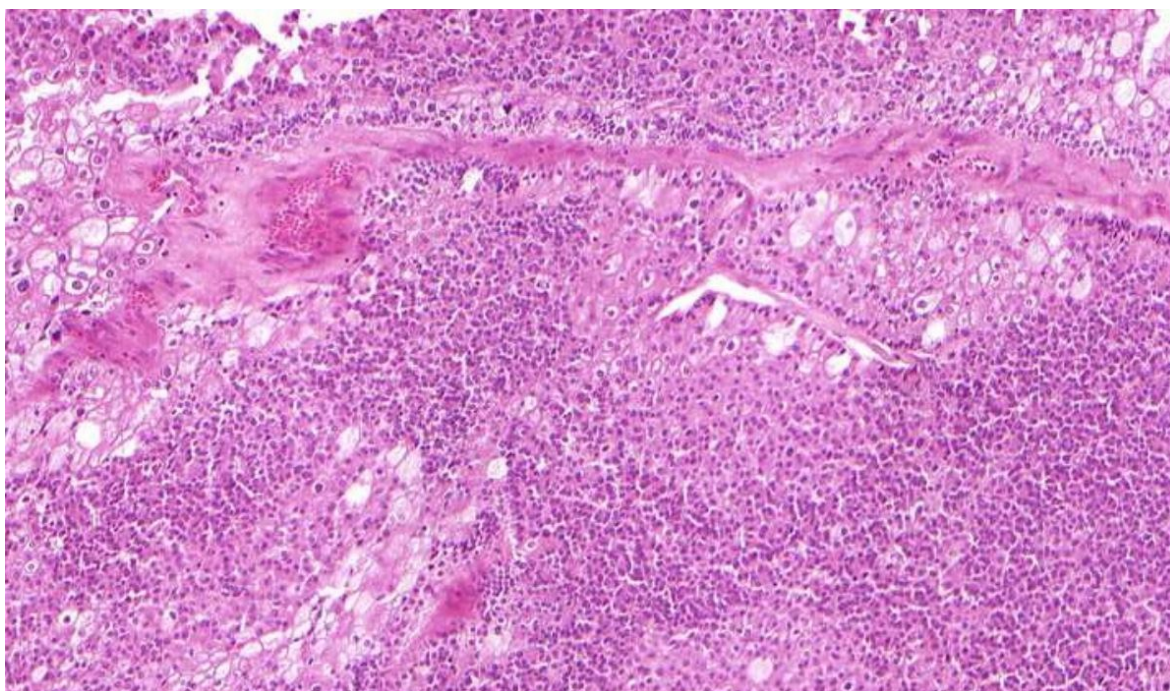
**Multicystický chRCC** je považován za extrémní formu adenomatoidní mikrocystické pigmentované varianty. Multicystický charakter nádoru bývá patrný již při menším zvětšení a depozita lipochromu mohou být taktéž přítomna. V rámci diferenciální diagnózy je třeba myslet především na cystickou variantu renálního onkocytomu, multilokulární cystickou renální neoplázií nízkého maligního potenciálu, MEST, eozinofilní/granulární high-grade variantu ccRCC nebo tubulocystický RCC (233). V publikovaném souboru 10 pacientů vykazoval tumor vždy neagresivní chování (233).



**Obrázek 37** - Histologický preparát. Barvení HE. Multicystický chRCC je cystický tumor, kde jsou cysty lemovány buňkami s hrozinkovitě tvarovanými jádry, která jsou patognomická pro chRCC.

*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

**ChRCC s neuroendokrinní diferenciací** je extrémně vzácný typ nádoru. Histologicky jsou přítomny klasické znaky chRCC spolu s okrsky neuroendokrinní diferenciaci. Morfologický obraz neuroendokrinní diferenciaci musí být potvrzen průkazem imunohistochemické exprese neuroendokrinních markerů (synaptofyzin, CD56, neuron specifická enoláza a chromogranin) nebo průkazem neuroendokrinních granul pomocí elektronového mikroskopu. Pecková et al. ve svém souboru 18 nemocných (4 případy pravé neuroendokrinní diferenciaci a 14 případů chRCC se znaky, které tuto diferenciaci pouze napodobují (neuroendocrine-like diferenciaci)) zaznamenali metastázy u 2 pacientů s pravou neuroendokrinní diferenciací, zatímco neuroendocrine-like chRCC se chovaly benigně. Cytogeneticky byly u tumorů s pravou neuroendokrinní diferenciací detekovány ztráty chromozomů 1, 2, 6 a 10. Neuroendocrine-like chRCC měly karyotyp pestřejší s mnohočetnými chromozomálními ztrátami i zisky. Navzdory malému souboru nemocných klinický průběh naznačil negativní vliv pravé neuroendokrinní diferenciaci na prognózu (234). V rámci diferenciaciální diagnózy je u ChRCC s neuroendokrinní diferenciací nutné myslet na karcinoid, uroteliální karcinom s neuroendokrinní diferenciací a metastázy. Diferenciaciální diagnostika může být obtížná zejména v případě limitovaného objemu zkoumané tkáně, například punkčního bioptického vzorku (234).



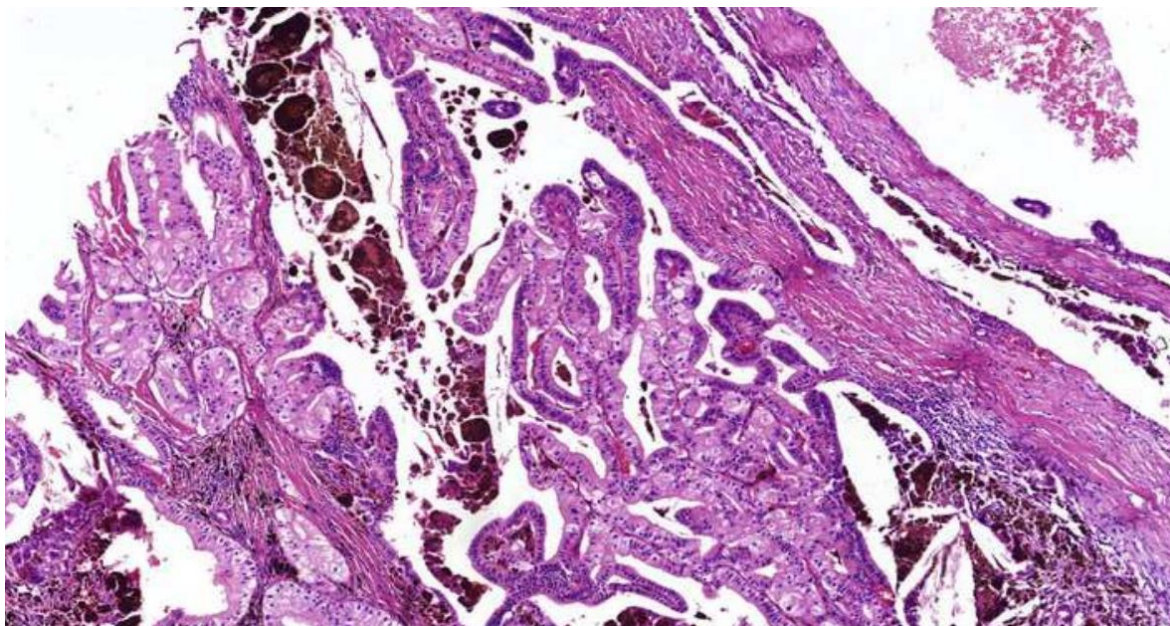
**Obrázek 38** - Histologický preparát. Barveno HE. ChRCC s neuroendokrinní diferenciací (potvrzenou imunohistochemicky). Neuroendokrinní diferenciaci je histologicky definována příměsí malých uniformních buněk uspořádaných kribriformně, gyriformně, do pseudorozet či palisádujících pruhů.

*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*



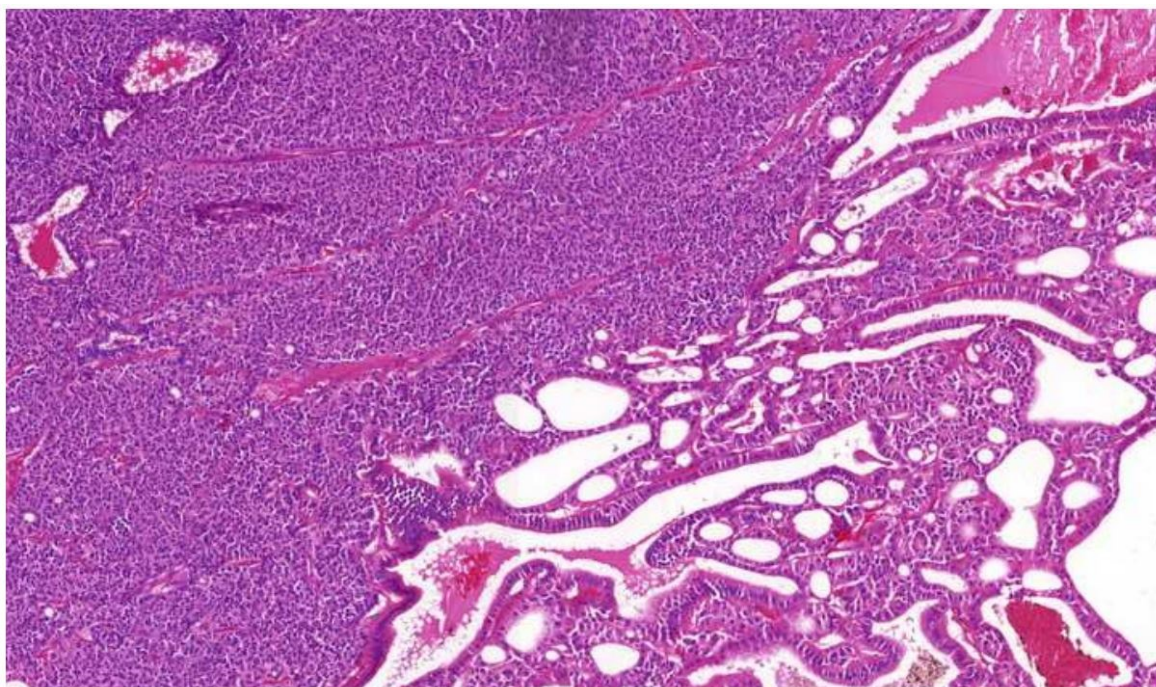
**ChRCC s papilární proliferací** je opět velmi vzácný nádor. Soubor 8 případů chRCC s dominující papilární architekturou jsme prezentovali v roce 2020 (235). Před tím byl v literatuře zaznamenán nejspíše pouze jediný podobný případ v rámci obsáhlého souboru 145 případů chRCC a tento jeden papilární chRCC proto nebyl podrobněji diskutován (109). V rámci zmíněného souboru 8 pacientů se jeden chRCC choval agresivně a pacient zemřel 3 měsíce po operaci. Spolu s papilárními znaky se u tohoto případu vyskytovaly i znaky sarkomatoidní diferenciaci, které zaujímaly kolem 50 % tumoru. Lze předpokládat, že spíše než přítomnost papilární komponenty měly na nepříznivý průběh onemocnění vliv právě sarkomatoidní znaky nádoru. Zbylých 7 případů v rámci souboru mělo indolentní klinický průběh (235).

