

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**



Disertační práce

# **PAPILÁRNÍ RENÁLNÍ KARCINOM**

**MUDr. Mgr. Kristýna Procházková**

Plzeň 2018

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

Doktorský studijní program

Studijní obor: Chirurgie

Doktorská disertační práce

**PAPILÁRNÍ RENÁLNÍ KARCINOM**  
**PAPILLARY RENAL CELL CARCINOMA**

**MUDr. Mgr. Kristýna Procházková**

Školitel: Prof. MUDr. Hora Milan, Ph.D., MBA  
Konzultant: Prof. MUDr. Hes Ondřej, Ph.D.

Plzeň 2018

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů. Práce nebyla použita k získání stejného ani jiného akademického titulu.

V Plzni dne

MUDr. Mgr. Kristýna Procházková

## **Poděkování**

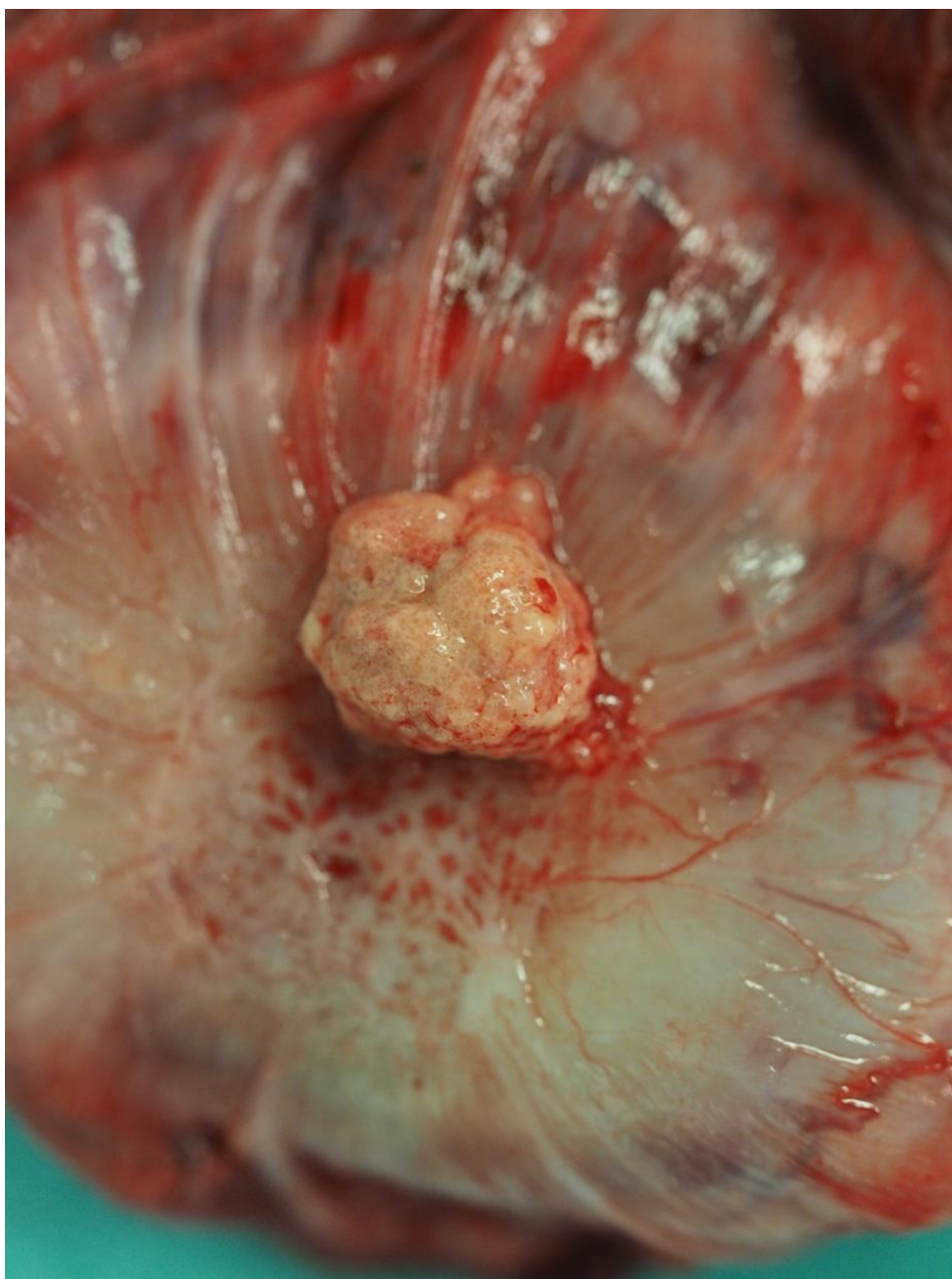
Nejprve bych chtěla poděkovat mému školiteli, panu profesoru Horovi za primární podnět ke studiu Ph.D., za kompletní provedení danou problematikou, za neustálou motivaci při plnění studijních povinností a v neposlední řadě za jeho trpělivost při mém vědeckém snažení.

Dále panu profesoru Hesovi rovněž za jeho podporu, ochotu a nakažlivé vzorové pracovní nasazení, se kterým jsem se nikdy předtím nesetkala.

Také bych ráda poděkovala všem mým kolegům, kteří se na projektech podíleli. Největší poděkování patří mému manželovi, který vytvořil klidné prostředí a podmínky k mé práci a studiu.

## Podpora

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RNO (FN Plzeň – FNPI, Q39), SVV 2017- 260391, Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytnuté Ministerstvem školství mládeže a tělovýchovy ČR a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 z Evropského fondu pro regionální rozvoj.



## Abstrakt

V Plzeňském kraji je dlouhodobě zaznamenávána celosvětově nejvyšší incidence nádorů ledvin. Tento kraj čítající kolem 580 tisíc obyvatel se potýkal přibližně s 240 novými případy diagnózy C64 (zhoubný nádor ledviny mimo pánvičku) za rok 2015. Prvenství mezi renálními nádory si dlouhodobě udržuje světlobuněčný renální karcinom, papilární renální karcinom (PRK) je na Urologické klinice Fakultní nemocnice Plzeň hned druhým nejčastěji operovaným nádorem ledvin. Podle nové WHO klasifikace 2016 pro nádory ledvin je stále oficiálně uznána pouze stratifikace PRK na PRK typ 1 (PRK1) a typ 2 (PRK2). Bohužel toto dělení neodpovídá běžné praxi. Většina klinických studií zabývajících se PRK často nepracuje s rozlišením na jejich podtyp, případně dodržuje jen oficiální dělení a ostatní atypické papilární formy ze studií vyřazují. Zůstává proto stále otázkou, zda histologický typ PRK ovlivňuje riziko recidivy nebo úmrtí u chirurgicky léčených pacientů.

Cílem této disertační práce je zohlednit rovněž všechny ostatní formy, které se vlastnostem PRK1 a PRK2 vymykají. Práce se zabývá souborem pacientů Urologické kliniky FN Plzeň s chirurgicky řešeným a histologicky verifikovaným PRK za posledních devět let.

Jelikož PRK1 se zdá býti z této pestré skupiny PRK nejvíce homogenní, je zde věnována tomuto typu největší pozornost a ostatní typy - PRK2, onkocytický PRK (oPRK) a blíže nespecifikovaný PRK (PRK NOS) jsou zde porovnávány právě vůči tomuto tumoru. Předmětem komparace je zejména vzhled na předoperačních zobrazovacích vyšetřeních, kdy se zaměřujeme na velikost tumoru, na jeho cT kategorii, na proporcii pravidelného kulovitého tvaru, exofytického růstu tumoru a na zastoupení cysticky vyhlížejících lézí (BIII-BIV) na předoperačních zobrazovacích vyšetřeních mezi PRK. Zabýváme se srovnáním operačních řešení mezi jednotlivými skupinami PRK. Dále porovnáváme histopatologické výsledky mezi těmito subtypy, a to především se zaměřením na pT kategorii, jaderný grade a na přítomnost cystické složky či nekrózy. Nejdůležitějším bodem tohoto zkoumání je prognóza odoperovaných pacientů s PRK.

Z výsledků první studie obsahující 131 pacientů vyplývá, že PRK1 v 98,8 % vykazuje PRK1 kulovitý tvar a v 82,1 % exofytický růst. Více než  $\frac{3}{4}$  (80,7 %) PRK1 je možné řešit resekci. Ve většině případů má PRK1 histopatologicky nízký jaderný grade (89,2 % - G1 nebo G2 dle ISUP/WHO) a nízký stage (kategorie pT1 v 81,9 % případů). Z výsledků druhé studie obsahující 138 pacientů vyplývá, že téměř 30 % PRK může vykazovat

cystický vzhled na zobrazovacích vyšetřeních. Existuje statisticky významný rozdíl mezi výskytem cystického vzhledu na CT u PRK1 (42,3 %) a u ostatních papilárních typů (13,3 %) – ( $p=0,0002$ ). Je patrná jasná souvislost mezi histopatologicky potvrzeným nekrotickým PRK a cystickým vzhledem PRK popsaným na CT vyšetření ( $p=0,0002$ ). Cysticky vyhlížející PRK vykazuje nižší frekvenci recidivy a metastáz (4,9 %) než solidně vyhlížející PRK (16,5 %). Dle Kaplan-Meier analýzy bylo 3-leté přežití bez progresu u PRK1 89,2 %, u PRK2 72,7 %, u oPRK 88,1 %, u NOS PRK 79,5 % -  $p=0,2234$  (se statisticky významným rozdílem při porovnání skupiny PRK1 a skupiny ostatních PRK –  $p=0,0025$ ).

Z naší studie jednoznačně vyplývá, že PRK1 se signifikantně liší od ostatních papilárních typů, a to svým vzhledem na předoperačním zobrazovacím vyšetření (častější výskyt exofytického růstu a pravidelného kulovitého tvaru), histologicky (statisticky častější výskyt nízkého jaderného gradu) a rovněž prognosticky (příznivější 3leté přežití bez progresu onemocnění). Většina PRK1 může být řešena záchovnými výkony (resekcí ledviny) s výbornými prognostickými výsledky. Jeho typické klinické a radiologické vlastnosti, které jsou předurčeny jeho charakteristickou mikrostrukturou, mohou být vysvětleny pomocí základních fyzikálních a chemických zákonů. Cystický vzhled PRK na zobrazovacích metodách je charakteristický zejména pro PRK1. Domníváme se, že cystický vzhled PRK na CT vyšetření může mít určitou pozitivní prediktivní prognostickou hodnotu. Je zapotřebí vyvinout předoperační skórovací systém, který by zohlednil také vzhled tumoru (cystický/solidní) na předoperačním vyšetření.

## **Abstract**

The Pilsen region suffers the highest incidence of kidney tumours worldwide. Approximately 240 new cases diagnosed as C64 (malignant renal tumours outside the pelvis) were recorded in this region of about 580,000 inhabitants in 2015. Clear renal cell carcinoma has long held first place as the most common tumour, with papillary renal cell carcinoma (pRCC) being the second most frequently operated kidney tumour at the Urology Department of the University Hospital in Pilsen. The 2016 WHO classification of kidney tumours recognizes officially only the stratification of pRCC to type 1 (pRCC1) and type 2 (pRCC2). Unfortunately, the current division does not correspond with knowledge derived from everyday practice. Most clinical trials involving pRCC do not differentiate between the subtypes, adhering only to the official type 1 and 2 divisions and the atypical papillary forms being excluded from their studies. We therefore have to face the question of whether the histological pRCC subtype affects the risk of recurrence, or death, in surgically treated patients.

The aim of this dissertation work is to take into consideration also all other papillary types which differ from characterization of pRCC1 and pRCC2. The analyses of a group of patients with surgically treated and histologically verified pRCC at the Urology Department of the University Hospital in Pilsen in the last nine years.

Since pRCC1 seems to be the most homogenous of this varied group of papillary renal cell carcinomas, it is the type to have received the greatest amount of attention in our work and the other papillary types - pRCC2, oncocytic pRCC (opRCC), no otherwise specified pRCC (pRCC NOS) are compared to this type of tumour. Comparison of these tumours in preoperative imaging is focused on the size of the tumour, its cT category, the proportion of regular spherical shape, exophytic tumour growth, and the proportion of cystic appearance (BIIF-BIV) between pRCC. Our work details a comparison of surgical solutions between the different pRCC groups. We also compare the histopathological results of these subtypes, mainly with a focus on the pT category, the nuclear grade of the tumour and presence of cystic morphology or necrosis. The most important point of this study is prognosis of surgically treated patients with pRCC.

The results of our first study including 131 patients show that the most cases of pRCC1 have regular spherical shape (98.9%) and exophytic growth (82.1%). More than  $\frac{3}{4}$  (80.7%) of pRCC1 is possible to treat with resection. The most cases of pRCC1 indicate



histopathologically low nuclear grade (89.2% - G1 or G2 according to ISUP/WHO) and low stage (pT1 category - 81.9% of cases). The results of our second study including 138 patients show that 30% of pRCC have a cystic appearance on imaging methods. There is statistically significant difference between the proportion of cystic appearance of pRCC1 (42.3%) and the other papillary types (13.3%) on CT imaging ( $p=0.0002$ ). There is also association between histologically verified necrotic form of pRCC and cystic appearance of pRCC described using CT ( $p=0.0002$ ). Cystic appearance demonstrate lower frequency of recurrence and metastases (4.9%) than solid appearance of pRCC (16.5%). 3-year PFS (Kaplan-Meier analysis) was: pRCC1 89.2 %, pRCC2 72.7 %, opRCC 88.1 %, pRCC NOS 79.5 % -  $p=0.2234$ ; with statistically significant difference in comparison of pRCC1 and other pRCC ( $p=0.0025$ ).

The conclusion of our study demonstrate that pRCC1 differs significantly from other papillary types in its appearance on preoperative imaging (typical spherical shape and exophytic growth), histologically (typical low nuclear grade) and also prognostically (favourable 3-PFS). The majority of pRCC1s can be resolved using nephron sparing surgery, with excellent prognostic results. Its typical clinical and radiological properties, predetermined by its characteristic microstructure, can be explained using basic physical and chemical laws. Cystic appearance on imaging methods is mainly characteristic of pRCC1. Since cystic morphology in imaging methods seems to predict the indolent behaviour of papillary renal carcinoma, we believe it is necessary to develop a preoperative scoring system that will also take into account the appearance of the tumour (cystic vs. solid) on the preoperative examination.