Papilární komponenta v chRCC může zaujímat rozdílnou část objemu nádoru. Důležitá je diferenciálně diagnostická rozvaha, která by měla být primárně založena na pečlivém cytomorfologickém vyšetření. Z klinického hlediska je zásadní zejména odlišení od agresivních nádorů, které mohou taktéž obsahovat papilární struktury (FHRCC nebo translokační RCC).



**Obrázek 39** - Histologický preparát. Barveno HE. Papilární chRCC je tumor s papilární architekturou, kde jsou papily lemovány oběma typy buněk charakteristických pro chRCC.  
*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

**Small cell-like chRCC** je další histologická varianta, která byla recentně popsána Rogalou et al. Byla popsána skupina 10 případů s rozdílným zastoupením small cell-like komponenty (10-80 % celkového objemu tumoru), zbytek byl tvořen buňkami s morfológií klasického chRCC. IHC profil small cell-like komponenty byl typický pro chRCC (CD117+, CK7+). Ve všech 10 případech měl tumor indolentní chování (236). Rozpoznání této varianty není problematické u tumorů, kde je současně zastižena komponenta klasického chRCC. Nicméně v limitovaném materiálu (např. core biopsie) může být správná diagnostika komplikovaná. Histologicky je small cell-like varianta chRCC tvořena variabilní frakcí malých buněk s minimální nebo žádnou cytoplazmou, které připomínají malé buňky u renálního onkocytomu (onkoblasty) (237). Diferenciálně diagnosticky je třeba myslet na renální tumory s abnormalitami v m-TOR pathway genech (EVT, ESCRCC, LOT), které mohou vykazovat eozinofilní, onkocytickou nebo chormophobe-like morfológií (236). Přítomnost small cell-like diferenciace, tubulárního nebo palisádujícího uspořádání by také mohla značit potenciální nádor s neuroendokrinní diferenciací, který je třeba vyloučit pomocí imunohistochemického vyšetření.



**Obrázek 40** - Histologický preparát. Barveno HE. ChRCC se small cell-like komponentou kombinovanou se znaky klasického chRCC.

*Zdroj: Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň*

**Onkocytická varianta chRCC** je charakteristická přítomností buněk s typickou onkocytickou cytoplazmou a minimálními rozdíly ve velikosti. Jádra jsou uložena centrálně a jsou kulatá, perinukleární projasnění většinou chybí. Morfologicky tedy nádor připomíná renální onkocytom, imunohistochemický a cytogenetický profil je ale u onkocytického chRCC podobný tomu u klasického chRCC (238, 239).

Jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů u RCC je nádorový grade. Gradingové systémy jsou založeny zejména na posouzení cytomorfologické diferenciaci neoplastických buněk, ale hodnoceny mohou být i jiné znaky (například přítomnost nebo absence nádorové nekrózy). Problematika gradingu u chRCC je všeobecně známým a dlouhodobým tématem. Na rozdíl od ccRCC a pRCC není v současnosti pro chRCC validovaný žádný gradingový systém, a proto není doporučeno grading u chRCC provádět (19).

Renální karcinomy obecně byly nejprve hodnoceny podle nukleárního gradingového systému dle Fuhrmanové (76). V roce 2012 bylo ISUP doporučeno zjednodušení tohoto gradingového schématu s cílem zaměřit se zejména na prominenci jadérek (179). S lehkou modifikací byl ISUP grade převzat a doporučen k užívání ve 4. edici WHO klasifikace genitourinárních tumorů z roku 2016 (18). Ukázalo se však, že přínos gradingového systému dle Fuhrmanové nebo dle WHO/ISUP v predikci prognózy a klinického chování chRCC je malý, na rozdíl od ccRCC a pRCC. Pokud by v rámci chRCC byla striktně používána kritéria jednoho z navržených gradingových systémů, byla by většina chRCC hodnocena jako high-grade tumory navzdory tomu, že většina z nich má prognózu příznivou (240). Je tomu tak v důsledku časté přítomnosti jaderných atypií u chRCC (nepravidelný tvar jader, jaderný pleomorfismus či binukleární buňky).

V roce 2010 byl Panerem navržen třístupňový gradingový systém specifický pro chRCC. Tento v hodnocení zohlednil jaderné atypie chRCC a přidal další parametry, jako je shlukování jader a jejich velikost. Nicméně se ukázalo, že tento gradingový systém má nízkou reprodukovatelnost (187). Navíc postrádal korelaci s dalšími parametry, které mohou výsledný klinický výstup ovlivnit (129).

V roce 2019 představil Ohashi nový, dvoustupňový gradingový systém, založený na přítomnosti sarkomatoidní diferenciaci a nádorové nekrózy. Ohashi et al. ve své multiinstitucionální studii analyzovali přítomnost sarkomatoidní diferenciaci, nádorové nekrózy a mitózy na souboru 382 vzorků chRCC. Všechny 3 histologické parametry byly signifikantně asociovány s kratší dobou do nádorové progresi a kratším OS. Variabilita mezi pozorovateli v rámci identifikace těchto histologických parametrů vykazovala vysokou konkordanci v identifikaci sarkomatoidní diferenciaci a nádorové nekrózy, ale pouze nízkou až střední míru konkordance v identifikaci mitózy (interobservační

spolehlivost hodnocena pomocí Krippendorffova alfa koeficientu). Proto byl dále testován dvoustupňový gradingový systém (low a high grade) založený pouze na přítomnosti sarkomatoidní diferenciaci a/nebo nádorové nekrózy. Užití tohoto gradingového schématu prokázalo statisticky signifikantní rozdíl v OS mezi low-grade a high-grade chRCC. Ohashi také na stejném souboru aplikoval grading dle Panera, ale výsledek měl menší statistickou významnost a poukázal také na problematické odlišení stupně 1 a 2 a na vysokou variabilitu mezi pozorovateli i v rámci jednoho pozorování, co se týče posouzení jaderného shlukování a jaderných pleomorfismů. Data v Ohashiho práci poukázala na fakt, že přítomnost nádorové nekrózy je vzhledem k nezávislé prognostické hodnotě v mnohorozměrové analýze excelentním parametrem využitelným v novém gradingovém systému pro chRCC. To potvrdilo dřívější data z práce od Cheville et al., kteří taktéž uvádějí nekrózu jako prognostický parametr pro chRCC v jednorozměrné analýze (241).

Dříve již bylo prokázáno, že pacienti s eozinofilní variantou chRCC mají stejnou prognózu jako ti s variantou klasickou. Tento histologický znak proto nemůže být použit jako jedna z komponent gradingového systému (242). Předpokládá se, že vliv na prognózu nemají ani vzácnější histologické subtypy chRCC, nicméně zatím chyběla data, která by tuto hypotézu potvrdila.

V této práci byla hodnocena prognostická kritéria navrhnutá Ohashim na velké skupině chromofobních renálních karcinomů s vzácnými histologickými znaky. Získané výsledky potvrdily, že přítomnost sarkomatoidní diferenciaci a nádorové nekrózy je signifikantně asociována se špatnou prognózou jak u skupiny chRCC s vzácnými histologickými znaky, tak u klasického/eozinofilního chRCC. Dále bylo prokázáno, že velikost nádoru byla signifikantně asociována s rozvojem metastáz nebo úmrtím v důsledku onemocnění ve skupině klasických a eozinofilních chRCC. Obdobné výsledky byly pozorovány v rámci skupiny chRCC s variantními histologickými znaky, zde ale nebyly statisticky signifikantní ( $p=0,07$ ). Další analýza prokázala, že mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v klinických výsledcích (metastázy/úmrtí versus žijící/bez známek onemocnění) při rozdělení podle nepříznivých patologických znaků jako je přítomnost sarkomatoidní diferenciaci, nádorové nekrózy a velikost tumoru.

Hlavní limitací této práce je fakt, že počet nepříznivých událostí (metastázy nebo úmrtí v důsledku onemocnění) byl v obou skupinách velmi malý. Vzhledem k těmto malým číslům nebylo možné získat vypovídající modely analýzy přežití. Další limitací práce je její retrospektivní charakter a nesjednocený režim sledování po chirurgickém výkonu. Přínos této mezinárodní multiinstitucionální studie je naopak v tom, že pracuje s největším souborem chRCC se vzácnými histologickými znaky, který byl dosud publikován.



### 3.5 Závěr

Chromofobní renální karcinom má ve většině případů příznivé biologické chování. Malá část z těchto tumorů se ale může chovat agresivně, metastazovat a být příčinou úmrtí pacienta. Řada prací a studií je zaměřena na identifikaci prognostických faktorů, které tuto část chRCC s agresivním fenotypem pomohou rozpoznat. S tím souvisí i snaha o validování specifického gradingového systému pro chRCC, který by byl použitelný v běžné praxi.