## Obsah

1. Epidemiologie nádorů ledvin .....	12
1.1. Celosvětově.....	12
1.2. Obecně v ČR.....	13
1.3. V Plzeňském kraji.....	15
2. Stručný přehled recentní WHO klasifikace tumorů ledvin .....	17
2.1. Světlobuněčný renální karcinom.....	17
2.2. Papilární renální karcinom.....	20
2.3. Chromofobocelulární renální karcinom.....	21
2.4. Ostatní renální karcinomy .....	22
2.4.1. Multilokulární cystická renální neoplázie nízkého maligního potenciálu.....	22
2.4.2. Hereditární leiomyomatóza spojená s renálním karcinomem .....	23
2.4.3. Karcinom sběrných kanálků ledviny; Renální medulární karcinom; Sukcinát dehydrogenáza deficientní renální karcinom.....	23
2.4.4. MiT family translokační karcinomy .....	23
2.4.5. Mucinózní tubulární a vřetonobuněčný karcinom.....	23
2.4.6. Tubulocystický renální karcinom .....	23
2.4.7. Renální karcinom spojený se získaným cystickým onemocněním ledvin .....	24
2.4.8. Světlobuněčný papilární renální karcinom .....	24
2.4.9. Další renální tumory .....	24
3. Přehled nejčastěji operovaných nádorů ledvin a jejich operačních řešení na Urologické klinice FN Plzeň .....	26
4. Výzkumná část dizertační práce .....	31
4.1. Úvod do problematiky .....	31
4.1.1. Stratifikace papilárního renálního karcinomu .....	31
4.2. Morfologické vlastnosti PRK 1 – studie .....	36
4.2.1. Materiál a metodika .....	36
4.2.2. Výsledky.....	38
4.2.3. Diskuze .....	44
4.2.4. Závěry studie .....	51
4.3. Výskyt cystických lézí (Bosniak IIF - IV) mezi papilárními renálními karcinomy. 53	
4.3.1. Bosniakova klasifikace renálních cyst – úvodem.....	53
4.3.2. Výskyt cystických lézí (typu Bosniak IIF - IV) mezi papilárními renálními karcinomy – studie .....	56
4.3.2.1. Úvod .....	56
4.3.2.2. Záměr.....	57
4.3.2.3. Metodika.....	57

4.3.3. Výsledky.....	58
4.3.3.1 Papilární renální karcinom typu 1 .....	58
4.3.3.2. Papilární renální karcinom typu 2 .....	59
4.3.3.3. Onkocytický papilární renální karcinom .....	59
4.3.3.4. NOS papilární renální karcinom.....	60
4.3.4. Výsledky v souhrnu .....	60
4.3.5. Diskuze .....	66
4.3.6. Závěry studie .....	71
5. Závěrem .....	72
7. Literatura .....	74
Seznam tabulek.....	82
Seznam obrázků.....	83
Seznam publikací doktoranda jako autora/spoluautora – dle data vydání: .....	86

## 1. Epidemiologie nádorů ledvin

### 1.1. Celosvětově

V Evropě bylo za rok 2012 diagnostikováno přibližně 115 000 nových tumorů ledvin, ledvinné pánvičky a močovodu. Jedná se o sedmou nejčastější malignitu [1]. Celosvětově je nejvyšší výskyt tumorů ledvin právě v České republice [2]. Podrobně je situace znázorněna na Obr. č. 1 a 2 [3].

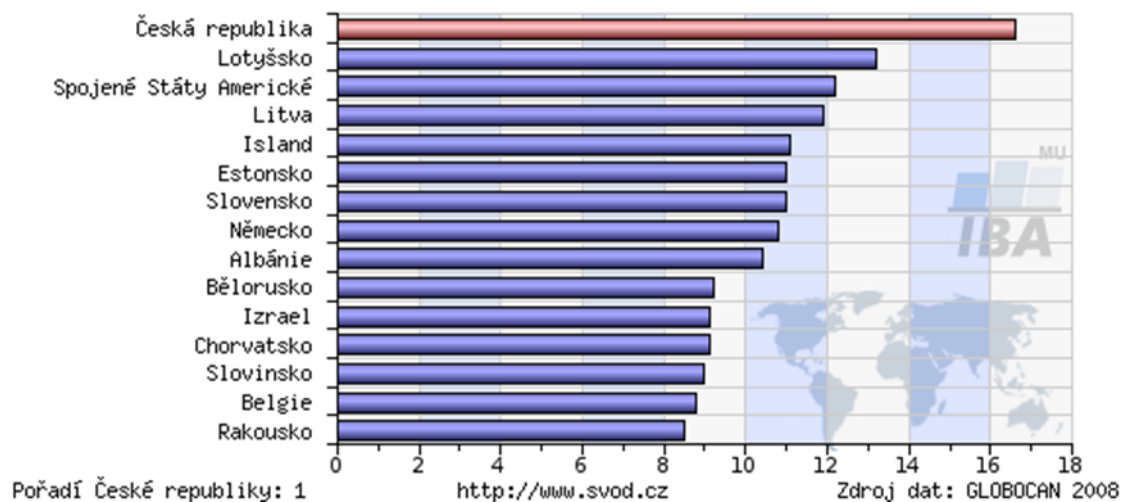
Li a kolektiv vytvořili nedávnou multicentrickou studii, kdy se společně s epidemiology zabývali geografickou odlišností ve výskytu tumorů ledvin. Ve svém článku vydaném v prestižním časopise *European Urology* potvrzují nejvyšší výskyt v Plzeňském regionu, a to 31,4 mužů na 100 000 obyvatel. Ostatní regiony v České republice pak mají incidenci 18,6 až 27,5 na 100 000 obyvatel. V přilehlých oblastech, jako je například Německo, Slovensko a Rakousko, se pak incidence pohybuje mezi 13,0 až 16,8 na 100 000 obyvatel. Mezi další země s vyšším výskytem patří Estonsko, Litva, Lotyšsko, Bělorusko, severní Itálie a Island. Poněkud nižší incidenci pak vykazuje Španělsko, Portugalsko, Srbsko, Rumunsko, Ukrajina a Kypr [4].

Rizikové faktory pro vznik tumorů ledvin nebyly zatím dostatečně objasněny. Prozatím jedinými jasně prokázanými rizikovými faktory jsou kouření a obezita [5,6]. Dalším možným rizikovým faktorem je hypertenze a škodlivé vlivy prostředí [7–9]. Studovaným rizikovým faktorem se stal také alkohol [9]. Lee a kolektiv také zkoumali vliv jídelních návyků [10]. Proč je však Česká republika v incidenci zhoubného nádoru ledvin nejhůře, zůstává stále hádankou.

Bohužel však vlivem odlišného charakteru organizace a úrovně zdravotnictví, je velmi obtížné najít souvislost a jistě nestačí fakt, že by incidence závisela zejména na lepším systému zdravotnictví, tedy potažmo na vyšší úrovni zdravotnictví státu. Toto by souviselo například s častějším ultrasonografickým, CT vyšetřením břicha při nejasných obtížích, kdy se velmi často právě na nález na ledvině náhodně přijde. Při tomto vysvětlení by Česká republika jistě nebyla na nejvyšší příčce, ale bylo by jí možné najít pravděpodobně někde uprostřed, jelikož je obecně známo, že například v Německu je CT břicha prováděno při akutních, nejen urologických stavech, daleko častěji.

### C64-C66 - Ledvina, ledvinná pánvička a...

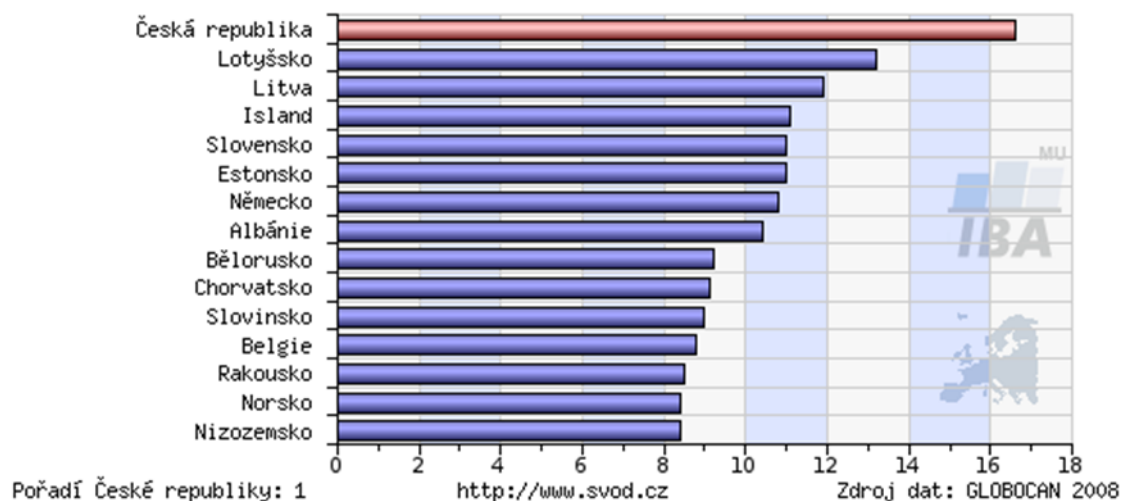
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, ASR - světový standard



Obr. č. 1 - Incidence nádoru ledviny celosvětově [3].

### C64-C66 - Ledvina, ledvinná pánvička a...

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, ASR - světový standard



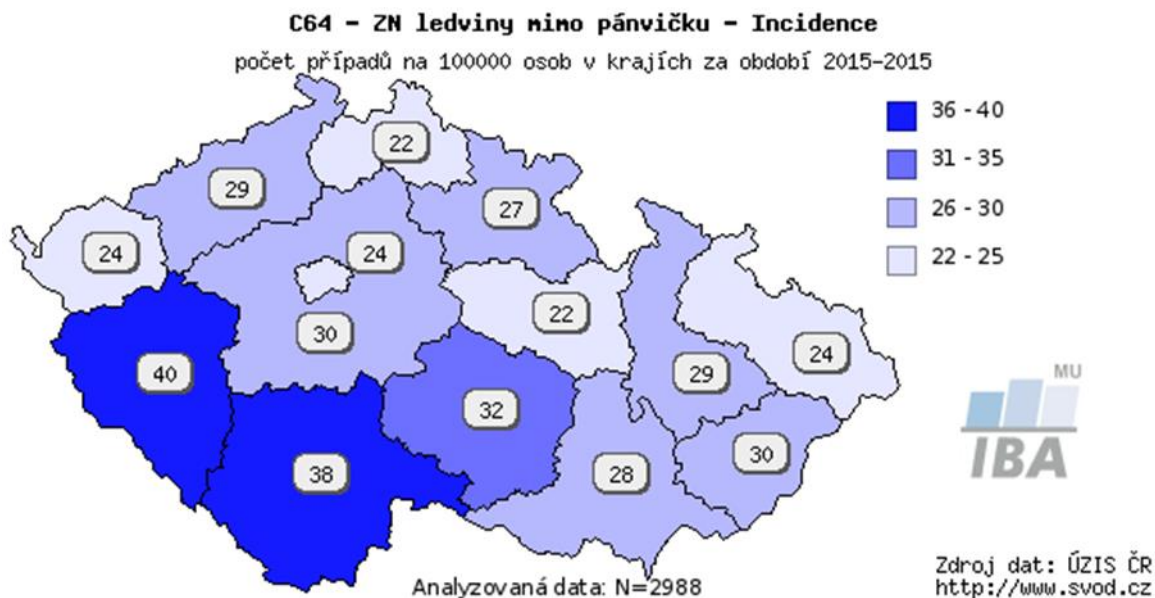
Obr. č. 2 - Incidence nádoru ledviny v Evropě [3].

## 1.2. Obecně v ČR

V České republice, jak je možno vidět na Obr. č. 3, je situace nejhorší v Plzeňském a Jihočeském kraji [3], které jsou následovány krajem Vysočina a Pardubickým krajem. Naopak lepší situace ve výskytu nádoru ledviny je patrna na severu Čech a ve východních Čechách.

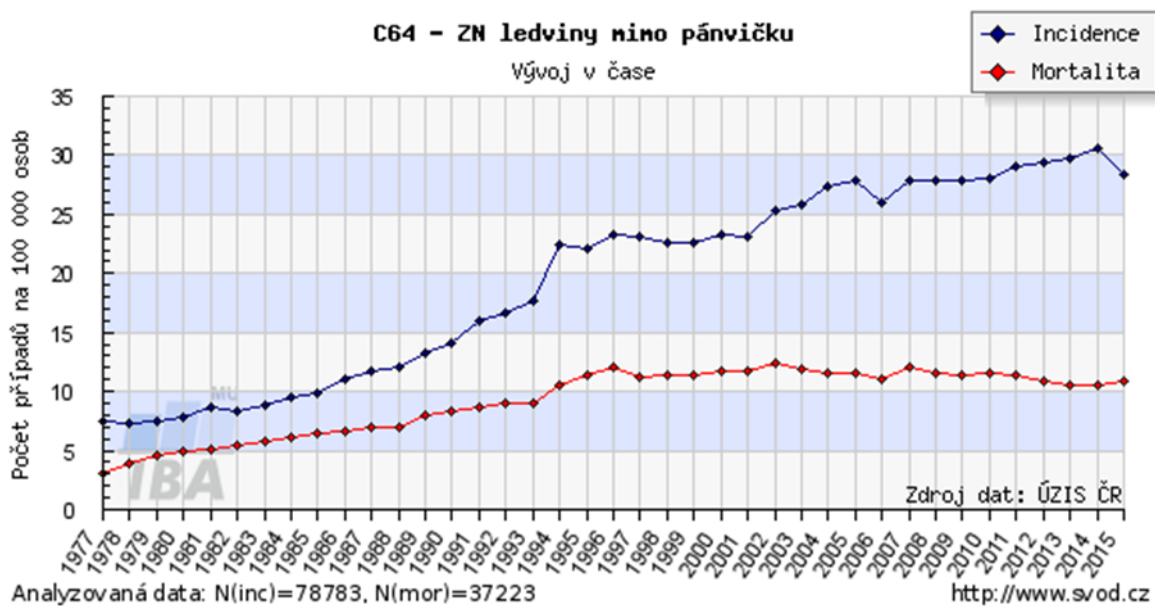
Bohužel celou tuto statistiku komplikuje fakt, že někteří lékaři novotvary zapomínají hlásit, a to zejména u neoperovaných pacientů, kde není zřízená kontrola z přidělení diagnózy C64 patologem. Statistika také nezahrnuje benigní nádory (onkocytom,

angiomyolipom, nyní nově i papilární adenom, o kterém bude blíže pojednáno ve čtvrté kapitole této disertační práce.



Obr. č. 3 - Incidence tumoru ledviny v České republice [3].

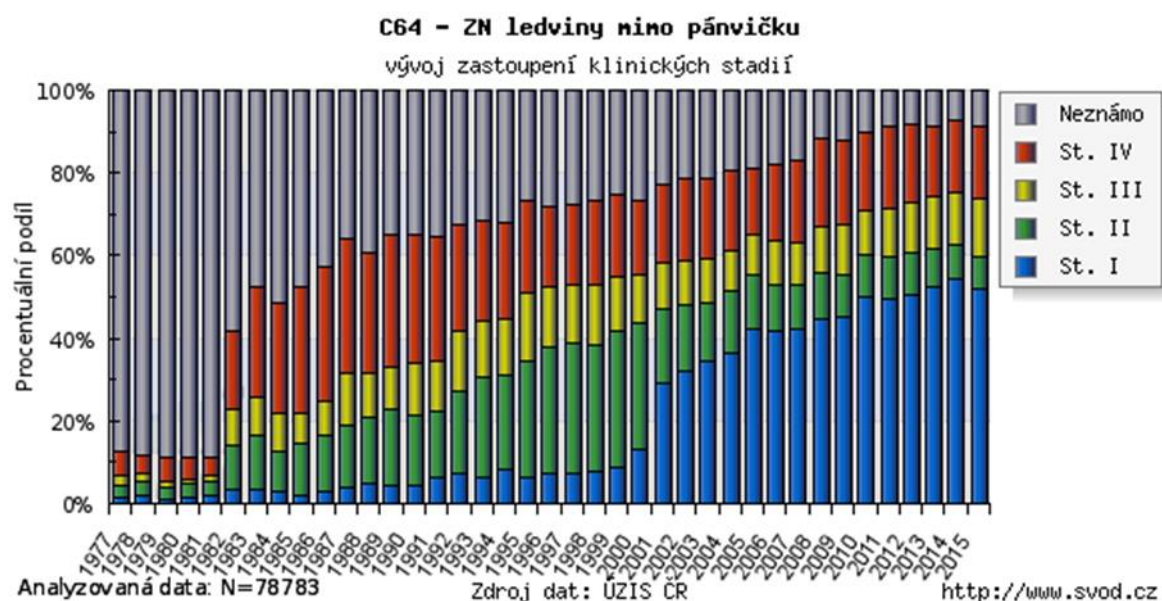
Každopádně incidence se v České republice zvyšuje, jak je možné pozorovat na Obr. č. 4 [3]. Většinou, je tento fakt vysvětlován zlepšením zdravotní péče, a to zejména ve smyslu vývoje zobrazovacích metod.



Obr. č. 4 – Rostoucí incidence a mírně klesající mortalita tumoru ledviny v České republice [3].

Zároveň s rostoucí incidencí lze sledovat klesající mortalitu, byť velmi pozvolně – Obr. č. 4 - [3].

Operují se či jinak ošetřují (termální ablace, aktivní sledování) stále menší tumory, což souvisí s časnější diagnózou – Obr. č. 5 - [3]. Také se zlepšují operační možnosti, zejména rozvoj laparoskopické operativy (na naší klinice se rozvíjí konkrétně od roku 2002).



Obr. č. 5 - Významný posun k nižšímu stadiu v čase [3].

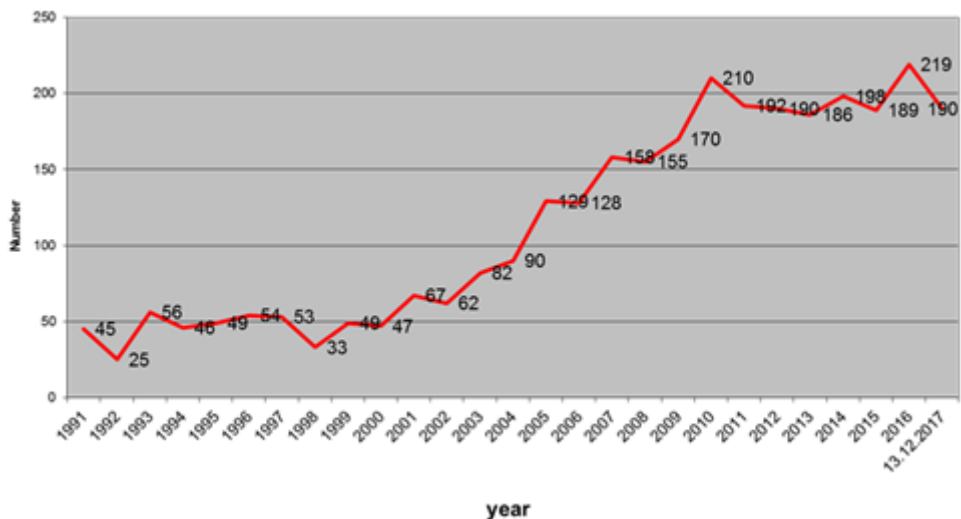
### 1.3. V Plzeňském kraji

Jak již bylo řečeno, zatím z neznámého důvodu se Plzeňský kraj stal celosvětově nejpostiženější oblastí, co se výskytu nádorů ledvin týká. Tento kraj čítající kolem 580 tisíc obyvatel se potýkal přibližně s 240 novými případy diagnózy C64 (zhoubný novotvar ledviny mimo pánvičku) za rok 2015 [3].

Důvodů, proč tomu tak je, může být mnoho. Avšak doposud nejsou žádné z nich objektivně prokazatelné. Je však velmi pravděpodobné, že hlavní důvod výskytu bude nejspíše jedna společná veličina/faktor/noxa pro tento region. Velmi polemická debata se vede nad tím, zda je tento nežádoucí faktor v ovzduší, ve vodě, v potravinách či dokonce v našem oblíbeném, zlatavém moku - pivu.

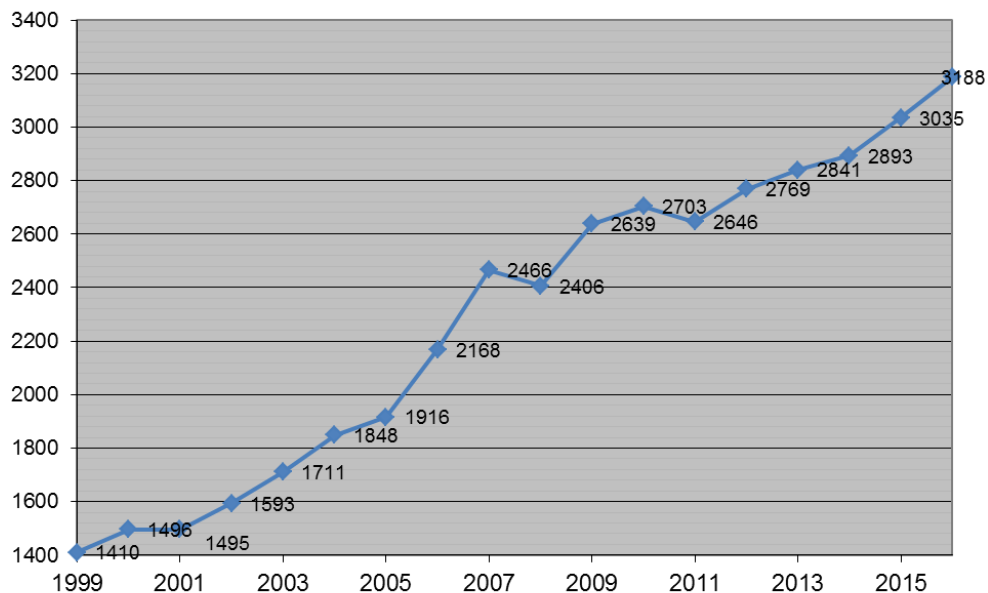
Pokud budeme konkrétnější, tak Urologická ambulance FN Plzeň ošetří ročně až přes 39 000 pacientů. Jedná se tedy v průměru o 106 ošetřených pacientů na ambulaci a téměř 9 přijatých pacientů každý den (viz zahrnutý všechny urologické diagnózy). V roce 2016 bylo na naší klinice hospitalizováno celkem 3188 nemocných, z toho 216 pacientů pro

operační řešení neoplazie ledviny – Obr. č. 6. Rostoucí trend našich hospitalizovaných pacientů lze vidět na Obr. č. 7.



**Obr. č. 6 - Počet nádorů ledvin řešených chirurgicky na Urologické klinice FN Plzeň 1991 - 2017.**

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň



**Obr. č. 7 - Počet hospitalizovaných na Urologické klinice FN Plzeň 1999 - 2016.**

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň



## 2. Stručný přehled recentní WHO klasifikace tumorů ledvin

Klasifikace renálních tumorů se neustále vyvíjí v souladu s nově vyčleněnými a ustanovenými samostatnými histopatologickými jednotkami. Kompletní přehled klasifikace tumorů ledvin k roku 2016 je k dispozici v Tab. č. 1.

Tab. č. 1 – Recentní WHO klasifikace tumorů ledvin [2]

<b>Renal cell tumours</b>	Congenital mesoblastic nephroma Ossifying renal tumour of infants
Clear cell renal cell carcinoma	
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	
Papillary renal cell carcinoma	
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)-associated renal cell carcinoma	
Chromophobe renal cell carcinoma	
Collecting duct carcinoma	
Renal medullary carcinoma	
MiT Family translocation carcinomas	
Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma	
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	
Tubulocystic renal cell carcinoma	
Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma	
Clear cell papillary renal cell carcinoma	
Renal cell carcinoma, unclassified	
Papillary adenoma	
Oncocytoma	
	<i>Mesenchymal tumours occurring mainly in adults</i>
	Leiomyosarcoma
	Angiosarcoma
	Rhabdomyosarcoma
	Osteosarcoma
	Synovial sarcoma
	Ewing sarcoma / Peripheral neuroectodermal tumour
	Angiomyolipoma
	Epithelioid angiomyolipoma
	Leiomyoma
	Haemangioma
	Lymphangioma
	Haemangioblastoma
	Juxtaglomerular cell tumour
	Renomedullary interstitial cell tumour
	Schwannoma
	Solitary fibrous tumour
<b>Metanephric tumours</b>	<b>Mixed epithelial and mesenchymal tumours</b>
Metanephric adenoma	Cystic nephroma
Metanephric adenofibroma	Mixed epithelial and stromal tumour
Metanephric stromal tumour	
<b>Nephroblastic tumours</b>	<b>Neuroendocrine tumours</b>
Nephrogenic rests	Well-differentiated neuroendocrine tumour
Nephroblastoma	Large cell neuroendocrine carcinoma
Cystic partially differentiated nephroblastoma	Small cell neuroendocrine carcinoma
Paediatric cystic nephroma	Paraganglioma
	Phaeochromocytoma
<b>Mesenchymal tumours</b>	<b>Miscellaneous tumours</b>
<i>Mesenchymal tumours occurring mainly in children</i>	Renal haematopoietic neoplasms
Clear cell sarcoma	Germ cell tumours
Rhabdoid tumour	
	<b>Metastatic tumours</b>

### 2.1. Světlobuněčný renální karcinom

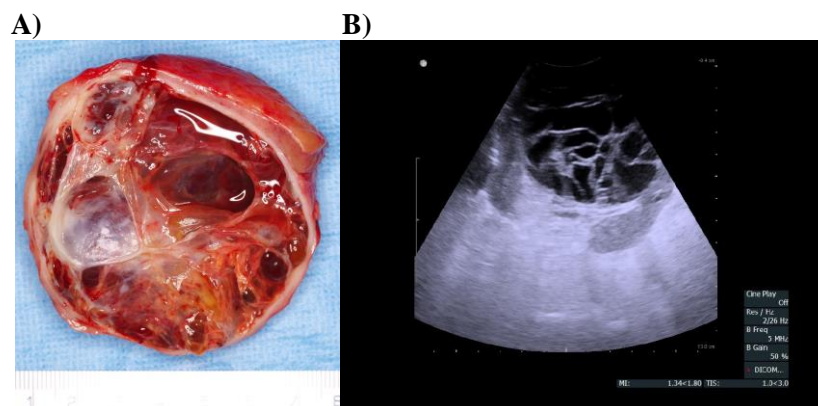
Jedná se o nejčastější druh renální malignity (i více jak 70 %) - [2]. Pro hereditární formu, která je daleko vzácnější, je typická multifokalita, bilateralita a fakt, že nemoc

propukne v časnějším věku. Takto se například vyznačuje typicky von Hippel-Lindau syndrom (VHL syndrom), ale světlobuněčný renální karcinom může být také součástí Cowdenova syndromu, syndromu Birt-Hogg-Dubé, tuberózní sklerózy nebo Sukcinát dehydrogenáza deficientního renálního karcinomu - [11].

V naprosté většině případů se vyskytuje sporadicky a je objeven při náhodném vyšetření ultrasonografickém, CT či MR. Pokud se na nádor nepřijde včas, má tendenci metastazovat, a to hematogenně, nejčastěji do plic. Jinak může metastazovat téměř kamkoliv.

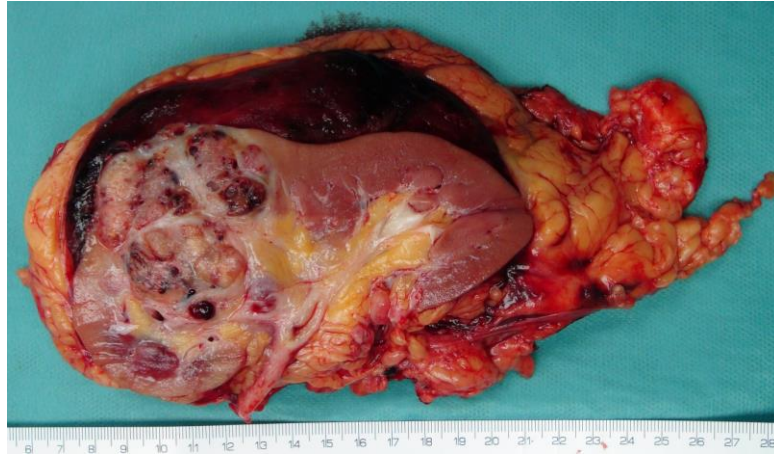
Morfologicky představuje světlobuněčný renální karcinom (SRK) celkem heterogenní skupinu maligních neoplázií, vyznačující se buňkami se světlou či eozinofilní cytoplazmou. Makroskopicky je typicky žlutý, díky vysokému obsahu lipidů v jeho buňkách, avšak jeho vzhled může být velmi pestrý – Obr. č. 8 až Obr. č. 11. SRK s eozinofilními buňkami má většinou horší prognózu (vyšší jaderný grade). Nádor je téměř vždy ostře ohraničený, lemovaný pseudokapsulou. Je pro něj charakteristická alterace VHL genu, který je zodpovědný mimo jiné za degradaci HIF (hypoxií indukovaného faktoru). HIF se tedy v tomto případě akumuluje a umožňuje nekontrolovatelný růst tumoru [12].

Genetika a imunofenotyp tohoto nádoru je velmi heterogenní a podrobnosti přesahují rámec této dizertační práce. Prognóza pacientů je velmi individuální. Statisticky lze pozorovat, že čím vyšší jaderný grade, tím horší prognóza. U grade 1 je uváděno 5leté přežití až 98 %, naopak u grade 4 kolem 20 % [2,13].