Tato práce se věnovala histologickým variantám chRCC a jejich vlivu na prognózu onemocnění a zahrnovala největší soubor vzácných histologických variant chRCC, který byl dosud publikován.

Získané výsledky potvrdily závěry předchozích studií v tom, že přítomnost nádorové nekrózy a/nebo sarkomatoidní diferenciaci v tumoru jsou signifikantně asociovány se špatným klinickým výsledkem u klasického nebo eozinofilního chRCC. Stejný výsledek byl prokázán i u skupiny chRCC s vzácnými histologickými znaky. Zdá se, že přítomnost aberantních morfoloogických znaků u chRCC nemá žádný vliv na klinické chování nádoru, a že se tyto nádory klinicky chovají podobně jako klasický nebo eozinofilní chRCC, což může souviset s nízkou prevalencí agresivních histologických znaků u této skupiny nádorů.

Do budoucna je potřeba definovat a validovat specifický gradingový systém pro chRCC, který pomůže identifikovat pacienty s vyšším rizikem rekurence onemocnění po chirurgické léčbě. Kromě klinických a histologických znaků bude na důležitosti stále více nabývat role molekulárně genetických metod, jejichž vliv je dnes již jasně patrný například v klasifikaci renálních tumorů. Precizní charakteristika renálních lézí, včetně jejich genetického pozadí a patogeneze, je základním krokem v poskytování skutečně cílené onkologické léčby.



## 4. Seznam použité literatury

1. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* **2020**;11(3):79-87.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* **2021**;71(3):209-49.
3. Dušek L MJ, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita. **2022**.
4. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* **2014**;32(5):431-7.
5. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* **2019**;75(1):74-84.
6. Aurilio G, Piva F, Santoni M, Cimadamore A, Sorgentoni G, Lopez-Beltran A, et al. The Role of Obesity in Renal Cell Carcinoma Patients: Clinical-Pathological Implications. *Int J Mol Sci.* **2019**;20(22).
7. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* **2008**;167(4):438-46.
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* **2008**;371(9612):569-78.
9. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. *Trends Cancer.* **2018**;4(5):374-84.
10. Al-Bayati O, Hasan A, Pruthi D, Kaushik D, Liss MA. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol.* **2019**;37(6):359-71.
11. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology.* **2010**;21(1):95-102.
12. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int.* **2002**;61(6):2201-9.
13. Peired AJ, Antonelli G, Angelotti ML, Allinovi M, Guzzi F, Sisti A, et al. Acute kidney injury promotes development of papillary renal cell adenoma and carcinoma from renal progenitor cells. *Sci Transl Med.* **2020**;12(536).
14. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* **2012**;366(10):883-92.

15. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, Massari F, Mollica V, Santoni M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know-a narrative review. *Transl Androl Urol.* **2021**;10(3):1506-20.
16. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* **1997**;183(2):131-3.
17. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol.* **2006**;49(5):798-805.
18. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* **2016**;70(1):93-105.
19. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; **2022** [Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>].
20. Williamson SR, Gill AJ, Argani P, Chen YB, Egevad L, Kristiansen G, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: III: Molecular Pathology of Kidney Cancer. *Am J Surg Pathol.* **2020**;44(7):e47-e65.
21. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* **2017**;3:17009.
22. Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep.* **2018**;23(12):3698.
23. Kolář J BVA, Pivovarčíková K, Hes O, Hora M. Histopatologická klasifikace nádorů ledvin z pohledu urologa. *ACTA MEDICINAE.* **2022**;11:69-71.
24. Akhtar M, Al-Bozom IA, Al Hussain T. Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC): An Update. *Adv Anat Pathol.* **2019**;26(2):124-32.
25. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* **1997**;10(6):537-44.
26. Cancer Genome Atlas Research N, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* **2016**;374(2):135-45.
27. Skenderi F, Ulamec M, Vanecek T, Martinek P, Alaghebandan R, Foix MP, et al. Warthin-like papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases. *Ann Diagn Pathol.* **2017**;27:48-56.
28. Hes O, Condom Mundo E, Peckova K, Lopez JI, Martinek P, Vanecek T, et al. Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell Carcinoma: A Distinctive Subtype of Papillary Renal Cell Carcinoma? *Am J Surg Pathol.* **2016**;40(5):664-75.

29. Ulamec M, Skenderi F, Trpkov K, Kruslin B, Vranic S, Bulimbasic S, et al. Solid papillary renal cell carcinoma: clinicopathologic, morphologic, and immunohistochemical analysis of 10 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* **2016**;23:51-7.
30. Siadat F, Trpkov K. ESC, ALK, HOT and LOT: Three Letter Acronyms of Emerging Renal Entities Knocking on the Door of the WHO Classification. *Cancers (Basel).* **2020**;12(1).
31. Trpkov K, Williamson SR, Gill AJ, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghehbandan R, et al. Novel, emerging and provisional renal entities: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol.* **2021**;34(6):1167-84.
32. Pote N, Vieillefond A, Couturier J, Arrufat S, Metzger I, Delongchamps NB, et al. Hybrid oncocytic/chromophobe renal cell tumours do not display genomic features of chromophobe renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* **2013**;462(6):633-8.
33. Ruiz-Cordero R, Rao P, Li L, Qi Y, Atherton D, Peng B, et al. Hybrid oncocytic/chromophobe renal tumors are molecularly distinct from oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* **2019**;32(11):1698-707.
34. Trpkov K, Williamson SR, Gao Y, Martinek P, Cheng L, Sangoi AR, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology.* **2019**;75(2):174-84.
35. Pivovarčíková K MK, Hes O. Využití imunohistochemie při diagnostice renálních neoplázií. *Cesk Patol.* **2020**;56(3):130-9.
36. He H, Trpkov K, Martinek P, Isikci OT, Maggi-Galuzzi C, Alaghehbandan R, et al. "High-grade oncocytic renal tumor": morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases. *Virchows Arch.* **2018**;473(6):725-38.
37. Trpkov K, Bonert M, Gao Y, Kapoor A, He H, Yilmaz A, et al. High-grade oncocytic tumour (HOT) of kidney in a patient with tuberous sclerosis complex. *Histopathology.* **2019**;75(3):440-2.
38. Chen YB, Mirsadraei L, Jayakumaran G, Al-Ahmadie HA, Fine SW, Gopalan A, et al. Somatic Mutations of TSC2 or MTOR Characterize a Morphologically Distinct Subset of Sporadic Renal Cell Carcinoma With Eosinophilic and Vacuolated Cytoplasm. *Am J Surg Pathol.* **2019**;43(1):121-31.
39. Tjota M, Chen H, Parilla M, Wanjari P, Segal J, Antic T. Eosinophilic Renal Cell Tumors With a TSC and MTOR Gene Mutations Are Morphologically and Immunohistochemically Heterogenous: Clinicopathologic and Molecular Study. *Am J Surg Pathol.* **2020**;44(7):943-54.
40. Diolombi ML, Cheng L, Argani P, Epstein JI. Do Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinomas Have Malignant Potential? *Am J Surg Pathol.* **2015**;39(12):1621-34.
41. Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear cell papillary renal cell carcinoma: Incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: A single institution study. *Pathol Res Pract.* **2014**;210(4):234-41.

42. Morlote DM, Harada S, Batista D, Gordetsky J, Rais-Bahrami S. Clear cell papillary renal cell carcinoma: molecular profile and virtual karyotype. *Hum Pathol.* **2019**;91:52-60.
43. Trpkov K, Hes O, Bonert M, Lopez JI, Bonsib SM, Nesi G, et al. Eosinophilic, Solid, and Cystic Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Study of 16 Unique, Sporadic Neoplasms Occurring in Women. *Am J Surg Pathol.* **2016**;40(1):60-71.
44. Palsgrove DN, Li Y, Pratilas CA, Lin MT, Pallavajjala A, Gocke C, et al. Eosinophilic Solid and Cystic (ESC) Renal Cell Carcinomas Harbor TSC Mutations: Molecular Analysis Supports an Expanding Clinicopathologic Spectrum. *Am J Surg Pathol.* **2018**;42(9):1166-81.
45. McKenney JK, Przybycin CG, Trpkov K, Magi-Galluzzi C. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinomas have metastatic potential. *Histopathology.* **2018**;72(6):1066-7.
46. Trpkov K, Abou-Ouf H, Hes O, Lopez JI, Nesi G, Comperat E, et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma (ESC RCC): Further Morphologic and Molecular Characterization of ESC RCC as a Distinct Entity. *Am J Surg Pathol.* **2017**;41(10):1299-308.
47. Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, Mukai H, Yonese J, Kawakami S, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* **2009**;15(4):1170-6.
48. Hora M, Urge T, Travnicek I, Ferda J, Chudacek Z, Vanecek T, et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. *Springerplus.* **2014**;3:245.
49. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Pearce KE, et al. TFE3 rearrangements in adult renal cell carcinoma: clinical and pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol.* **2012**;36(5):663-70.
50. Hora M, Hes O, Urge T, Eret V, Klecka J, Michal M. A distinctive translocation carcinoma of the kidney ["rosette-like forming," t(6;11), HMB45-positive renal tumor]. *Int Urol Nephrol.* **2009**;41(3):553-7.
51. Xia QY, Wang XT, Fang R, Wang Z, Zhao M, Chen H, et al. Clinicopathologic and Molecular Analysis of the TFEB Fusion Variant Reveals New Members of TFEB Translocation Renal Cell Carcinomas (RCCs): Expanding the Genomic Spectrum. *Am J Surg Pathol.* **2020**;44(4):477-89.
52. Argani P, Reuter VE, Zhang L, Sung YS, Ning Y, Epstein JI, et al. TFEB-amplified Renal Cell Carcinomas: An Aggressive Molecular Subset Demonstrating Variable Melanocytic Marker Expression and Morphologic Heterogeneity. *Am J Surg Pathol.* **2016**;40(11):1484-95.

53. Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y, et al. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol.* **2015**;28(6):845-53.
54. DiNatale RG, Gorelick AN, Makarov V, Blum KA, Silagy AW, Freeman B, et al. Putative Drivers of Aggressiveness in TCEB1-mutant Renal Cell Carcinoma: An Emerging Entity with Variable Clinical Course. *Eur Urol Focus.* **2021**;7(2):381-9.
55. Harrison WJ, Andrici J, Maclean F, Madadi-Ghahan R, Farzin M, Sioson L, et al. Fumarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings. *Am J Surg Pathol.* **2016**;40(5):599-607.
56. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Surg Pathol.* **2016**;40(7):865-75.
57. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* **2014**;38(5):627-37.
58. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, Middleton LA, Aittomaki K, Tomlinson I, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer.* **2014**;13(4):637-44.
59. Gill AJ, Hes O, Papatomas T, Sedivcova M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol.* **2014**;38(12):1588-602.
60. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology.* **2018**;72(1):106-16.
61. Kuroda N, Trpkov K, Gao Y, Tretiakova M, Liu YJ, Ulamec M, et al. ALK rearranged renal cell carcinoma (ALK-RCC): a multi-institutional study of twelve cases with identification of novel partner genes CLIP1, KIF5B and KIAA1217. *Mod Pathol.* **2020**;33(12):2564-79.
62. Pal SK, Bergerot P, Dizman N, Bergerot C, Adashek J, Madison R, et al. Responses to Alectinib in ALK-rearranged Papillary Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* **2018**;74(1):124-8.
63. Watanabe IC, Billis A, Guimaraes MS, Alvarenga M, de Matos AC, Cardinali IA, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol.* **2007**;20(9):914-20.
64. Iacovelli R, Modica D, Palazzo A, Trenta P, Piesco G, Cortesi E. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Can Urol Assoc J.* **2015**;9(3-4):E172-7.

65. Ezekian B, Englum B, Gilmore BF, Nag UP, Kim J, Leraas HJ, et al. Renal medullary carcinoma: A national analysis of 159 patients. *Pediatr Blood Cancer*. **2017**;64(11).
66. Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP, Martignoni G, Zhong M, Ladanyi M, et al. Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age, and stage. *Mod Pathol*. **2014**;27(6):875-86.
67. Kolář J PT, Pivovarčíková K, Jaklová R, Zavoral T, Trávníček I, et al. Hereditární renální nádorové syndromy. *Ces Urol*. **2020**;24(1):26-41.
68. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. **2014**;21(1):81-90.
69. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D, Vijai J, Kemel Y, Zhang L, et al. Prevalence of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. **2018**;4(9):1228-35.
70. Agaimy A, Wick MR. Pathologists - The watchpersons for hereditary tumor syndromes. *Semin Diagn Pathol*. **2018**;35(3):153.
71. Menko FH, Maher ER. Diagnosis and Management of Hereditary Renal Cell Cancer. *Recent Results Cancer Res*. **2016**;205:85-104.
72. Plevova P, Hladikova A, Tesarova M. [Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer - HLRCC/multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis - MCUL]. *Klin Onkol*. **2012**;25 Suppl:S55-8.
73. Shuch B, Singer EA, Bratslavsky G. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol Clin North Am*. **2012**;39(2):133-48, v.
74. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*. **2021**;385(22):2036-46.
75. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; **2009**.
76. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. **1982**;6(7):655-63.
77. Paner GP, Amin MB. Reply to Vincenzo Di Nunno, Matteo Santoni, Alessia Cimadamore, Nicola Battelli, and Francesco Massari's Letter to the Editor re: Gladell P. Paner, Walter M. Stadler, Donna E. Hansel, et al. Updates in the Eight Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol* 2018;73:560-9. *Eur Urol*. **2018**;74(5):e120-e1.
78. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. **2013**;37(10):1490-504.

79. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley JR, Coughlin G, et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. *Histopathology*. **2017**;71(6):918-25.
80. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*. **2019**;74(1):4-17.
81. Lucca I, de Martino M, Hofbauer SL, Zamani N, Shariat SF, Klatte T. Comparison of the prognostic value of pretreatment measurements of systemic inflammatory response in patients undergoing curative resection of clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. **2015**;33(12):2045-52.
82. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. **2021**;385(8):683-94.
83. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. **2010**;28(3):319-27.
84. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. **2022**.
85. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. **2012**;188(2):391-7.
86. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Negrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res*. **2011**;17(16):5443-50.
87. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. **2011**;60(4):644-61.
88. Zhang L, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng Y, et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. **2018**;18(1):870.
89. Adibi M, Thomas AZ, Borregales LD, Merrill MM, Slack RS, Chen HC, et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol*. **2015**;33(10):427 e17-23.
90. Kim T, Zargar-Shoshtari K, Dhillon J, Lin HY, Yue B, Fishman M, et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. **2015**;13(3):225-30.



91. Golijanin B, Pereira J, Mueller-Leonhard C, Golijanin D, Amin A, Mega A, et al. The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013. *Urol Oncol*. **2019**;37(12):932-40.
92. Boissier R, Ouzaid I, Nouhaud FX, Khene Z, Dariane C, Chkir S, et al. Long-term oncological outcomes of cystic renal cell carcinoma according to the Bosniak classification. *Int Urol Nephrol*. **2019**;51(6):951-8.
93. Fukuda S, Saito K, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, et al. Impact of C-reactive protein flare-response on oncological outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*. **2021**;9(2).
94. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*. **2006**;175(3 Pt 1):859-63.
95. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol*. **2004**;171(5):1810-3.
96. Cho DS, Kim SI, Choo SH, Jang SH, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol*. **2016**;50(3):186-91.
97. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*. **2013**;132(3):625-34.
98. Donin NM, Pantuck A, Klopfer P, Bevan P, Fall B, Said J, et al. Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2016**;25(9):1326-32.
99. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, McKay RR, Simantov R, Lin X, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*. **2016**;34(30):3655-63.
100. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. **2021**;4(3):e213520.
101. Tsutsumi T, Komura K, Hashimoto T, Muraoka R, Satake N, Matsunaga T, et al. Distinct effect of body mass index by sex as a prognostic factor in localized renal cell carcinoma treated with nephrectomy ~ data from a multi-institutional study in Japan ~. *BMC Cancer*. **2021**;21(1):201.
102. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*. **2008**;180(2):510-3; discussion 3-4.

103. Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, Wind TC, Vasudev NS, Cartledge J, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. **2012**;107(7):1131-7.
104. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. **2009**;27(16):2645-52.
105. Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, Mennitto A, Stellato M, Claps M, et al. Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Front Oncol*. **2020**;10:1644.
106. Klatter T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*. **2018**;36(12):1943-52.
107. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. **2013**;14(2):141-8.
108. Karnofsky DA. Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease. *Adv Intern Med*. **1950**;4:1-75.
109. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol*. **2008**;32(12):1822-34.
110. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*. **2012**;110(1):76-83.
111. Bannasch P, Krech R, Zerban H. [Morphogenesis and micromorphology of epithelial tumors induced in the rat kidney by nitrosomorpholine. IV. Tubular lesions and basophilic tumors (author's transl)]. *J Cancer Res Clin Oncol*. **1980**;98(3):243-65.
112. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. **1985**;48(3):207-17.
113. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytoomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*. **1986**;181(2):125-43.
114. Kovacs A, Kovacs G. Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*. **1992**;4(3):267-8.
115. Kovacs G. Application of molecular cytogenetic techniques to the evaluation of renal parenchymal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. **1990**;116(4):318-23.

116. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol.* **1988**;155(4):277-87.
117. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. *J Urol.* **1995**;154(3):964-7.
118. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* **1997**;80(5):987-9.
119. Delahunt B, Eble JN. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med.* **2005**;25(2):231-46, v.
120. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* **2005**;23(12):2763-71.
121. Frees S, Kamal MM, Knoechlein L, Bell R, Ziesel C, Neisius A, et al. Differences in Overall and Cancer-specific Survival of Patients Presenting With Chromophobe Versus Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Matched Analysis. *Urology.* **2016**;98:81-7.
122. Zhao PJ, Chen XP, Li XS, Yao L, Zhang CJ, Yu W, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 53 cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* **2012**;138(3):451-4.
123. Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology.* **2005**;65(4):681-6.
124. Daugherty M, Blakely S, Shapiro O, Vourganti S, Mollapour M, Bratslavsky G. Chromophobe Renal Cell Carcinoma is the Most Common Nonclear Renal Cell Carcinoma in Young Women: Results from the SEER Database. *J Urol.* **2016**;195(4 Pt 1):847-51.
125. Casuscelli J, Becerra MF, Seier K, Manley BJ, Benfante N, Redzematovic A, et al. Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Results From a Large Single-Institution Series. *Clin Genitourin Cancer.* **2019**;17(5):373-9 e4.
126. Gansler T, Fedewa SA, Flanders WD, Pollack LA, Siegel DA, Jemal A. Prevalence of Cigarette Smoking among Patients with Different Histologic Types of Kidney Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2020**;29(7):1406-12.
127. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, Martignoni G, Delahunt B, Cheng L. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol.* **2005**;18(2):161-9.
128. Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schrock E, Ried T, Cremer T, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell

- carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* **1994**;145(2):356-64.
129. Sperga M, Martinek P, Vanecek T, Grossmann P, Bauleth K, Perez-Montiel D, et al. Chromophobe renal cell carcinoma--chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: an array CGH and FISH analysis of 37 cases. *Virchows Arch.* **2013**;463(4):563-73.
  130. Brunelli M, Gobbo S, Cossu-Rocca P, Cheng L, Hes O, Delahunt B, et al. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* **2007**;20(3):303-9.
  131. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* **2014**;26(3):319-30.
  132. Skala SL, Wang X, Zhang Y, Mannan R, Wang L, Narayanan SP, et al. Next-generation RNA Sequencing-based Biomarker Characterization of Chromophobe Renal Cell Carcinoma and Related Oncocytic Neoplasms. *Eur Urol.* **2020**;78(1):63-74.
  133. Ohashi R, Schraml P, Batavia A, Angori S, Simmler P, Rupp N, et al. Allele Loss and Reduced Expression of CYCLOPS Genes is a Characteristic Feature of Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Transl Oncol.* **2019**;12(9):1131-7.
  134. Drevik J, Abbosh P. Novel Biomarkers in Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Distinguishing it from its Mimics. *Eur Urol.* **2020**;78(1):75-6.
  135. Roldan-Romero JM, Santos M, Lanillos J, Caleiras E, Anguera G, Maroto P, et al. Molecular characterization of chromophobe renal cell carcinoma reveals mTOR pathway alterations in patients with poor outcome. *Mod Pathol.* **2020**;33(12):2580-90.
  136. Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, Wang L, Zabor EC, Drill E, et al. Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma. *JCI Insight.* **2017**;2(12).
  137. Kovacs A, Storkel S, Thoenes W, Kovacs G. Mitochondrial and chromosomal DNA alterations in human chromophobe renal cell carcinomas. *J Pathol.* **1992**;167(3):273-7.
  138. Nagy A, Wilhelm M, Sukosd F, Ljungberg B, Kovacs G. Somatic mitochondrial DNA mutations in human chromophobe renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer.* **2002**;35(3):256-60.
  139. Garje R, Elhag D, Yasin HA, Acharya L, Vaena D, Dahmouh L. Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* **2021**;160:103287.
  140. Larman TC, DePalma SR, Hadjipanayis AG, Cancer Genome Atlas Research N, Protopopov A, Zhang J, et al. Spectrum of somatic mitochondrial mutations in five cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2012**;109(35):14087-91.