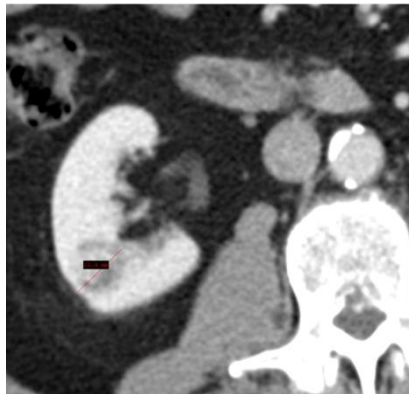
**Obr. č. 8 - Dobře diferencovaný světlobuněčný renální karcinom extenzivně pseudofyťicky změněný pT1a pNx pMx pR0 grade 2 ISUP/WHO – A) Makrosnímek preparátu; patrná nepřiliš obvyklá cystická formace tumoru. B) Peroperační USG s viditelnou septací nádoru.**

*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



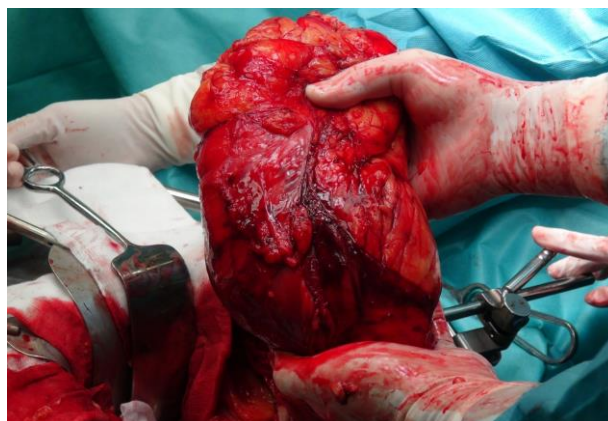
**Obr. č. 9 - Další obraz tentokrát špatně diferencovaného světlobuněčného renálního karcinomu pT3a pN0 cM0 G4 ISUP/WHO. Stav po otevřené nefrektomii s adrenalektomií a lymfadenektomií. Patrný perirenální hematom.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*



**Obr. č. 10 - Centrálně uložený tumor o velikosti 22 mm, T1a G2 dle ISUP/WHO, R.E.N.A.L. skóre 10x. CT zobrazení. Histologicky světlobuněčný renální karcinom.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



**Obr. č. 11 - Otevřená nefrektomie vlevo včetně lymfadenektomie a adrenalektomie u 52letého pacienta, preparát 1,8 kg, histologicky světlobuněčný renální karcinom pT3a pN0 cM0, grade 3 ISUP/WHO.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

## 2.2. Papilární renální karcinom

Tato skupina tumorů představuje až 18,5 % renálních karcinomů [2] a jedná se celosvětově o druhý nejčastěji operovaný tumor ledviny. Podle recentních doporučených postupů Evropské urologické asociace je 5leté přežití těchto chirurgicky léčených pacientů 91 % (88 – 94 %), 10leté přežití - 86 %, 15leté přežití - 85 % a 20leté přežití pak 83 % [14,15].

Papilární renální karcinom vyrůstá z epitelu proximálních tubulů a byl poprvé popsán v roce 1976 Mancilla-Jimenezem [16]. Jedná se opět nejčastěji o sporadické onemocnění. Velká část papilárních renálních tumorů je také nalezena u pacientů v terminálním stádiu ledvinného onemocnění a u pacientů s polycystickými ledvinami [17,18], méně často se může jednat o hereditární formu – familiární syndrom PRK (zejména PRK typ 1) a Birt-Hogg-Dubé syndrom [2].

Obecně je papilární renální karcinom typu 1 charakteristický buňkami se světlou cytoplazmou, uspořádanými v jedné vrstvě a lemující povrch papil. Pro morfologii buněk je také často nazýván typem basofilním. Zatímco typ 2 je charakteristický jadernou pseudostratifikací, eozinofilní cytoplasmou. PRK2 je často nazýván typem eosinofilním. Tento typ papilárního renálního karcinomu má častější agresivnější potenciál ve srovnání s PRK1 [19]. Je zde jasně prokázán vyšší jaderný grade a častěji vyšší stage než u typu 1 [20,21]. Vyskytuje se zde větší spektrum chromozomálních aberací než u typ 1 (ztráta 1p, 3p a nadpočet 5p) – [20,22]. Nádorově specifické přežití je u PRK2 prokazatelně dle mnoha studií nižší [20,21,23,24].

Linehan a kol. ve své studii otištěné v prestižním časopise The New England Journal of Medicine v roce 2016 jednoznačně potvrdili, že se v případě PRK2 jedná o klinicky a biologicky zcela odlišný nádor, se zcela odlišnou genetickou alterací. Přičemž PRK2 představuje nejméně tři další subtypy dle odlišných molekulárních a fenotypových vlastností. Ztráta CDKN2A a CIMP u PRK2 je spojena s horší prognózou [25]. Zatímco aktivace cesty NRF2-ARE je popsána u typu 1 [25]. Pro typ 1 je typický nadpočet chromozomu 7p, 17p zatímco ztráta 1p, 3p, 5q, 6, 8, 9p, 10, 11, 15, 18 a 22 je charakteristická spíše pro typ 2 [2,20,22,26–28]. Častější výskyt trisomie chromozomu 17 u PRK1 je spojeno s častějším výskytem nižších stádií, nižším uzlinovým postižením a metastatickým potenciálem a tudíž také s vyšším přežitím než u typu 2 [20]. PRK je imunohistochemicky pozitivní na cytokeratin AE1 - AE3, CAM5.2, vysoce molekulární cytokeratiny, epitelální membránový antigen (EMA), AMACR, RCC antigen, vimentin

a CD10. Exprese CK7 je častější u typu 1 [2]. Asi 13 % sporadických PRK má MET mutaci [29].

Zajímavou studii vytvořil Yang a kol. [30]. Rozděluje zde na bázi odlišné genové exprese papilární karcinomy do dvou tříd. Do první třídy zařadil typ 1, low-grade typ 2 a smíšenou histologickou formu typ 1/low-grade typ 2. Tyto pacienty spojovala vyšší exprese cytokeratinu 7 a lepší přežití. Ve druhé třídě se nacházely vysoce agresivní, high grade tumory typu 2 s expresí topoisomerázy II $\alpha$ . Klinicky tuto skupinu provázela vyšší metastatický potenciál a horší přežití.

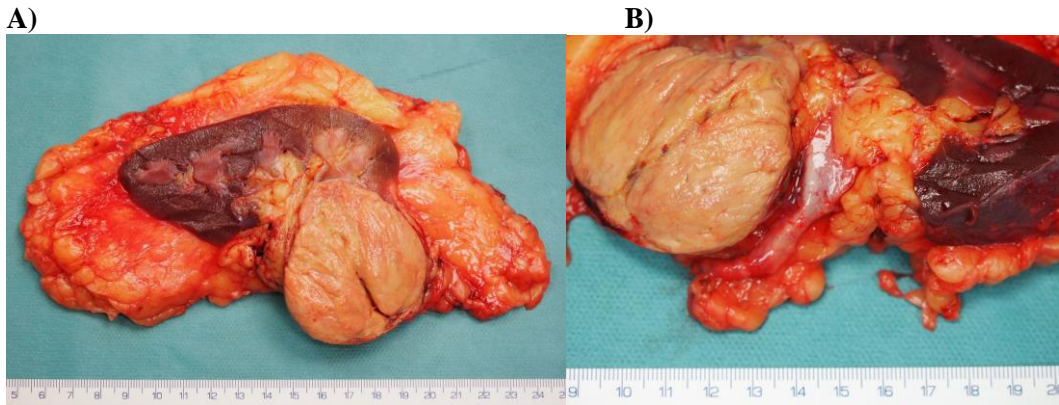
### 2.3. Chromofobocelulární renální karcinom

Tento karcinom činí zhruba 5 – 7 % všech renálních karcinomů [2]. Opět je jeho výskyt většinou sporadický, ale hereditární formy jsou také možné (například Birt-Hogg-Dubé syndrom). Derivován je z distálního nefronu. Makroskopický vzhled je většinou do hnědé barvy – Obr. č. 12. Intenzita hnědé odstínu souvisí s koncentrací eozinofilních buněk, žluté zbarvení není však také výjimkou (Obr. č. 13 a 14). Prognóza je obecně lepší než u světlolobuněčného karcinomu, uvádí se 5leté přežití 78 – 100 % [2]. Jaderný grade se u tohoto typu tumoru neuvádí, jelikož zde nemá objektivní význam pro již danou nukleární atypii tohoto tumoru [2,31,32].



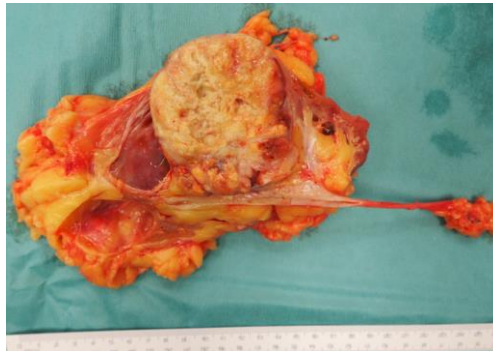
**Obr. č. 12 - Typický makroskopický obraz chromofobocelulárního renálního karcinomu s patrnou pigmentací, cT1b cN0 cM0.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*



**Obr. č. 13 - A) Chromofobocelulární renální karcinom (pT1b) u 45letého muže. Stav po laparoskopické nefrektomii vlevo. B) Detail téhož nálezu.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*



**Obr. č. 14 - Chromofobocelulární karcinom v terénu ESKD (End-Stage Kidney Disease) s mnohočetnými papilárními adenomy (do 15 mm) u 63letého pacienta. Provedena laparoskopická nefrektomie.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

## **2.4. Ostatní renální karcinomy**

### **2.4.1. Multilokulární cystická renální neoplázie nízkého maligního potenciálu**

Tento tumor je složený z četných cyst, jejichž septa obsahují skupiny světlých buněk, které nejsou rozeznatelné od buněk světlobuněčného renálního karcinomu ISUP gradu 1 [33]. V předchozí klasifiazi byl označován jako multilokulární cystický renální karcinom. Díky excelentní prognóze se nově ve WHO klasifikaci 2016 již nehovoří o karcinomu, ale název je poněkud upraven a je řazen mezi benigní tumory [2,34]. Metastázy u tohoto druhu renálního tumoru zatím nebyly, nikde ve světě ani u nás, zaznamenány.

#### **2.4.2. Hereditární leiomyomatóza spojená s renálním karcinomem**

Jedná se o onemocnění spojené s mutací FH, což je gen kódující fumarát hydratázu. Při deficienci fumarát hydratázy se fumarát hromadí, což má proonkogenní vliv, jelikož se tím zvýší také HIF (Hypoxia-inducible factor = hypoxií indukovaný faktor). Metastázy se spíše nevyskytují, ale prognóza onemocnění není dobrá vzhledem k mnohočetnosti nálezů. Toto onemocnění je klinicky zajímavé tím, že pokud jsou nalezeny u mladé ženy četné myomy dělohy, mělo by se s touto hereditární chorobou počítat a sledovat pomocí zobrazovacích metod také ledviny pro možný výskyt tumoru. Onemocnění může být provázeno také mnohočetnými kožními leiomyomy.

#### **2.4.3. Karcinom sběrných kanálků ledviny; Renální medulární karcinom; Sukcinát dehydrogenáza deficientní renální karcinom**

Ve všech třech případech se jedná o velmi vzácné onemocnění. Karcinom sběrných kanálků ledviny a Renální medulární karcinom jsou umístěny ve dřeni ledviny. Prognóza těchto tumorů je špatná, avšak jejich výskyt je opravdu velmi vzácný. Například na naší klinice se tyto nálezy za posledních 10 let nevyskytly. V případě Sukcinát dehydrogenáza deficientního renálního karcinomu se jedná o dědičnou mutaci jednoho z genů pro sukcinát dehydrogenázu, která vede k dysfunkci mitochondriálního komplexu II.

#### **2.4.4. MiT family translokační karcinomy**

Jedná se o dvě skupiny velmi vzácných nádorů. Zatímco při translokaci t(6;11) jsou metastázy pozorované jen velmi vzácně, při translokaci Xp11 je prognóza horší [35,36].

#### **2.4.5. Mucinózní tubulární a vřetonobuněčný karcinom**

Zastoupení ženského pohlaví v těchto případech převládá (poměr ženského a mužského pohlaví až 3:1). Může vyrůstat nejen z kůry, ale také z renální dřene. Až na výjimky má velmi dobrou prognózu.

#### **2.4.6. Tubulocystický renální karcinom**

Tento cystický tumor je zajímavý tím, že se většinou nachází na levé ledvině (cca 70 %). Většinou se prezentuje jako solitární, dobře ohraničená multicystická léze. Prognóza je až na výjimky také velmi příznivá.

#### **2.4.7. Renální karcinom spojený se získaným cystickým onemocněním ledvin**

Jedná se o pacienty s terminálním onemocněním ledvin (ESKD – end-stage kidney disease), a to zejména po dlouhodobé dialýze a také o pacienty s polycystickými ledvinami. Z tohoto důvodu se také většinou jedná o bilaterální postižení ledvin. Na rozdíl od papilárního renálního karcinomu, od kterého je často obtížné toto onemocnění odlišit už jen z toho důvodu, že lze zároveň PRK1 najít až v 50 % případů ESKD [17], je v případě této samostatně ustanovené jednotky vysoká prevalence trisomií, či tetrasomií na chromozomu Y, 3 a 16.

#### **2.4.8. Světlobuněčný papilární renální karcinom**

Tento tumor je složen ze světlých buněk podél tubulů a papil a z toho důvodu také nese svůj název. Nicméně imunofenotypově a geneticky je od světlobuněčného a papilárního karcinomu odlišný. Zdá se, že tato jednotka vykazuje zcela benigním chováním, jelikož dosud není zaznamenáno metastazující onemocnění. Makroskopický snímek tumoru vyobrazen na Obr. č. 15.

#### **2.4.9. Další renální tumory**

Výčet renálních tumorů pokračuje dle nové WHO klasifikace tumory s benigním chováním. Důležitou novinkou je posun hranice velikosti v definici tzv. **papilárního renálního adenomu**. Dle nové WHO klasifikace 2016 se zvýšila hraniční velikost pro papilární adenom, a to na 15 mm z původních 5 mm. Jedná se o nádory s papilární nebo tubulární architektonikou a s nízkým jaderným gradem. Rozhodnutí o navýšení hranice jejich velikosti bylo založeno na vědeckých důkazech, které prokázaly, že tyto léze nemají prakticky žádnou kapacitu k metastazování a proto nebudou nadále označovány jako karcinom [2].

Dalším velmi často zastoupeným v běžné praxi je **onkocytom**. Má typicky centrální jizvu, mnohdy patrnou již na zobrazovacím vyšetření a vyznačuje se makroskopicky mahagonově hnědou, bronzovou či žlutou barvou. Je složen z velkých, eosinofylních buněk, kterým se říká onkocyty.