141. Storkel S, Steart PV, Drenckhahn D, Thoenes W. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* **1989**;56(4):237-45.
142. Ghazi S, Bourgeois S, Gomariz A, Bugarski M, Haenni D, Martins JR, et al. Multiparametric imaging reveals that mitochondria-rich intercalated cells in the kidney collecting duct have a very high glycolytic capacity. *FASEB J.* **2020**;34(6):8510-25.
143. Zhang L, Hobeika CS, Khabibullin D, Yu D, Filippakis H, Alchoueiry M, et al. Hypersensitivity to ferroptosis in chromophobe RCC is mediated by a glutathione metabolic dependency and cystine import via solute carrier family 7 member 11. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2022**;119(28):e2122840119.
144. Gopal RK, Calvo SE, Shih AR, Chaves FL, McGuone D, Mick E, et al. Early loss of mitochondrial complex I and rewiring of glutathione metabolism in renal oncocytoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2018**;115(27):E6283-E90.
145. Priolo C, Khabibullin D, Reznik E, Filippakis H, Ogorek B, Kavanagh TR, et al. Impairment of gamma-glutamyl transferase 1 activity in the metabolic pathogenesis of chromophobe renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2018**;115(27):E6274-E82.
146. Iwabuchi C, Ebana H, Ishiko A, Negishi A, Mizobuchi T, Kumasaka T, et al. Skin lesions of Birt-Hogg-Dube syndrome: Clinical and histopathological findings in 31 Japanese patients who presented with pneumothorax and/or multiple lung cysts. *J Dermatol Sci.* **2018**;89(1):77-84.
147. Hasumi H, Baba M, Hasumi Y, Furuya M, Yao M. Birt-Hogg-Dube syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome. *Int J Urol.* **2016**;23(3):204-10.
148. Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathological features of the lung. *J Clin Pathol.* **2013**;66(3):178-86.
149. Pavlovich CP, Grubb RL, 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *J Urol.* **2005**;173(5):1482-6.
150. Furuya M, Hasumi H, Yao M, Nagashima Y. Birt-Hogg-Dube syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum. *Cancer Sci.* **2020**;111(1):15-22.
151. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ. Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol.* **1998**;22(4):419-24.
152. Lang M, Vocke CD, Merino MJ, Schmidt LS, Linehan WM. Mitochondrial DNA mutations distinguish bilateral multifocal renal oncocytomas from familial Birt-Hogg-Dube tumors. *Mod Pathol.* **2015**;28(11):1458-69.

153. Nakamura M, Yao M, Sano F, Sakata R, Tatenuma T, Makiyama K, et al. [A case of metastatic renal cell carcinoma associated with Birt-Hogg-Dube syndrome treated with molecular-targeting agents]. *Hinyokika Kyo*. **2013**;59(8):503-6.
154. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, Cowden disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet*. **1997**;61(6):1254-60.
155. Mester JL, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology*. **2012**;79(5):1187 e1-7.
156. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Komiya T, Middleton LA, Kauffman EC, et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol*. **2013**;190(6):1990-8.
157. Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, Osunkoya AO, Fadare O, Sangoi AR, et al. Tuberosus sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol*. **2014**;38(11):1457-67.
158. Alaghebandan R, Przybycin CG, Verkarre V, Mehra R. Chromophobe renal cell carcinoma: Novel molecular insights and clinicopathologic updates. *Asian J Urol*. **2022**;9(1):1-11.
159. Williamson SR, Gadde R, Trpkov K, Hirsch MS, Srigley JR, Reuter VE, et al. Diagnostic criteria for oncocytic renal neoplasms: a survey of urologic pathologists. *Hum Pathol*. **2017**;63:149-56.
160. Skinnider BF, Jones EC. Renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. A comparison of colloidal iron staining and electron microscopy. *Am J Clin Pathol*. **1999**;111(6):796-803.
161. Tickoo SK, Lee MW, Eble JN, Amin M, Christopherson T, Zarbo RJ, et al. Ultrastructural observations on mitochondria and microvesicles in renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, and eosinophilic variant of conventional (clear cell) renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. **2000**;24(9):1247-56.
162. Alaghebandan R, Williamson SR, McKenney JK, Hes O. The Histologic Diversity of Chromophobe Renal Cell Carcinoma With Emphasis on Challenges Encountered in Daily Practice. *Adv Anat Pathol*. **2022**;29(4):194-207.
163. Roquero L, Kryvenko ON, Gupta NS, Lee MW. Characterization of Fibromuscular Pseudocapsule in Renal Cell Carcinoma. *Int J Surg Pathol*. **2015**;23(5):359-63.
164. Williamson SR, Cheng L, Gadde R, Giannico GA, Wasco MJ, Taylor Smith PJ, et al. Renal cell tumors with an entrapped papillary component: a collision with predilection for oncocytic tumors. *Virchows Arch*. **2020**;476(3):399-407.
165. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol*. **2005**;29(6):747-54.

166. Choueiri TK, Fay AP, Gray KP, Callea M, Ho TH, Albiges L, et al. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* **2014**;25(11):2178-84.
167. Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, Bismar TA, et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. *Histopathology.* **2010**;57(6):893-906.
168. Tickoo SK, Amin MB. Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. Analysis of their potential utility in the differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* **1998**;110(6):782-7.
169. Sun T, Hutchinson L, Zhou AG, Liu Q, Cosar EF, St Cyr M, et al. The Utility of ERBB4 and RB1 Immunohistochemistry in Distinguishing Chromophobe Renal Cell Carcinoma From Renal Oncocytoma. *Int J Surg Pathol.* **2020**;28(3):259-64.
170. Al-Saleem T, Balsara BR, Liu Z, Feder M, Testa JR, Wu H, et al. Renal oncocytoma with loss of chromosomes Y and 1 evolving to papillary carcinoma in connection with gain of chromosome 7. Coincidence or progression? *Cancer Genet Cytogenet.* **2005**;163(1):81-5.
171. Dijkhuizen T, van den Berg E, Storkel S, de Vries B, van der Veen AY, Wilbrink M, et al. Renal oncocytoma with t(5;12;11), der(1)1;8) and add(19): "true" oncocytoma or chromophobe adenoma? *Int J Cancer.* **1997**;73(4):521-4.
172. Delongchamps NB, Galmiche L, Eiss D, Rouach Y, Vogt B, Timsit MO, et al. Hybrid tumour 'oncocytoma-chromophobe renal cell carcinoma' of the kidney: a report of seven sporadic cases. *BJU Int.* **2009**;103(10):1381-4.
173. Moch H, Ohashi R. Chromophobe renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Pathology.* **2021**;53(1):101-8.
174. Lieber MM, Tomera KM, Farrow GM. Renal oncocytoma. *J Urol.* **1981**;125(4):481-5.
175. Joshi S, Tolkunov D, Aviv H, Hakimi AA, Yao M, Hsieh JJ, et al. The Genomic Landscape of Renal Oncocytoma Identifies a Metabolic Barrier to Tumorigenesis. *Cell Rep.* **2015**;13(9):1895-908.
176. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Srigley JR, Epstein JI, Min KW, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol.* **1999**;23(9):1094-101.
177. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Mikami S, Nagashima Y, Sasaki T, et al. Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* **2012**;27(11):1407-12.
178. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B, Grignon DJ, Samaratunga H, Martignoni G, et al. Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. *Am J Surg Pathol.* **2010**;34(5):620-6.



179. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Boorjian SA, et al. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol.* **2013**;37(3):311-22.
180. Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol.* **2010**;34(9):1233-40.
181. Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich BC. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol.* **2012**;36(6):851-6.
182. Lopez-Beltran A, Montironi R, Cimadamore A, Cheng L. Grading of Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Do We Need It? *Eur Urol.* **2021**;79(2):232-3.
183. Avulova S, Cheville JC, Lohse CM, Gupta S, Potretzke TA, Tsivian M, et al. Grading Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Evidence for a Four-tiered Classification Incorporating Coagulative Tumor Necrosis. *Eur Urol.* **2021**;79(2):225-31.
184. Avulova S, Cheville JC, Lohse CM, Thompson RH, Potretzke AM. Reply to Riuko Ohashi, Arndt Hartmann, Holger Moch, and Guido Martignoni's Letter to the Editor re: Svetlana Avulova, John C. Cheville, Christine M. Lohse, et al. Grading of Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Evidence for a Four-tiered Classification Incorporating Coagulative Tumor Necrosis. *Eur Urol* 2021;79:225-31: Two-, Three-, or Four-tiered Grading of Chromophobe Renal Cancer: That's the Question! *Eur Urol.* **2021**;80(1):e19.
185. Ohashi R, Hartmann A, Martignoni G, Moch H. Re: Svetlana Avulova, John C. Cheville, Christine M. Lohse, et al. Grading Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Evidence for a Four-tiered Classification Incorporating Coagulative Tumor Necrosis. *Eur Urol* 2021;79:225-31: Two-, Three-, or Four-tiered Grading of Chromophobe Renal Cancer: That's the Question! *Eur Urol.* **2021**;80(1):e17-e8.
186. Liu S, Hou M, Yao Y, Mei J, Sun L, Zhang G. External validation of a four-tiered grading system for chromophobe renal cell carcinoma. *Research Square*; **2022**.
187. Przybycin CG, Cronin AM, Darvishian F, Gopalan A, Al-Ahmadie HA, Fine SW, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol.* **2011**;35(7):962-70.
188. Ohashi R, Martignoni G, Hartmann A, Calio A, Segala D, Stohr C, et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch.* **2020**;476(3):409-18.
189. Akhtar M, Tulbah A, Kardar AH, Ali MA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connection. *Am J Surg Pathol.* **1997**;21(10):1188-95.

190. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*. **2001**;25(3):275-84.
191. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. **2004**;28(4):435-41.
192. Yang Y, Vocke CD, Ricketts CJ, Wei D, Padilla-Nash HM, Lang M, et al. Genomic and metabolic characterization of a chromophobe renal cell carcinoma cell line model (UOK276). *Genes Chromosomes Cancer*. **2017**;56(10):719-29.
193. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. **2010**;183(4):1309-15.
194. Ged Y, Chen YB, Knezevic A, Casuscelli J, Redzematovic A, DiNatale RG, et al. Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Presence or Absence of Sarcomatoid Differentiation Determines Clinical Course and Treatment Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. **2019**;17(3):e678-e88.
195. Samaratunga H, Delahunt B, Srigley JR, Berney DM, Cheng L, Evans A, et al. Granular necrosis: a distinctive form of cell death in malignant tumours. *Pathology*. **2020**;52(5):507-14.
196. van Oostenbrugge TJ, Futterer JJ, Mulders PFA. Diagnostic Imaging for Solid Renal Tumors: A Pictorial Review. *Kidney Cancer*. **2018**;2(2):79-93.
197. Fu W, Huang G, Moloo Z, Girgis S, Patel VH, Low G. Multimodality Imaging Characteristics of the Common Renal Cell Carcinoma Subtypes: An Analysis of 544 Pathologically Proven Tumors. *J Clin Imaging Sci*. **2016**;6:50.
198. Lu Q, Xue LY, Huang BJ, Wang WP, Li CX. Histotype differentiation of hypo-echoic renal tumors on CEUS: usefulness of enhancement homogeneity and intensity. *Abdom Imaging*. **2015**;40(6):1675-83.
199. Raman SP, Johnson PT, Allaf ME, Netto G, Fishman EK. Chromophobe renal cell carcinoma: multiphase MDCT enhancement patterns and morphologic features. *AJR Am J Roentgenol*. **2013**;201(6):1268-76.
200. Kondo T, Nakazawa H, Sakai F, Kuwata T, Onitsuka S, Hashimoto Y, et al. Spoke-wheel-like enhancement as an important imaging finding of chromophobe cell renal carcinoma: a retrospective analysis on computed tomography and magnetic resonance imaging studies. *Int J Urol*. **2004**;11(10):817-24.
201. Marko J, Craig R, Nguyen A, Udager AM, Wolfman DJ. Chromophobe Renal Cell Carcinoma with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. **2021**;41(5):1408-19.
202. Zhou C, Ban X, Lv J, Cheng L, Xu J, Shen X. Role of computed tomography features in the differential diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma from

- oncocytoma and angiomyolipoma without visible fat. *Quant Imaging Med Surg.* **2022**;12(4):2332-43.
203. Yang CW, Shen SH, Chang YH, Chung HJ, Wang JH, Lin AT, et al. Are there useful CT features to differentiate renal cell carcinoma from lipid-poor renal angiomyolipoma? *AJR Am J Roentgenol.* **2013**;201(5):1017-28.
  204. Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, Bouvier R, Dauge-Geffroy MC, Deslignieres S, et al. Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med.* **1997**;121(10):1081-6.
  205. Galmiche C, Bernhard JC, Yacoub M, Ravaud A, Grenier N, Cornelis F. Is Multiparametric MRI Useful for Differentiating Oncocytomas From Chromophobe Renal Cell Carcinomas? *AJR Am J Roentgenol.* **2017**;208(2):343-50.
  206. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* **2010**;195(6):W421-7.
  207. Uchida Y, Yoshida S, Arita Y, Shimoda H, Kimura K, Yamada I, et al. Apparent Diffusion Coefficient Map-Based Texture Analysis for the Differentiation of Chromophobe Renal Cell Carcinoma from Renal Oncocytoma. *Diagnostics (Basel).* **2022**;12(4).
  208. Bhatt NR, Davis NF, Flynn R, McDermott T, Thornhill JA, Manecksha RP. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Can Urol Assoc J.* **2015**;9(9-10):E709-12.
  209. Wilson MP, Katlariwala P, Murad MH, Abele J, McInnes MDF, Low G. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for detecting renal oncocytomas and other benign renal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY).* **2020**;45(8):2532-41.
  210. Almassi N, Gorin MA, Purysko AS, Rowe SP, Kaouk J, Allaf ME, et al. Use of (99m)Tc-sestamibi Single-photon Emission Computed Tomography / X-ray Computed Tomography in the Diagnosis of Hybrid Oncocytic / Chromophobe Tumor in a Pediatric Patient. *Urology.* **2018**;113:206-8.
  211. Campbell SP, Tzortzakakis A, Javadi MS, Karlsson M, Solnes LB, Axelsson R, et al. (99m)Tc-sestamibi SPECT/CT for the characterization of renal masses: a pictorial guide. *Br J Radiol.* **2018**;91(1084):20170526.
  212. Bigot P, Bernhard JC, Flamand V, Gill I, Verhoest G, Beauval JB, et al. Localized chromophobe carcinomas treated by nephron-sparing surgery have excellent oncologic outcomes. *Urol Oncol.* **2017**;35(1):35 e15-35 e19.
  213. Neves JB, Vanaclocha Saiz L, Abu-Ghanem Y, Marchetti M, Tran-Dang MA, El-Sheikh S, et al. Pattern, timing and predictors of recurrence after surgical resection of chromophobe renal cell carcinoma. *World J Urol.* **2021**;39(10):3823-31.

214. Papanikolaou D, Ioannidou P, Koukourikis P, Moysidis K, Meditskou S, Koutsoumparis D, et al. Systemic therapy for chromophobe renal cell carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*. **2020**;38(4):137-49.
215. Voss MH, Bastos DA, Karlo CA, Ajeti A, Hakimi AA, Feldman DR, et al. Treatment outcome with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma with nonclear and sarcomatoid histologies. *Ann Oncol*. **2014**;25(3):663-8.
216. Hutson TE, Michaelson MD, Kuzel TM, Agarwal N, Molina AM, Hsieh JJ, et al. A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. **2021**;80(2):162-70.
217. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. **2002**;20(9):2376-81.
218. McKay RR, Bosse D, Xie W, Wankowicz SAM, Flaifel A, Brandao R, et al. The Clinical Activity of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res*. **2018**;6(7):758-65.
219. Koshkin VS, Barata PC, Zhang T, George DJ, Atkins MB, Kelly WJ, et al. Clinical activity of nivolumab in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. **2018**;6(1):9.
220. Debien V, Thouvenin J, Lindner V, Barthelemy P, Lang H, Flippot R, et al. Sarcomatoid Dedifferentiation in Renal Cell Carcinoma: From Novel Molecular Insights to New Clinical Opportunities. *Cancers (Basel)*. **2019**;12(1).
221. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. **2012**;149(5):1060-72.
222. Zhang Y, Tan H, Daniels JD, Zandkarimi F, Liu H, Brown LM, et al. Imidazole Ketone Erastin Induces Ferroptosis and Slows Tumor Growth in a Mouse Lymphoma Model. *Cell Chem Biol*. **2019**;26(5):623-33 e9.
223. Shibata Y, Yasui H, Higashikawa K, Miyamoto N, Kuge Y. Erastin, a ferroptosis-inducing agent, sensitized cancer cells to X-ray irradiation via glutathione starvation in vitro and in vivo. *PLoS One*. **2019**;14(12):e0225931.
224. Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, DelGiorno KE, Lee HJ, Purohit V, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. *Science*. **2020**;368(6486):85-9.
225. Wu J, Minikes AM, Gao M, Bian H, Li Y, Stockwell BR, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling. *Nature*. **2019**;572(7769):402-6.
226. Kolář J PT, Pivovarčíková K, Trávníček I, Lepič F, Hes O, Hora M. Biopsie nádorů ledvin - indikace, provedení, výsledky. *Ces Urol*. **2020**;24(2):2113-125.