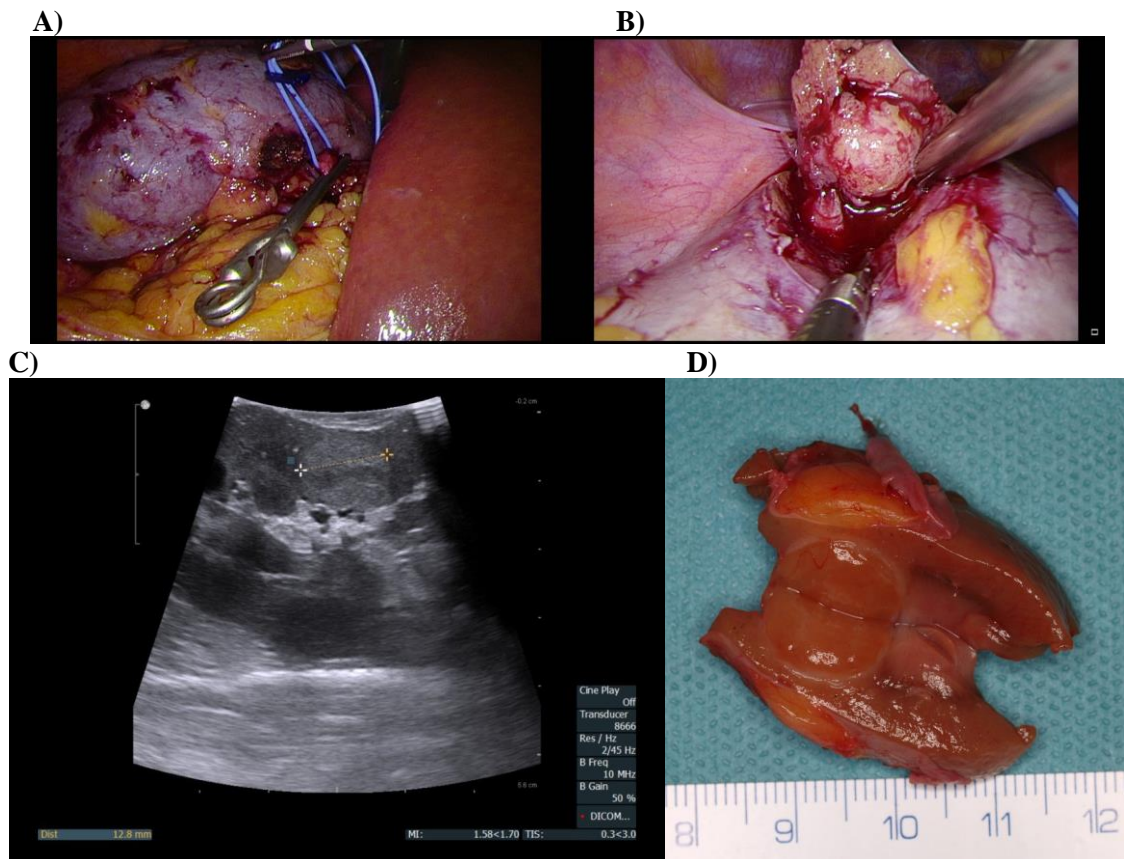
Děti se týkají **metanefrické tumory** (metanefrický adenom, adenofibrom a stromální tumor) a také skupina **nefroblastických a cystických tumorů**. Všechny mají benigní charakter. Toto se bohužel nedá říci o většině **mezenchymálních tumorů ledvin u dětí**,



kteře jsou prognosticky velmi špatné a často letální. Také některé **mezenchymální tumory u dospělých** mají obdobně špatnou prognózu.

Další zajímavou jednotkou je **smíšený epitelální a stromální tumor**, který je multicystický a typicky se vyskytuje u perimenopauzálních žen. Vždy se jedná o jednostranný nález. Většinou je prognóza benigní.

Pro celkový výčet uvedu ještě skupinu **neuroendokrinních tumorů, renální hematopoetické neoplázie, tumory ze zárodečných buněk** a samozřejmě **metastatické tumory**. Nutno dodat, že WHO pamatuje také na skupinu tzv. **renálních karcinomů neklasifikovatelných**.



**Obr. č. 15 - Laparoskopická resekce intrarenálně uloženého tumoru u 66leté ženy. Histologicky světlobuněčný papilární renální karcinom pT1a cN0 cM0 pR0, grade 2 ISUP/WHO. A) Klampování renální arterie. B) Laparoskopická resekce nádoru nůžkami. C) Peroperační ultrasonograf. D) Makrosnímek preparátu.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

### 3. Přehled nejčastěji operovaných nádorů ledvin a jejich operačních řešení na Urologické klinice FN Plzeň

Nejčastěji operovaným nádorem ledvin na Urologické klinice FN Plzeň je světlobuněčný renální karcinom. I přesto, že se název tohoto nádoru v průběhu let mění (dříve Grawitzův tumor, poté konvenční renální karcinom), dlouhodobě zaujímá nejvyšší příčku v incidenci. Druhým nejčastěji operovaným tumorem ledviny je právě papilární renální karcinom a třetím pak chromofobocelulární renální karcinom. Histologický přehled a počet chirurgicky léčených tumorů ledvin na Urologické klinice FN Plzeň je uveden v Tab. č. 2.

**Tab. č. 2 - Histologický přehled a počet chirurgicky léčených tumorů ledvin mezi lety 1/2002 – 3/2017 (Urologická klinika FN Plzeň).**

Histologie	Celkový počet	%
Světlobuněčný renální karcinom	1811	75,4
Papilární renální karcinom	244	10,2
Chromofobocelulární renální karcinom	63	2,6
Onkocytom	94	3,9
Angiomyolipom	57	2,4
Ostatní	132	5,5
<b>Celkem</b>	<b>2401</b>	<b>100</b>

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň*

Dle doporučených postupů Evropské urologické asociace je upřednostňována u tumoru ledviny resekce ledviny u všech nádorů ve stadiu cT1 ( $\leq 7$  cm), pokud je toto technicky možné [14,37]. Resekce má srovnatelné onkologické výsledky jako nefrektomie, s výhodou zachování funkce ledviny a redukcí kardiovaskulárních onemocnění [37,38].

Ačkoliv miniinvasivní přístup je upřednostňován, volba operačního přístupu je vždy přísně individuální (Obr. č. 19). Volba miniinvasivního přístupu nesmí být na vrub horšího onkologického výsledku [39]. Laparoskopicky lze například obtížně řešit nádory u morbidně obézních pacientů (s BMI nad 40). Obecně je nutné posoudit také ostatní faktory týkající se celkové kondice daného pacienta. Důležitá jsou další přidružená onemocnění, včetně předchozích operací v oblasti peritonea a retroperitonea. Dále je nutné posoudit velikost tumoru, jeho umístění vzhledem k hlavním cévním strukturám ledvin, jeho vztah ke kalichopánvičkovému systému a k močovodu. V celém procesu je samozřejmě velmi důležitá zkušenost operátora a přístrojové vybavení daného pracoviště [40].

Rozhodnutí o chirurgickém přístupu a výkonu pomáhají usnadnit mnohé nefrometrické skórovací systémy. Vzniklo již několik generací těchto klasifikačních

systemů, které jsou standardně v předoperační rozvaze využívány. Jedná se například o R.E.N.A.L. (Radius – Endo/exophytic – Nearness – Anterior/posterior – Localization) Scoring System, P.A.D.U.A (Perioperative Aspects and Dimensions Used for Anatomical classification) Scoring System, DAP (Diameter-Axial-Polar) Scoring System, C-Index (= Centrality) Scoring System, ABC (An Arterial Based Complexity) Scoring System, Zonal NePhRO (Nearness to collecting system, Physical location of the tumor, Radius, Organization) Scoring System, SARR (Surgical Approach Renal Ranking) Scoring System a Tobert Scoring System [41–49]. Na našem pracovišti se standardně využívá především R.E.N.A.L. nefrometrický skórovací systém (Tab. č. 3).

**Tab. č. 3 - R.E.N.A.L. nephrometric scoring system [43].**

	1pt	2pts	3 pts
<b>(R)adius (maximal diameter in cm)</b>	≤4	>4 but < 7	≥ 7
<b>(E)xophytic/endophytic properties</b>	≥ 50%	<50%	Entirely endophytic
<b>(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)</b>	≥7	>4 but <7	≤4
<b>(A)nterior/Posterior</b>	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
<b>(L)ocation relative to the polar lines*</b>	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)
* suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein			

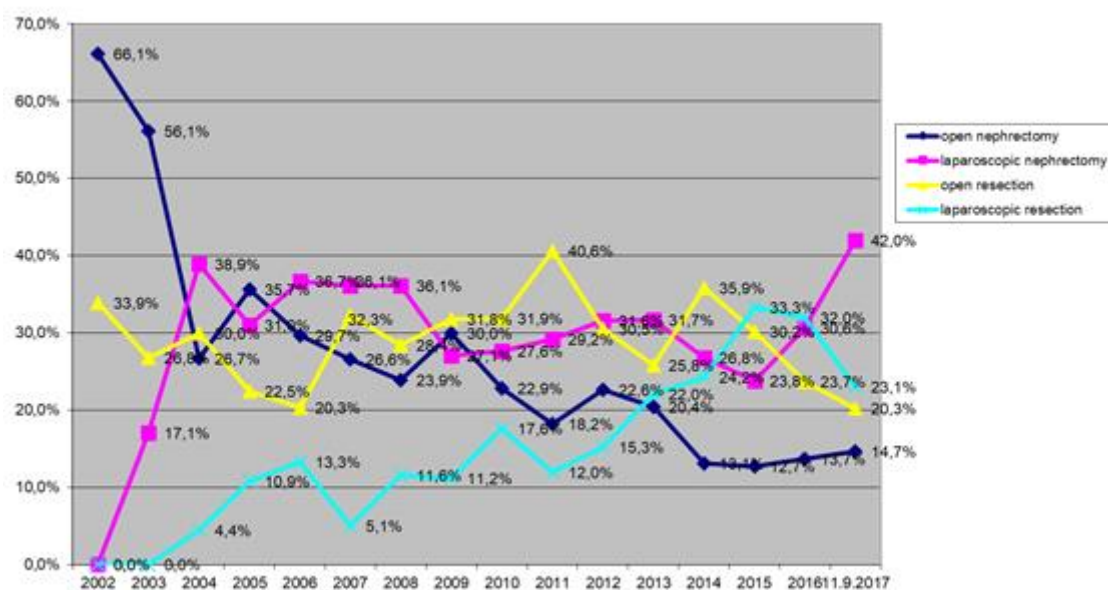
Urologická klinika FN Plzeň vykazuje obecně postupný pokles nefrektomií od roku 2002 (Obr. č. 16). Trvalým trendem zůstává rostoucí počet ledvinu šetřících operací a v současné době se poměr resekcí pohybuje okolo 60 % operovaných případů. Přičemž u cT1a kategorie, která dnes činí již kolem 50 % případů, je resekce možná v 85 - 90 % (Obr. č. 17) - [50].

Od roku 2002 do 3/2016 bylo na Urologické klinice FN Plzeň odoperováno celkem 2204 tumorů ledvin. V 546 případech se jednalo o otevřenou nefrektomii, v 647 o laparoskopickou nefrektomii, v 668 o otevřenou resekci a v 343 o laparoskopickou resekci.

Jelikož se zlepšuje také diagnostika, klasická triáda signálních obtíží (hematurie, bolest a hubnutí), se stává spíše raritou. Na tumory ledvin se přijde většinou v časném

stadiu. Tento trend byl publikován Horou a kol. ještě v loňském roce 2016 [50] - Obr. č. 17. Nicméně v letošním roce 2017 opět zaznamenáváme mírný nárůst průměrné velikosti operovaných tumorů – Obr. č. 18. Jen čas ukáže další vývoj v této problematice.

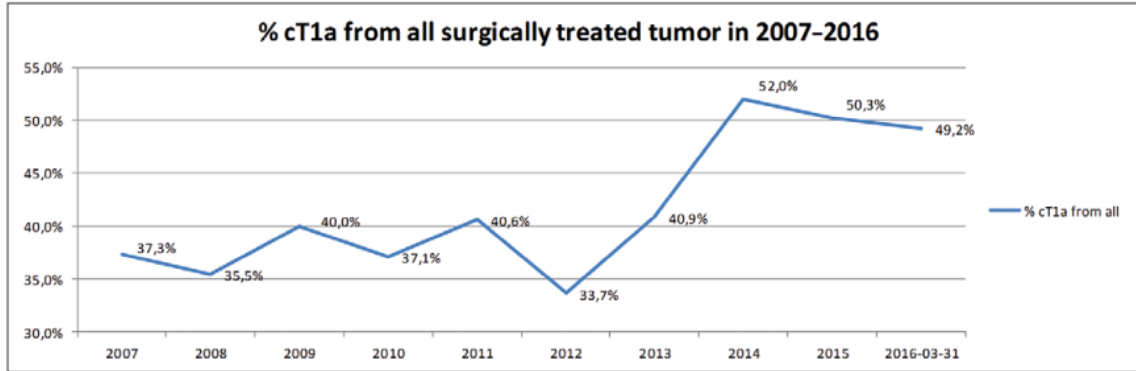
Díky typickým vlastnostem papilárního renálního karcinomu, kterými jsou zejména exofytický růst a pravidelný kulovitý tvar, je právě tento tumor řešen resekcí na našem pracovišti ve více jak 80 % [51]. O tomto tématu podrobněji v kapitole čtvrté této disertační práce.



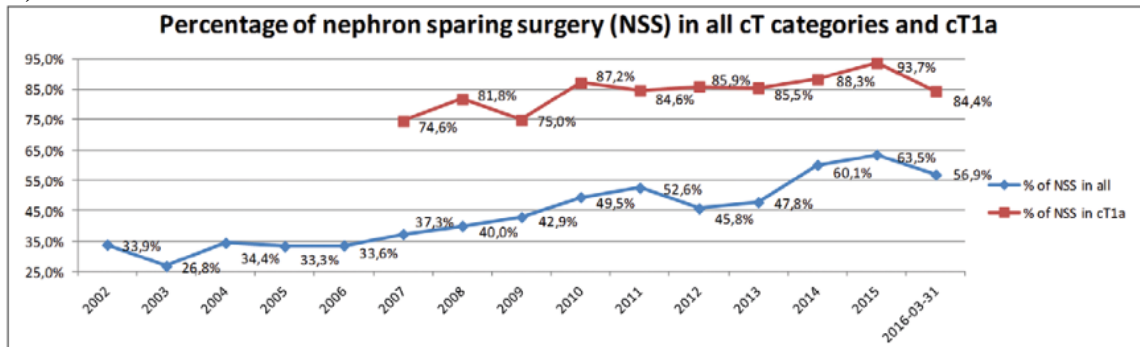
**Obr. č. 16 - Přehled operačních řešení tumoru ledviny od roku 2002 – 2017 (Urologická klinika FN Plzeň).**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň*

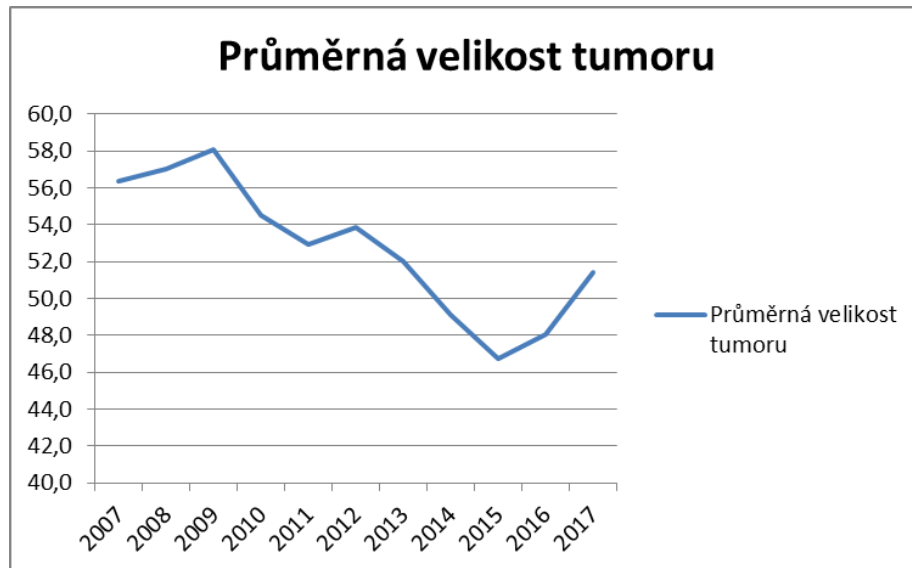
A)



B)