227. Kolar J, Llaurodo AF, Ulamec M, Skenderi F, Perez-Montiel D, Alvarado-Cabrero I, et al. Histologic diversity in chromophobe renal cell carcinoma does not impact survival outcome: A comparative international multi-institutional study. *Ann Diagn Pathol.* **2022**;60:151978.
228. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* **2002**;26(3):281-91.
229. Michal M, Hes O, Svec A, Ludvikova M. Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: a unique variant of renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* **1998**;2(3):149-53.
230. Dundr P, Pesl M, Povysil C, Tvrdik D, Pavlik I, Soukup V, et al. Pigmented microcystic chromophobe renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* **2007**;203(8):593-7.
231. Hes O, Vanecek T, Perez-Montiel DM, Alvarado Cabrero I, Hora M, Suster S, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with microcystic and adenomatous arrangement and pigmentation--a diagnostic pitfall. Morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetic report of 20 cases. *Virchows Arch.* **2005**;446(4):383-93.
232. Gutierrez FJQ, Panizo A, Tienza A, Rodriguez I, Sola JJ, Temprana-Salvador J, et al. Cytogenetic and immunohistochemical study of 42 pigmented microcystic chromophobe renal cell carcinoma (PMChRCC). *Virchows Arch.* **2018**;473(2):209-17.
233. Foix MP, Dunatov A, Martinek P, Mundo EC, Suster S, Sperga M, et al. Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant. *Virchows Arch.* **2016**;469(6):669-78.
234. Peckova K, Martinek P, Ohe C, Kuroda N, Bulimbasic S, Condom Mundo E, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine and neuroendocrine-like features. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and array comparative genomic hybridization analysis of 18 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* **2015**;19(4):261-8.
235. Michalova K, Tretiakova M, Pivovarcikova K, Alaghebandan R, Perez Montiel D, Ulamec M, et al. Expanding the morphologic spectrum of chromophobe renal cell carcinoma: A study of 8 cases with papillary architecture. *Ann Diagn Pathol.* **2020**;44:151448.
236. Rogala J, Kojima F, Alaghebandan R, Ptakova N, Bravc A, Bulimbasic S, et al. Small cell variant of chromophobe renal cell carcinoma: Clinicopathologic and molecular-genetic analysis of 10 cases. *Bosn J Basic Med Sci.* **2022**;22(4):531-9.
237. Hes O, Michal M, Boudova L, Mukensnabl P, Kinkor Z, Miculka P. Small cell variant of renal oncocytoma--a rare and misleading type of benign renal tumor. *Int J Surg Pathol.* **2001**;9(3):215-22.

238. Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, Kasahara K, Naruse K, Yamada Y, et al. Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol.* **2013**;46(1):49-55.
239. Yamaguchi T, Kuroda N, Imamura Y, Hes O, Michal M, Sima R, et al. Imprint cytologic features of chromophobe renal cell carcinoma morphologically resembling renal oncocytoma: is this an oncocytic variant of chromophobe renal cell carcinoma? *Diagn Cytopathol.* **2010**;38(7):509-13.
240. Meskawi M, Sun M, Ismail S, Bianchi M, Hansen J, Tian Z, et al. Fuhrman grade [corrected] has no added value in prediction of mortality after partial or [corrected] radical nephrectomy for chromophobe renal cell carcinoma patients. *Mod Pathol.* **2013**;26(8):1144-9.
241. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* **2003**;27(5):612-24.
242. Ohashi R, Schraml P, Angori S, Batavia AA, Rupp NJ, Ohe C, et al. Classic Chromophobe Renal Cell Carcinoma Incur a Larger Number of Chromosomal Losses Than Seen in the Eosinophilic Subtype. *Cancers (Basel).* **2019**;11(10).

## 5. Seznam obrázků

- Obrázek 1** - Věkově standardizovaná incidence a mortalita nádorů ledvin (celosvětově) v roce 2020. ....12
- Obrázek 2** - Struktura hlášených novotvarů v České republice za rok 2018 (C64 – zhoubný novotvar ledviny).....12
- Obrázek 3** - Vývoj věkově standardizované incidence a mortality nádorů ledvin v České republice. ....13
- Obrázek 4** - Časový vývoj indexu mortalita/incidence u nádorů ledvin v České republice. ....13
- Obrázek 5** - Věkově standardizovaná incidence nádorů ledvin – regionální přehled v rámci České republiky. ....14
- Obrázek 6** - Hrubá incidence nádorů ledvin – regionální přehled v rámci České republiky. ....14
- Obrázek 7** - Hrubá mortalita nádorů ledvin – regionální přehled v rámci České republiky. ....15
- Obrázek 8** - Věková struktura pacientů s nádorem ledviny – procentuální zastoupení věkových skupin mezi pacienty, respektive zemřelými na nádor ledviny.....15
- Obrázek 9** - Časový vývoj procentuálních zastoupení klinických stadií nádorů ledvin v České republice. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace v době stanovení diagnózy pacienta. Zobrazené údaje jsou ovlivněny způsobem registrace nádorů a postupně zaváděnými změnami v metodice TNM klasifikace nádorů ledvin. ....16
- Obrázek 10** - Makroskopický preparát po resekcii tumoru ledviny. Tumor šedavé barvy, neohraničený, rozsáhle nekrotický a prokrvácený, se žlutými ložisky vitální nádorové tkáně. Histologicky ccRCC grade 3 dle WHO/ISUP. ....20
- Obrázek 11** - Makroskopický preparát po nefrektomii. Cystický změněný bělavý tumor. Histologicky ccRCC grade 1 dle WHO/ISUP.....20
- Obrázek 12** - Histologický preparát ccRCC, barvení HE (hematoxylin-eozin), zvětšení 100×. Typickým znakem je přítomnost solidní či alveolární populace buněk se světlou nebo eozinofilní cytoplazmou. ....21
- Obrázek 13** - Makroskopické snímky klasického pRCC (dříve typ 1). Typicky se jedná o sférický, kulovitě rostoucí tumor, který na řezu bývá okrově žlutý nebo červenohnědý (zbarvení závisí na množství hemoragií, nekrotizace a cholesterolu). Konzistence může být granulární až drobná, s variabilní centrální nekrotizací nebo cystickou degenerací. ....22
- Obrázek 14** - Histologický preparát, barveno HE. Klasický pRCC (dříve typ 1). Histologicky jsou přítomny větvící se papilární struktury lemované



- monomorfními nádorovými epiteliálními buňkami. Častá je přítomnost pěnových buněk, krystalků cholesterolu nebo hemoragií.....23
- Obrázek 15** - Hybridní onkocytický/chromofobní RCC, v rámci nové WHO klasifikace řazen do skupiny ostatních onkocytických tumorů. Preparát po laparoskopické resekci tumoru ledviny, patrný dobře ohraničený kulovitý hnědý tumor s širokým lemem zdravé tkáně ledviny.....24
- Obrázek 16** - Renální karcinom s přestavbou genu *TFE3* u 25leté dívky. **Obrázky A+B** zobrazují nádorovou masu na předoperační výpočetní tomografii, kde hodnoceno jako suspektní adrenální karcinom bez známek generalizace. **Obrázek C** s makroskopickým preparátem po chirurgické operaci (nefrektomie + adrenalektomie + cholecystektomie). **Obrázek D** – histologický preparát RCC s rearanží genu *TFE3* (molekulárně geneticky potvrzen zlom genu *TFE3* metodou FISH a následně metodou NGS prokázána fúze genů *ASPSCR1:TFE3*; přítomnost této konkrétní fúze znamená horší prognózu (66). (Poznámka: 29 měsíců od operace je pacientka v péči onkologů pro metastatické onemocnění, probíhá léčba sunitinibem ve 2. linii (v 1. linii avelumab + axitinib), dle recentního CT popsána další progresse). .....27
- Obrázek 17** - CT, koronární řez. Muž, 45 let, VHL syndrom. Multifokální bilaterální ccRCC (biopticky verifikovaný) s generalizací (nadledvina, pankreas, suspektní uzliny). Stav po exstirpaci hemangioblastomu mozečku. ....31
- Obrázek 18** - Preparát po oboustranné transperitoneální nefrektomii u 38leté ženy s VHL syndromem. Histologicky mnohočetné ccRCC. ....32
- Obrázek 19** - Elektroferogram části exonu 1 genu *VHL* s prokázanou patogenní variantou c.302T>G v heterozygotním stavu. ....33
- Obrázek 20** - Histologický preparát. Barveno HE. Zvětšeno 400×. CcRCC u nemocného s VHL syndromem. ....33
- Obrázek 21** - Preparát ledvin po oboustranné transperitoneální nefrektomii. Histologicky mnohočetné pRCC a papilární adenomy. Nález vysoce suspektní z hereditárního papilárního renálního karcinomu.....34
- Obrázek 22** - Mohučská klasifikace tumorů ledvin. Schéma se segmenty nefronu a jejich různý vztah ke klasifikovaným epiteliálním tumorům ledviny.....41
- Obrázek 23** - Makroskopické varianty chRCC. Typicky se jedná o šedé až světle hnědé, dobře ohraničené nádory.....45
- Obrázek 24** - Makroskopický preparát po nefrektomii. Patrný objemný tumor ledviny s centrální žlutobílou nekrózou, reziduální srpek zdravé tkáně ledviny kaudálně (žlutá šipka). Histologicky klasický chRCC. ....46
- Obrázek 25** - Makroskopický preparát polycystické ledviny se solidním žlutavým tumorem, který je místy prokrváčený a nekrotický. Histologicky adenomatoidní pigmentový chRCC.....46

- Obrázek 26** - Histologický preparát chRCC. Barvení HE. Mikroskopicky je chRCC tvořen buňkami s objemnou cytoplazmou, která je granulárně eozinofilní nebo světlá, mezibuněčné hranice jsou akcentovány (leaf/plant-like cells). Jádra mají svrštělý tvar a charakteristická je přítomnost perinukleárního projasnění. ....48
- Obrázek 27** - Makroskopický preparát po nefrektomii, objemný hnědý tumor s centrální žívou. Histologicky renální onkocytom.....50
- Obrázek 28** - CT, koronární řez. Nemocný s mnohočetnými tumory ledvin, biopsicky verifikován renální onkocytom při suspektní renální onkocytóze.....50
- Obrázek 29** - (A) CT, axiální řez. Tumor pravé ledviny u 44leté ženy, která byla vyšetřována pro lumbalgie. Byla provedena nefrektomie s pravostrannou hemikolektomií. Histologicky sarkomatoidní chRCC. (B) CT, koronární řez. CT provedeno 3 měsíce po chirurgickém výkonu. Mnohočetné metastázy v pravém retroperitoneu a mezogastriu, které arodují střevní kličky, mnohočetné metastázy plic. Pacientka zemřela 3 dny po CT vyšetření. ....53
- Obrázek 30** - CT, koronární řez, arteriální fáze. Tumor levé ledviny sytící se v periférii, centrum hypodenzní. Histologicky onkocytom.....55
- Obrázek 31** - Ultrasonografický nálezn později histologicky verifikovaného chRCC. ....56
- Obrázek 32** - CT koronární řezy. Tumory ledvin, vše později histologicky verifikovaný chRCC.....56
- Obrázek 33** - 59letý muž s náhodným ultrasonografickým nálezem tumoru pravé ledviny. (A) CT, koronární řez, tumor pravé ledviny, podezření na onkocytom. (B) MRI, koronární řez, expanze pravé ledviny s diskrétním sycením v periférii po podání kontrastní látky, suspekce na pRCC. (C) CT, axiální řez, biopsie ložiska pravé ledviny, histologicky chRCC, který byl potvrzen i v preparátu po otevřené resekci ledviny v r. 2022.....57
- Obrázek 34** - Histologické výsledky operací nádorů ledvin na Urologické klinice FN Plzeň v letech 2001-2021. Celkový počet operací pro nádor ledviny v tomto časovém období byl 3416.....61
- Obrázek 35** - Histologický preparát. Barvení HE. Adenomatoidní mikrocystický pigmentovaný chRCC. Komplexní architektura s tubulárními a kribiformními znaky a typickými „plant-like“ buňkami kombinovanými s menšími buňkami eozinofilními. ....68
- Obrázek 36** - Makroskopický preparát ledviny s expanzivně rostoucím tumorem houbovitě konzistence. Histologicky adenomatoidní mikrocystický chromofobní RCC.....68
- Obrázek 37** - Histologický preparát. Barvení HE. Multicystický chRCC je cystický tumor, kde jsou cysty lemovány buňkami s hrozinkovitě tvarovanými jádry, která jsou patognomická pro chRCC. ....69
- Obrázek 38** - Histologický preparát. Barveno HE. ChRCC s neuroendokrinní diferenciací (potvrzenou imunohistochemicky). Neuroendokrinní diferenciacie je