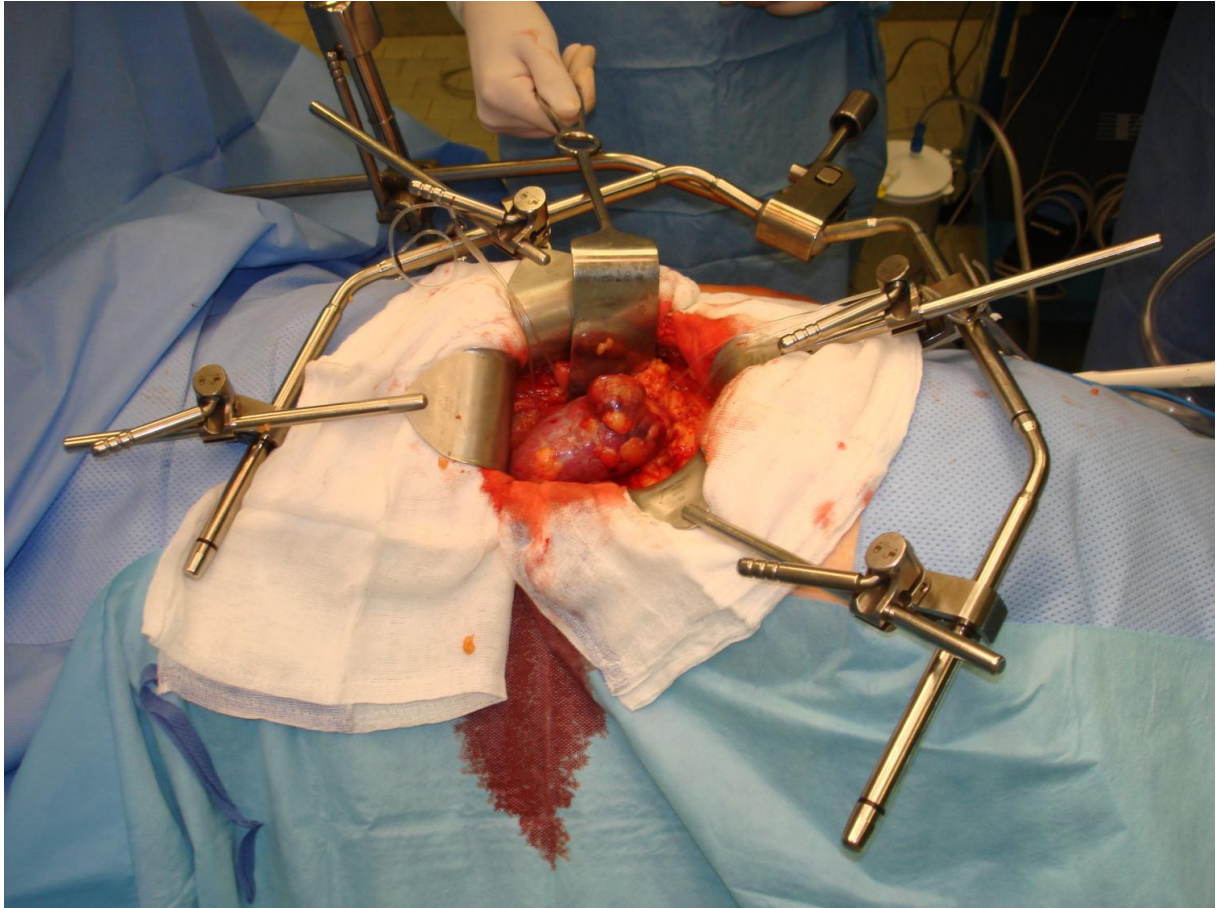


Obr. č. 17 - A) Posun k nižšímu klinickému stádiu tumoru ledvin v čase. B) Procento nefron šetřících operací u cT1a kategorie (velikost tumoru do 4 cm) v porovnání ke všem ostatním kategoriím (Urologická klinika FN Plzeň) – [50].



Obr. č. 18 - V letošním roce 2017 opět zaznamenáváme na Urologické klinice FN Plzeň mírný nárůst průměrné velikosti operovaných tumorů.

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň



**Obr. č. 19 - Volba operačního přístupu je vždy přísně individuální. Vždy, pokud je možno, je snaha o resekční výkon, a to i za cenu otevřeného výkonu. Na obrázku lumbotomický přístup s nasazným rozvěračem. Operační pole po vypreparování ledviny s nádorem před resekčním výkonem.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

## 4. Výzkumná část dizertační práce

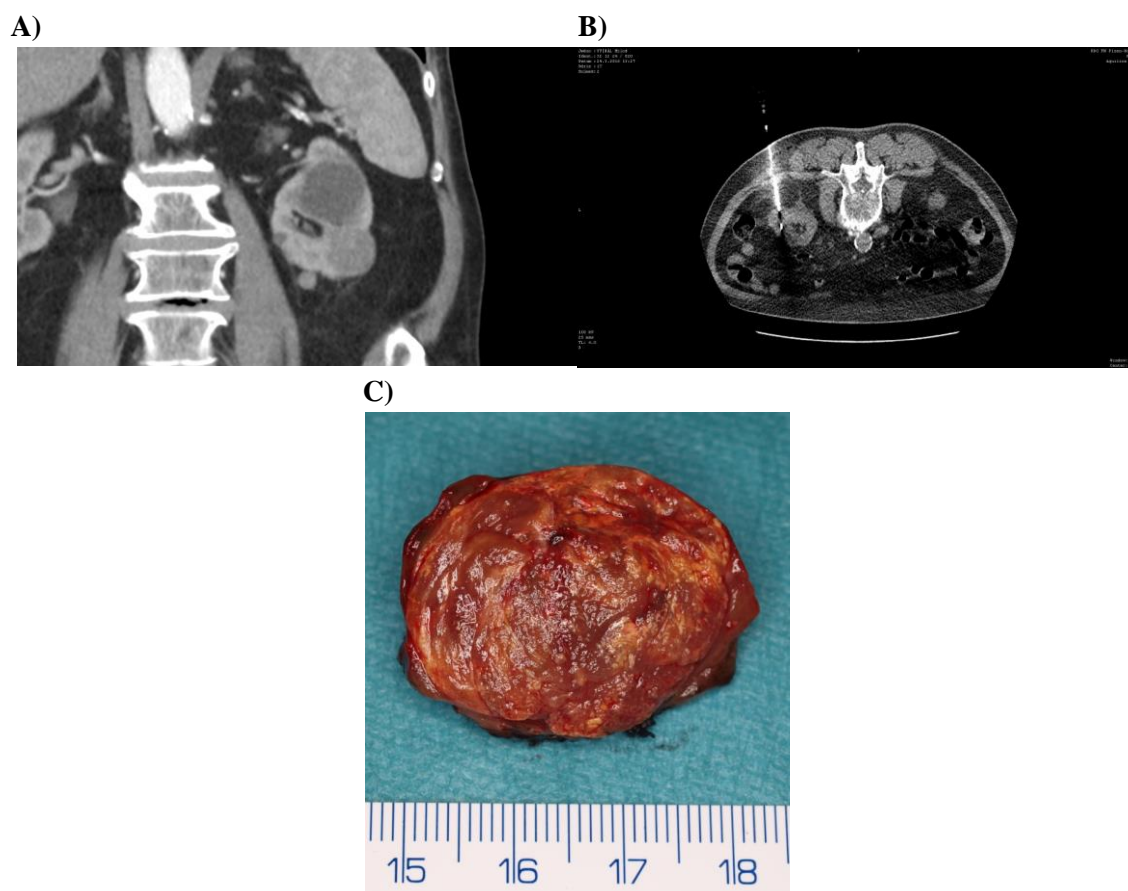
### 4.1. Úvod do problematiky

#### 4.1.1. Stratifikace papilárního renálního karcinomu

Podle nové WHO klasifikace je stále oficiálně uznána stratifikace papilárního renálního karcinomu pouze na typ 1 a 2 dle Delahunta [52], avšak je již jasné, že obraz tohoto nádoru je mnohem pestřejší. Bohužel toto dělení neodpovídá běžné praxi, jelikož existuje velká řada nálezů, kdy jsou patrné také smíšené formy. Patolog velmi často pozoruje na jednom sklíčku oba tyto výše zmíněné druhy buněk. Nelze tedy pak objektivně tumor jednoznačně označit za typ 1, či 2. Řada nálezů s papilární strukturou pak vykazuje další odlišné rysy od typu 1 a 2 a proto jsou zařeny do skupiny tzv. blíže nespecifikovaných papilárních renálních karcinomů (NOS PRK = not otherwise specified PRK). Lze tedy říci, že se jedná o velmi heterogenní skupinu nádorů lišící se klinicky, histologicky, geneticky, imunohistochemicky a také prognosticky [51,53–57]. Obecně platí, že PRK typu 1 má lepší prognózu než typ 2, ale jak již bylo výše zmíněno, striktní dělení pouze do těchto dvou typů je v některých případech prakticky nemožné. Jedná se o velmi heterogenní skupinu nádorů, tudíž také o velmi heterogenní prognózu.

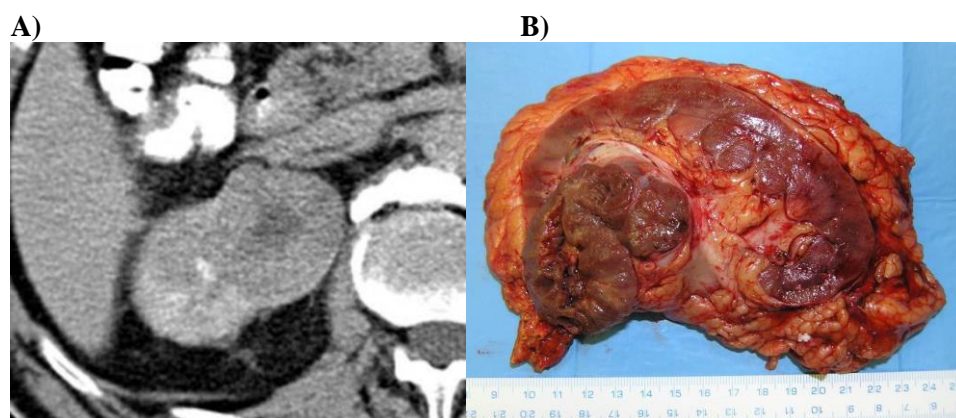
Profesor Ondřej Hes, přední český patolog, již ve své práci v roce 2006 popisuje tzv. onkocytický papilární renální karcinom (oPRK). Zmiňuje se o něm také několik dalších studií [2,53,55,58,59]. Onkocytický je nazýván pro svá jádra, která jsou podobná jádrům onkocytomů [2,54,60,61]. Buňky se vyznačují objemnou, jemně zrnitou, rovnoměrně rozloženou eozinofilní cytoplazmou [2,19]. Nutno dodat, že se již tento termín běžně v popisu histologického preparátu našimi patology používá s dovětkem, že se jedná o typ, který patří mezi skupinu NOS PRK. Tento výraz se používá v naší praxi pro označení tumoru papilárního typu, který svými vlastnostmi neodpovídá ani jedné z oficiálně uznaných entit (nejedná se ani o PRK typ u 1, ani o PRK typu 2). Onkocytický papilární renální karcinom vykazuje jednu vrstvu buněk podobně jako u PRK1, ale zároveň bohatou eosinofilní cytoplazmu jinak charakteristickou pro PRK2. Navíc vykazuje podobný imunofenotyp PRK typu 2, ale také podobné genetické vlastnosti a prognózu PRK1 [62]. Jak je známo, tak PRK1 má spíše nízký jaderný grade s lepší prognózou v porovnání s PRK2. U onkocytického PRK je popisován spíše vyšší grade, avšak prognóza je velmi příznivá [54]. Onkocytický papilární renální karcinom

(Obr. č. 20 a 21), který se svými vlastnostmi liší od typu 1 a 2, zatím nebyl uznán jako samostatná jednotka ve WHO klasifikaci.



**Obr. č. 20 - Onkocytický papilární renální karcinom u 83letého pacienta – A) CT zobrazení – na koronárním řezu patrný suspektní duplexní tumor levé ledviny. B) Biopsie pod CT. C) Stav po otevřené resekcii vlevo, snímek preparátu onkocytického PRK. Druhá zmíněná léze představovala prostou cystu.**

*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



**Obr. č. 21 - Onkocytický papilární renální karcinom. A) CT axiální řez. B) Snímek disekovaného nefixovaného preparátu.**

*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



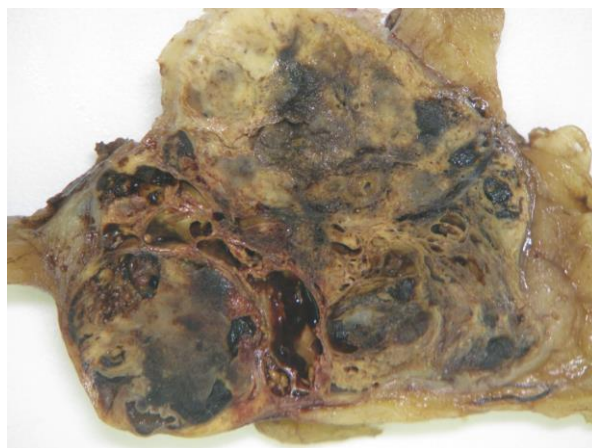
Bylo popsáno několik dalších renálních karcinomů papilárního typu s dalšími odlišnými specifickými vlastnostmi. Argani a kol. [63] popsal v roce 2003 ve své publikaci papilární renální karcinom s vřetenobuněčnými ložisky nízkého jaderného gradu, které jakoby napodobují mucinózní tubulární a vřetenobuněčný renální karcinom. Dále také Cantley a kol. [64] popsal solidní variantu papilárního renálního karcinomu s vřetenobuněčnou a tubulární komponentou. Rovněž Val-Bernal a kol. [65] se ve své práci o podobném nálezu také zmiňuje.

Na toto téma navázala Pivovarcíková a kol. studií popisující papilární renální karcinom vyznačující se mucinózní sekrecí [57]. Ač se těmito vlastnostmi vykazuje spíše tzv. mucinózní tubulární a vřetenobuněčný renální karcinom (MTS RCC - mucinous tubular and spindle renal cell carcinoma), zřídka je můžeme pozorovat také u papilárního renálního karcinomu. Po zhodnocení celkem 1311 PRK bylo do studie zahrnuto 7 tumorů, které obsahovaly extracelulární nebo intracelulární mucinózní materiál. Klinická data bylo možné získat pouze u šesti pacientů. V pěti případech se jednalo u muže a v jednom případě o ženu. Věk kolísal mezi 61 až 78 lety. Velikost tumoru kolísala mezi 3 až 5 cm. Data o dalším sledování pacientů bylo možné získat pouze u čtyř pacientů s dobou sledování 2 až 4 roky. Jeden pacient pro progresi onemocnění zemřel. Všechny případy vykazovaly histologickou architekturu papilárního renálního karcinomu. Mucin byl v jednom případě patrný extracelulárně, ve třech případech intracelulárně a ve třech případech byl patrný extra i intracelulárně. Všechny tumory byly pozitivní na AMACR, vimentin a OSCAR, zatímco CK7 byla pozitivní jen ve 4 případech. Mucicarminové barvení bylo pozitivní ve všech případech, PAS v šesti a Alcianová modř ve třech případech. Pět tumorů bylo pozitivní na MUC 1, ale žádný na MUC2, MUC 4 nebo MUC 6. Genetická analýza mohla být provedena pouze ve 4 případech. Změny na chromozómech 7 a 17 byly patrné ve 2 případech, v jednom případě se jednalo jen o změny na sedmáctém chromozomu. Ztráta heterozygosity 3p byla nalezena v jednom z případů společně s polysomií chromozomů 7 a 17. Žádné abnormality genů pro VHL, fumarát dehydrogenázu a TFE3 nebyly detekovány. Molekulárně genetický profil těchto tumorů vykazoval typické vlastnosti pro papilární renální karcinom, ačkoliv v jednom případě byly shledány smíšené genetické vlastnosti papilárního a světlobuněčného renálního karcinomu. Ze závěrů této studie vyplývá, že papilární renální karcinom se sekrecí mucinu je vzácným podtypem renálního karcinomu, který si zaslouží další zkoumání. PRK s mucinózní sekrecí má

určitý metastatický potenciál, jak bylo zachyceno v jednom z referovaných případů studie.

Cystický a nekrotický papilární renální karcinom byl popsán nedávno patology Peckovou a kol. [56]. 10 těchto nálezů bylo vybráno z celkového počtu 19 500 renálních tumorů (z toho 1311 bylo z registru Šiklova ústavu patologie FN Plzeň). Jednalo se o 8 pacientů mužského pohlaví a o 2 pacienty ženského pohlaví. Průměrný věk byl 62,6 let. Velikost tumoru kolísala od 0,5 do 14 cm. Ve všech případech se jednalo o tumor sférický s tenkým fibrózním pouzdrém, cystickým vzhledem a vyplněný hemoragickým a nekrotickým obsahem. Ve všech případech se jednalo o histologicky verifikovaný PRK typ 1. V osmi případech byl stanoven jaderný grade 2 a ve dvou případech grade 3 dle ISUP/WHO. Molekulárně genetická studie u těchto tumorů odpovídala vlastnostem PRK1. Průměrná doba sledování pacientů byla 4 roky. Ačkoliv se přítomnost nekrózy považuje obecně za horší prognostickou vlastnost, a to zejména u světlobuněčného karcinomu [33], tato studie zahrnující deset cystických a velmi nekrotických tumorů prokázala, že extenzivní nekróza, a to zvláště u unilokulárních cystických PRK1, neznamena agresivnější chování.

Histologický obraz papilárního renálního karcinomu je, jak patrně z výše doloženého, velmi pestrý. Z tohoto důvodu je proto tedy používána stále více v popisu histologického preparátu tzv. blíže nespecifikovaná varianta papilárního renálního karcinomu (NOS PRK) – (Obr. č. 22).



**Obr. č. 22 - Makrosnímek atypického papilárního karcinomu nemající vlastnosti PRK typu 1, ani typu 2. Preparát fixovaný ve formalínu. Označen jako papilární renální karcinom typu NOS (not otherwise specified; blíže nespecifikovaný).**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

Studiem papilárního renálního karcinomu se Urologická klinika ve spolupráci s Šiklovým ústavem patologie FN Plzeň zabývá již řadu let [17,53,54,56,57,59,66,67]. Myslíme si, že podrobnější stratifikace mezi papilárními tumory je žádoucí.

Většina klinických studií zabývající se papilárním renálním karcinomem často nepracuje s rozlišením na jejich podtyp, případně dodržuje jen oficiální dělení na typ 1 a 2 a ostatní atypické papilární formy ze studie vyřazují. Zůstává proto stále otázkou, zda histologický typ PRK ovlivňuje riziko recidivy nebo úmrtí u chirurgicky léčených pacientů.

Cílem této disertační práce je zohlednit rovněž všechny ostatní formy, které se vlastnostem PRK1 a PRK2 vymykají. Je zde provedena komparace těchto oficiálně uznávaných entit také se skupinou PRK NOS. Z této skupiny PRK NOS si dovoluujeme v této práci vyčlenit ještě onkocytický papilární renální karcinom a porovnávat jej jako samostatnou jednotku. Zkoumáme zde tedy rozdíly mezi čtyřmi typy papilárních renálních karcinomů – PRK1, PRK2, oPRK a PRK NOS. Jelikož PRK1 se zdá být z této pestré skupiny papilárních renálních karcinomů nejvíce homogenní, věnuji tomuto typu největší pozornost a ostatní typy jsou zde porovnávány právě vůči tomuto tumoru. Předmětem komparace bude zejména vzhled těchto tumorů na předoperačních zobrazovacích vyšetřeních (CT/event.MRI), kdy se zaměřujeme na velikost tumoru, na jeho cT kategorii, na proporci pravidelného kulovitěho tvaru a na proporci exofytického růstu tumoru. Zabýváme se srovnáním operačních řešení mezi jednotlivými skupinami PRK. Dále porovnááme histopatologické výsledky mezi těmito subtypy, a to především se zaměřením na pT kategorii a jaderný grade tumoru. Nejdůležitějším bodem tohoto zkoumání je prognóza odpooperačních pacientů s PRK. V další části našeho výzkumu se zabýváme také proporcí cysticky vyhlížejících lézí mezi papilárními renálními karcinomy a zaměřujeme se také na úlohu MRI v diagnostice papilárního renálního karcinomu.

## 4.2. Morfologické vlastnosti PRK 1 – studie

### 4.2.1. Materiál a metodika

Naše studie publikovaná v časopise *Urologia Internationalis* (IF 1.611) - [51] se zabývala souborem pacientů s renálním tumorem chirurgicky řešeným na našem pracovišti v letech 1/2007 – 1/2016, kteří měli histologicky verifikovaný papilární renální karcinom typu 1. Za toto devítileté období bylo celkem odoperováno 1629 tumorů ledvin. Ve 148 případech se jednalo o histologicky verifikovaný PRK (9,1 %); z toho ve 100 případech šlo o PRK1 (67,6 % z celkového počtu PRK, 6,1 % všech tumorů ledvin). V ostatních případech se jednalo o PRK typ 2 (14 případů – 9,5 %), onkocytický PRK (19 případů – 12,8 %) a PRK NOS (15 případů – 10,1 %). Jelikož je známo, že se PRK1 vyskytuje častěji u pacientů s polycystickými ledvinami a u pacientů v konečném stádiu ledvinného onemocnění, kdy pacienti procházejí dlouhodobou dialýzou [17], byla tato skupina pacientů z naší studie vyloučena.

Pro klasifikaci tumorů byl užit tzv. R.E.N.A.L. nefrometrický skórovací systém, který je na naší klinice standardně využíván pro předoperační klasifikaci renálních neoplázií [43]. Byla zaznamenána velikost tumoru, jeho umístění, homogenita, tvar a také byl sledován podíl exofytické či endofytické složky tumoru. Velikost tumoru byla měřena pomocí CT, kdy byl zjišťován největší průměr léze. Sledováno bylo rovněž pohlaví pacienta, jeho věk, BMI a výsledná metoda chirurgického řešení.

Stádium tumoru bylo hodnoceno na základě recentní platné TNM klasifikace pro nádory ledvin (jedná se o 10. revizi této klasifikace) - [68] – Obr. č. 23. Jaderný grade byl hodnocen dle Fuhrmanové [69]. Nyní však po vydání nové WHO klasifikace je používáno hodnocení jaderného gradu dle ISUP [2] – Obr. č. 24. Zabývali jsme se dlouhodobým sledováním pacientů, a to dle doporučených postupů Evropské urologické asociace.

Fisherův exaktní test byl použit k porovnání poměrů nephron šetřících operací mezi PRK1 a všemi karcinomy ledvin a také k porovnání výskytu enormně velkých nádorů (> 100 mm) mezi první a druhou polovinou časového rozmezí studie. Vzhledem k výrazně nepravidelnému rozdělení většiny zaznamenaných proměnných byla použita Spearmanova korelace pro zkoumání vztahu mezi základními charakteristikami pacienta a klinickým profilem jejich onemocnění (věk, BMI, datum operace, velikost nádoru, cT, pT a Fuhrman grade). V rámci téhož souboru proměnných byla provedena analýza rozptylu Kruskal-Wallis (ANOVA) pro všechny relevantní variabilní páry.

Gehan-Wilcoxonův test byl použit k posuzování toho, zda je stupeň cT, pT nebo Fuhrman grade spojen s celkovým přežitím pacientů a byl použit jednorozměrný Cox model pro proporcionální riziko k posouzení, zda celkové přežití souvisí s věkem, BMI, datem operace nebo velikostí nádoru. Klinické vlastnosti PRK1 byly porovnávány s vlastnostmi ostatních typů PRK za použití Fisherova exaktního a Gehan-Wilcoxonova testu. Všechny uváděné hodnoty „p“ jsou 2-stranné a úroveň statistické významnosti byla nastavena na  $\alpha = 0,05$ .

<b>T - Primary Tumour</b>	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour $\leq 7$ cm or less in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumour $\leq 4$ cm or less
T1b	Tumour $> 4$ cm but $\leq 7$ cm
T2	Tumour $> 7$ cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumour $> 7$ cm but $\leq 10$ cm
T2b	Tumours $> 10$ cm, limited to the kidney
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota fascia
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic fat), but not beyond Gerota fascia
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava below diaphragm
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumour invades beyond Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)
<b>N - Regional Lymph Nodes</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
<b>M - Distant Metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

**Obr. č. 23 - TNM klasifikace nádorů ledvin 2017 (10. revize) [68].**

Grade	Description
Grade 1	Nucleoli are absent or inconspicuous and basophilic at $\times 400$ magnification.
Grade 2	Nucleoli are conspicuous and eosinophilic at $\times 400$ magnification and visible but not prominent at $\times 100$ magnification.
Grade 3	Nucleoli are conspicuous and eosinophilic at $\times 100$ magnification.
Grade 4	There is extreme nuclear pleomorphism, multinucleate giant cells, and/or rhabdoid and/or sarcomatoid differentiation.

**Obr. č. 24 - WHO/ISUP klasifikace jaderného gradu platná pro světlobuněčný renální karcinom a papilární renální karcinom [2].**

#### 4.2.2. Výsledky

Celkově jsme tedy měli v naší studii 83 pacientů s histologicky verifikovaným PRK1 (Tab. č. 5). Mužské pohlaví bylo statisticky čtenější (61 mužů, 22 žen -  $p < 0,0001$ ). Více jak 50 % pacientů (50,6 %) trpělo obezitou (BMI vyšší než 30). Ve většině případů (82,1 %) se vyskytoval exophytický růst, který je definován pomocí R.E.N.A.L. skórovacího systému jako alespoň 50 % objemu nádoru rostoucí mimo hranice normálního parenchymu ledviny. V 98,8 % vykazoval PRK1 kulovitý tvar.

Kromě dvou případů bylo onemocnění předoperačně hodnoceno jako lokalizované. V jednom případě bylo podezření na metastázu v ipsilaterální nadledvině, která se však histologicky nepotvrdila. Ve druhém případě byla známa podezřelá léze také v játrech již před výkonem. Na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu bylo rozhodnuto o resekci ledviny v první době a resekci jater v době druhé. Nález na játrech byl však shledán inoperabilním. Pacient nebyl nadále v naší péči, avšak dle Národního onkologického registru byl v době této studie stále naživu.

Dle R.E.N.A.L. nefrometrického skórovacího systému bylo 25,3 % případů tzv. nízké komplexity (nefrometrické skóre 4 - 6), 54,2 % střední komplexity (7 - 9) a 20,5 % vysoké komplexity. Většina nálezů byla umístěna v periferní lokalizaci, pouze 13,7 % bylo v kontaktu s hilovými cévami (viz suffix "h"). Klinická kategorie T1 byla předoperačně identifikována u 77,1 % (cT1a ve 47,0 %, cT1b ve 30,1 %), cT2a (10,8 %), cT2b (4,8 %) a cT3a (7,2 %).

Více než  $\frac{3}{4}$  (80,7 %) PRK1 bylo řešeno parciální nefrektomií. Z tohoto počtu bylo 56,7 % provedeno otevřenou resekcí a 43,3 % laparoskopickou resekcí. Pokud procento provedených nefron šetřících výkonů porovnáme s celkovým počtem odoperovaných tumorů za stejné období, jedná se o nesrovnatelně častější volbu tohoto operačního řešení u PRK1. Ze všech 1629 tumorů byla provedena nefron šetřící operace jen ve 48,4 % (Fisher exaktní test  $p < 0,0001$ ).

Patologická kategorie T1 byla identifikována v 81,9 % případů (pT1a v 55,4 %, pT1b v 26,5 %), pT2a v 9,6 %, pT2b v 7,2 % a pT3a kategorie se vyskytla pouze v jednom případě (1,2 %). Ve většině případů byl zaznamenán nízký jaderný grade (89,2 % - G1 nebo G2 dle ISUP/WHO), vysoký grade G3 byl nalezen v 10,8 % (5,5 - 19,8 %).

Bylo zjištěno, že 75 pacientů (90,4 %) žije bez nálezu recidivy či progresu onemocnění, a to při průměrné době sledování 46,8 měsíců (k lednu 2016). Celkem

bylo zaznamenáno osm případů úmrtí, avšak z toho pouze tři případy s progresí (3,6 %; 3leté přežití bez progresu vykazovalo 97,1 % pacientů).