histologicky definována příměsí malých uniformních buněk uspořádaných kribriformně, gyriformně, do pseudorozet či palisádujících pruhů. ....70

**Obrázek 39** - Histologický preparát. Barveno HE. Papilární chRCC je tumor s papilární architekturou, kde jsou papily lemovány oběma typy buněk charakteristických pro chRCC. ....71

**Obrázek 40** - Histologický preparát. Barveno HE. ChRCC se small cell-like komponentou kombinovanou se znaky klasického chRCC. ....72

## 6. Seznam tabulek

<b>Tabulka 1</b> - WHO klasifikace nádorů ledvin z roku 2022 .....	18
<b>Tabulka 2</b> - Doporučující kritéria ke genetickému vyšetření.....	28
<b>Tabulka 3</b> - Přehled hlavních hereditárních renálních nádorových syndromů .....	30
<b>Tabulka 4</b> - TNM klasifikační systém pro nádory ledvin, 8. vydání, 2017 .....	35
<b>Tabulka 5</b> - WHO/ISUP gradingový systém pro ccRCC a pRCC .....	36
<b>Tabulka 6</b> - Základní charakteristika chirurgicky léčených renálních karcinomů, převzato a upraveno dle guidelines Evropské urologické asociace.....	38
<b>Tabulka 7</b> - IMDC prognostický model pro metastatický RCC.....	39
<b>Tabulka 8</b> - Grading chRCC dle Panera .....	51
<b>Tabulka 9</b> - Demografická a klinická charakteristika studované a kontrolní skupiny .....	64
<b>Tabulka 10</b> - Vliv nepříznivých klinických/histologických znaků (velikost tumoru, nekróza, sarkomatoidní diferenciacie) na klinický výsledek ve studované a kontrolní skupině .....	65
<b>Tabulka 11</b> - Porovnání nepříznivých klinických/histologických znaků (velikost tumoru, nekróza, sarkomatoidní diferenciacie) studované a kontrolní skupiny na základě klinických výsledků .....	66

## 7. Publikace

### 7.1 Seznam publikací autora se vztahem k tématu disertační práce

- **Kolář J.**, Llauro A. F., Ulamec M., Skenderi F., Perez-Montiel D., Alvarado-Cabrero I., Bulimbasic S., Sperga M., Tretiakova M., Osunkoya A. O., Hes O. et al. Histologic Diversity in Chromophobe Renal Cell Carcinoma Does Not Impact Survival Outcome: A Comparative International Multi-Institutional Study. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2022, vol. 60, 151978, ISSN 1092-9134.
- Michalová K., Tretiakova M., Pivovarčíková K., Alaghebandan R., Perez Montiel D., Ulamec M., Osunkoya A., Trpkov K., Yuan G., Grossmann P., Sperga M., Ferak I., Rogala J., Marečková J., **Kolář J.**, et al. Expanding the morphologic spectrum of chromophobe renal cell carcinoma: A study of 8 cases with papillary architecture. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2020, vol. 44, 151448, ISSN 1092-9134.

### 7.2 Seznam publikací autora bez vztahu k tématu disertační práce

- Procházková K., Mírka H., Trávníček I., Pitra T., Roušarová M., **Kolář J.**, Hošek P., Bajcurová K., Ferda J., Staehler M., May S., Hes O., Hora M. Cystic Appearance on Imaging Methods (Bosniak III-IV) in Histologically Confirmed Papillary Renal Cell Carcinoma is Mainly Characteristic of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1 and Might Predict a Relatively Indolent Behavior of Papillary Renal Cell Carcinoma. *Urologia Internationalis*, 2018, vol. 101, 409-416. ISSN 0042-1138.
- Pitra T., Pivovarčíková K., Tupý R., **Kolář J.**, Hes O., Hora M. Cystické léze ledvin: zkušenosti jednoho urologického centra. *Česká urologie*, 2019, vol. 23, 131-139. ISSN 1211-8729.
- **Kolář J.**, Pitra T., Pivovarčíková K., Jaklová R., Zavoral T., Trávníček I., Sedláčková H., Procházková K., Vaněček T., Hes O., Hora M. Hereditární renální nádorové syndromy. *Česká urologie*, 2020, vol. 24, 26-41. ISSN 1211-8729.
- **Kolář J.** Současný pohled na problematiku hyperaktivního močového měchýře. *Profi Medicína*, 2020, vol. 9/10, 7-8. ISSN 2571-2527.
- Hora M., Trávníček I., **Kolář J.**, Sedláčková H., Mlynářčík M., Ferda J. Fraktura penisu – diagnostika a léčba. *Česká urologie*, 2020, vol. 24, 303-304. ISSN 1211-8729.

- Hes O., Hora M., Pitra T., Šedivcová M., **Kolář J.**, Veselá A., Fiala O. Nové perspektivní jednotky: nádory ledvin popsané v době po WHO histopatologické klasifikaci z roku 2016. *Česká urologie*, 2020, vol. 24, 183-190. ISSN 1211-8729
- **Kolář J.**, Pitra T., Pivovarčíková K., Trávníček I., Lepič F., Hes O., Hora M. Biopsie nádorů ledvin – indikace, provedení, výsledky. *Česká urologie*, 2020, vol. 24, 113-125. ISSN 1211-8729.
- **Kolář J.**, Stránský P., Pitra T., Bartoš Veselá A., Ferda J., Hes O., Hora M. Laparoskopická resekce tumoru solitární ledviny. *Česká urologie*, 2021, vol. 25, 120-130. ISSN 1211-8729.
- **Kolář J.** Histopatologická klasifikace nádorů ledvin z pohledu urologa. *Acta medicinae*, 2022, vol. 11-13, 69-71. ISSN 1805-398X.

### 7.3 Publikovaná abstrakta a prezentace na vědeckých konferencích

- 59. Studentská vědecká konference. Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu. **Kolář Jiří**, Pitra Tomáš, Trávníček Ivan, Hes Ondřej, Hora Milan. (21.5.2019, Plzeň)
- 4. Plzeňský den karcinomu ledviny. Hereditární syndromy spojené s nádory ledvin. **Kolář Jiří**. (20.6.2019, Plzeň)
- 65. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP. Renální biopsie – výsledky jednoho urologického centra. **Kolář Jiří**, Pitra Tomáš, Trávníček Ivan, Hes Ondřej, Hora Milan. (18. 10. 2019, Praha)
- Postgraduální lékařský den PGLD 2020. Renální biopsie – výsledky jednoho urologického centra. **Kolář Jiří**, Pitra Tomáš, Trávníček Ivan, Hes Ondřej, Hora Milan. (11.2.2020, Plzeň)
- Přednáškový večer Urologické kliniky v Plzni. Současné indikace a výsledky biopsie ledviny. **Kolář Jiří**, Pitra Tomáš, Trávníček Ivan, Hes Ondřej, Hora Milan. (12.2.2020, Plzeň)
- Konference POST ESOU 2020. Léčba lokalizovaného renálního karcinomu. **Kolář Jiří**. (18.6.2020, Praha)
- Webinar Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Hyperaktivní močový měchýř, nykturie, možnosti léčby inkontinence moči. **Kolář Jiří**. (8.9.2020, Praha)

- 66. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP. Laparoskopická resekce tumoru solitární ledviny. **Kolář Jiří**, Stránský Petr, Pitra Tomáš, Bartoš Veselá Adriana, Ferda Jiří, Hes Ondřej, Hora Milan. (15. 10. 2020)
- 66. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP. Konkomitantní laparoskopická cholecystektomie a resekce ledviny/nefrektomie vpravo. **Kolář Jiří**, Stránský Petr, Hes Ondřej, Hora Milan. (15. 10. 2020)
- 60. Studentská vědecká konference v Plzni. Biopsie nádorů ledvin – indikace, provedení, výsledky. **Kolář Jiří**, Pitra Tomáš, Trávníček Ivan, Hes Ondřej, Hora Milan. (26.10.2020, Plzeň)
- 39. výroční konference Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP. Hyperaktivní močový měchýř. **Kolář Jiří**. (5. 11. 2020, Praha)
- 67. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP. Embolizace po resekci tumoru ledviny. **Kolář Jiří**, Pitra Tomáš, Stránský Petr, Ferda Jiří, Hora Milan. (21. 10. 2021)
- 20th Central European Urology Meeting in Vienna: Screening for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) – GDPR does not allow for conducting the project in the Czech Republic. **Kolar Jiri**, Hes Ondrej, Hora Milan (1.-2.4.2022, Vídeň)