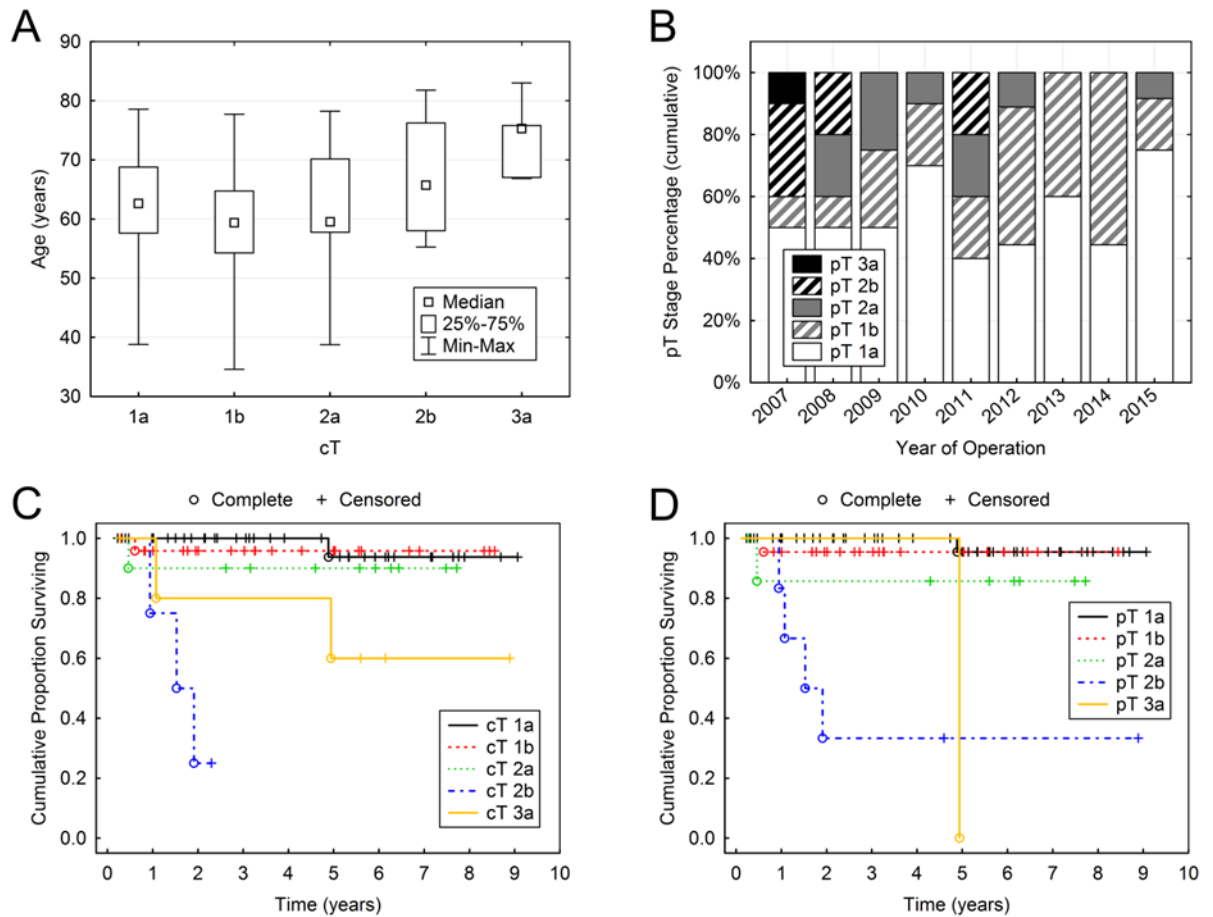
Všechny tři případy s progresí byly znovu přezkoumány zkušeným patologem. V prvním případě progresu se jednalo o stále žijícího pacienta, u kterého byl podezřelý nález léze v játrech v segmentu S4 známý již před výkonem (viz zmíněno již výše). Velikost renální léze byla 36 mm. Histologicky byly buňky architektonicky typu 1, avšak byly růžovější než při obvyklém histologickém nálezu. Nádor byl značně nekrotický s přítomností hemoragie. Bylo zde pozorováno mnoho makrofágů s obsahem tuku a byl zde nízký obsah hemosiderinu (méně než 5 %).

V obou ostatních případech progresu se jednalo o objemný cystický nádor (145 a 170 mm). Progresu onemocnění byla detekována zobrazovacími metodami, avšak metastázy nebyly histologicky přezkoumány. V prvním z těchto případů se jednalo o progresi na CT zasahující kosti, plíce a retroperitoneum. Velikost tumoru byla 170 mm, v 60 % byly nalezeny buňky typu 1, cca ve 20 % byla přítomna nekróza a ve 20 % buňky papilárního typu blíže nespecifické, avšak ne typu 1 (PRK NOS). Tumor opět obsahoval méně než 5 % hemosiderinu. Jaderný grade buňek byl dle ISUP/WHO typu G2. Druhý pacient měl suspektní metastázy v kostech, slezině a v játrech. Byla provedena core biopsie ze čtvrtého žebra pravé poloviny hrudníku a histologicky byl verifikován epitelální tumor bez bližší histologické identifikace. Primární tumor v ledvině měl velikost 145 mm, PRK1 představoval 80 %, ve 20 % byla přítomna nekróza, jaderný grade byl G1 a opět zde byla nízká přítomnost hemosiderinu pod 5 %.

Pět pacientů zemřelo na následky jiného onemocnění. V jednom případě se jednalo o subarachnoidální krvácení z ruptury aneurysmatu, ve druhém případě o srdeční selhání, ve třetím případě o cévní mozkovou příhodu. V posledních dvou případech pak byla příčina úmrtí nejasná.

Spearmanova korelační analýza věku, BMI, data operace, velikosti tumoru, cT, pT kategorie a jaderného gradu odhalila slabé, ale statisticky významné korelace mezi datem operace a cT kategorií ( $\rho = -0,23$ ,  $p = 0,036$ ) a mezi jaderným gradem a velikostí tumoru ( $\rho = 0,25$ ,  $p = 0,021$ ) a BMI ( $\rho = 0,22$ ,  $p = 0,049$ ). Některé další závislosti byly testovány pomocí Kruskal-Wallis ANOVA testu. Kromě očekávané asociace mezi velikostí tumoru a cT a pT byl nalezen signifikantní vztah mezi věkem a cT kategorií (Kruskal-Wallis  $p = 0,021$ ) a mezi datem operace a pT kategorií (Kruskal-Wallis  $p = 0,014$ ) – Obr. č. 25.

Dle Gehan-Wilcoxonova testu bylo celkové přežití pacientů signifikantně závislé na obou cT a pT kategoriích (obě  $p < 0,0001$ ). Cox univariate model prokázal také signifikantní korelaci mezi celkovým přežitím a věkem pacienta ( $p = 0,003$ , rizikový faktor 1,126 ročně), datem operace ( $p = 0,004$ , rizikový faktor 0,575) a velikostí tumoru ( $p = 0,003$ , rizikový faktor 1,231 na 10 mm růstu).



**Obr. č. 25 - A) Vztah mezi věkem a cT kategorií tumoru. B) Korelace mezi datem operace a pT kategorií tumoru. C) Celkové přežití v asociaci s cT kategorií. D) Celkové přežití v asociaci s pT kategorií tumoru [51].**

Zdroj: Biomedicínské centrum při LF UK Plzeň

Papilární renální karcinom typu 1 měl statisticky vyšší výskyt pravidelného kulovitého tvaru, exofytického růstu a dobu přežití bez progresu (Tab. č. 4 až Tab. č. 5, Obr. č. 26).

PRK 1 také vykazoval jednoznačně nižší výskyt vysokého jaderného gradu (G3 nebo G4 dle ISUP/WHO), a to 10,8 % ve srovnání s PRK2 (85,7 %, Fisherův exaktní test



p < 0,0001), onkocytickým PRK (52,6 %, p = 0,0002) a PRK NOS (60,0 %, p < 0,0001).

**Tab. č. 4 - Charakteristiky pacientů s histologicky verifikovaným PRK1 [51].**

Parameters	Total n=83	%	*%	Mean	Min	Max
<b>Gender</b>						
Male	61	73.5	68.8-82.0			
Female	22	26.5	18.0-37.2			
<b>Age</b>						
				61.7	34.6	83.0
<b>BMI</b>						
				29.3	20.0	41.0
<b>Tumour size (mm)</b>						
				52.0	15.0	180.0
<b>R.E.N.A.L. score</b>						
Low complexity (sum 4 - 6)	21	25.3	17.0-35.9			
Moderate complexity (sum 7 - 9)	45	54.2	43.3-64.7			
High complexity (sum 10 - 12)	17	20.5	13.0-30.7			
<b>cT category</b>						
1a	39	47.0	36.4-57.8			
1b	25	30.1	21.1-41.0			
2a	9	10.8	5.5-19.8			
2b	4	4.8	1.5-12.3			
3a	6	7.2	3.0-15.4			
<b>pT category</b>						
1a	46	55.4	44.5-65.8			
1b	22	26.5	18.0-37.2			
2a	8	9.6	4.7-18.3			
2b	6	7.2	3.0-15.4			
3a	1	1.2	0-7.4			
<b>Fuhrman grade</b>						
G1	46	55.4	44.5-65.8			
G2	28	33.7	24.3-44.7			
G3	9	10.8	5.5-19.8			
<b>Type of surgery</b>						
ONE	9	10.8	5.5-19.8			
OR	38	45.8	35.3-56.7			
LNE	7	8.4	3.8-16.9			
LR	29	35.0	25.4-45.9			

ONE = open nephrectomy, OR = open resection, LNE = laparoscopic nephrectomy

LR = laparoscopic resection, \*95% confidence interval of percentage

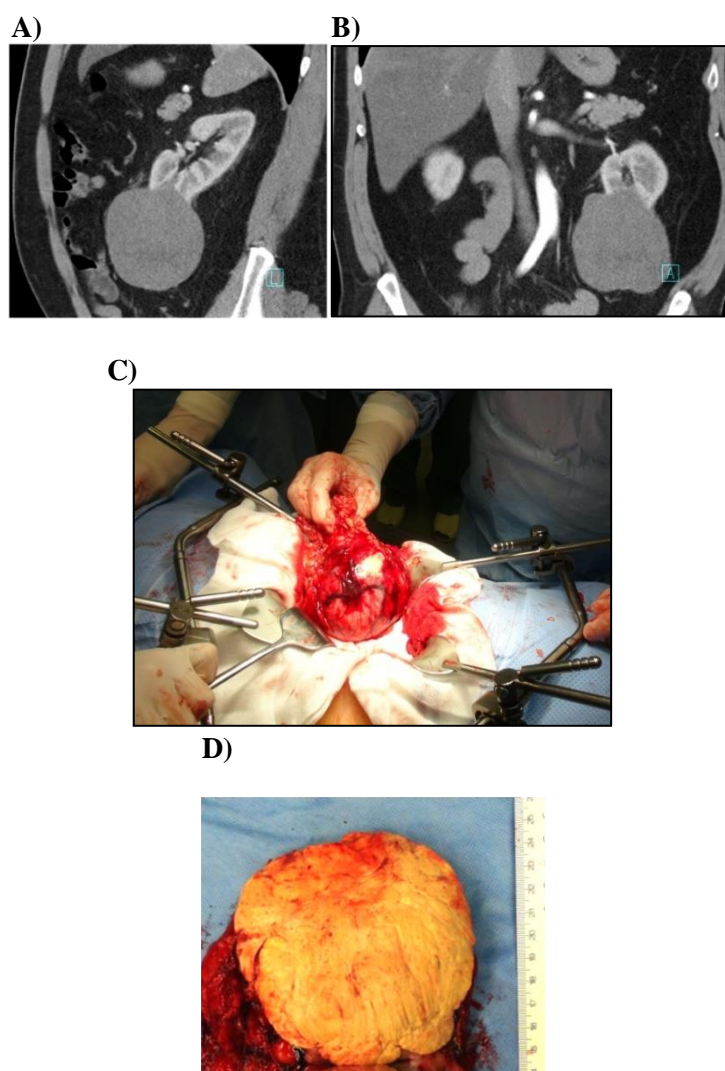
**Tab. č. 5 - Charakteristiky pacientů s histologicky verifikovaným PRK1 [51].**

Parameters	pRCC2 (n=14)	Oncocytic pRCC (n=19)	NOS pRCC (n=15)
<b>Gender</b>			
Male	14 (100%)	6 (31.6%)	13 (86.7%)
Female	0	13 (68.4%)	2 (13.3%)
<b>Age</b>	63.1 (29.5-79.3)	66.6 (38.4-78.8)	63.8 (33.2-73.2)
<b>Tumour size (mm)</b>	44 (26-102)	44 (14-90)	59 (16-130)
<b>R.E.N.A.L. score</b>			
Low complexity (sum 4 - 6)	5 (35.7%)	2 (10.5%)	1 (6.7%)
Moderate complexity (sum 7 - 9)	7 (50.0%)	12 (63.2%)	7 (46.7%)
High complexity (sum 10 - 12)	2 (14.3%)	5 (26.3%)	7 (46.7%)
<b>Exophytic growth</b>	<b>9 (64.3%)</b>	<b>2 (10.5%)</b>	<b>3 (20%)</b>
Fisher's test against pRCC1*	p = 0.141	p < 0.0001	p < 0.0001
<b>Spherical shape</b>	<b>7 (50%)</b>	<b>9 (47.4%)</b>	<b>7 (46.7%)</b>
Fisher's test against pRCC1*	p < 0.0001	p < 0.0001	p < 0.0001
<b>cT category</b>			
1a	7 (50%)	10 (52.6%)	5 (33.3%)
1b	4 (28.6%)	5 (26.3%)	4 (26.7%)
2a	0	1 (5.3%)	3 (20.0%)
2b	1 (7.1%)	0	1 (6.7%)
3a	2 (14.3%)	3 (15.8%)	2 (13.3%)
<b>pT category</b>			
1a	7 (50%)	12 (63.2%)	6 (40.0%)
1b	3 (21.4%)	2 (10.5%)	4 (26.7%)
2a	0	2 (10.5%)	2 (13.3%)
2b	1 (7.1%)	0	2 (13.3%)
3a	2 (14.3%)	2 (10.5%)	0
3b	1 (7.1%)	1 (5.3%)	0
4			1 (6.7%)
<b>pN1</b>	2 (14.3%)	1 (5.3%)	1 (6.7%)
<b>pM1</b>	2 (14.3%)	0	0
<b>Fuhrman grade</b>			
G1	0	3 (15.8%)	1 (6.7%)
G2	2 (14.3%)	6 (31.6%)	5 (33.3%)
G3	11 (78.6%)	10 (52.6%)	9 (60.0%)
G4	1 (7.1%)	0	0
<b>Type of surgery</b>			
ONE	1 (7.1%)	0	4 (26.7%)
OR	7 (50.0%)	10 (52.6%)	5 (33.3%)
LNE	2 (14.3%)	8 (42.1%)	2 (13.3%)
LR	4 (28.6%)	1 (5.3%)	4 (26.7%)
<b>3-year progression-free survival</b>			
% (95% confidence interval)	<b>44.1% (29.4-58.8)</b>	<b>85.4% (64.0-100)</b>	<b>69.9% (37.4-100)</b>
Gehan-Wilcoxon test against pRCC1**	p = 0.003	p = 0.215	p = 0.006
ONE = open nephrectomy, OR = open resection, LNE = laparoscopic nephrectomy			
LR = laparoscopic resection, NOS = not otherwise specified			
Statistics shown: categorical variables – count (percentage); continuous variables – mean (min-max)			
*pRCC1 against combined pRCC2, oncocytic and NOS: p < 0.0001, **pRCC1 against combined pRCC2, oncocytic and NOS: p = 0.004			

**Tab. č. 6 - Odlišné vlastnosti mezi podtypy papilárních renálních karcinomů. Patrná statisticky signifikantní diference mezi PRK1 a ostatními papilárními typy – ve výskytu kulovitého pravidelného tvaru, v exofytickém růstu, ve výskytu nižšího nukleárního gradu a zejména v prognóze operovaných pacientů.**

	pRCC1	pRCC2	opRCC	NOS
<b>Spherical shape</b>	98.8 %	50.0 % ( <i>p</i> < 0.0001)	47.4 % ( <i>p</i> < 0.0001)	46.7 % ( <i>p</i> < 0.0001)
<b>Exophytic growth</b>	82.1 %	64.3 % ( <i>p</i> = 0,141)	10.5 % ( <i>p</i> < 0.0001)	20.0 % ( <i>p</i> < 0.0001)
<b>3-year PFS</b>	97.1 %	44.1 % ( <i>p</i> = 0.003)	85.4 % ( <i>p</i> = 0.215)	69.9 % ( <i>p</i> = 0.006)
<b>(ISUP/WHO G3, G4):</b>	10.8 %	85.7 % ( <i>p</i> < 0.0001)	52.6 % ( <i>p</i> = 0.0002)	60.0 % ( <i>p</i> < 0.0001)

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň

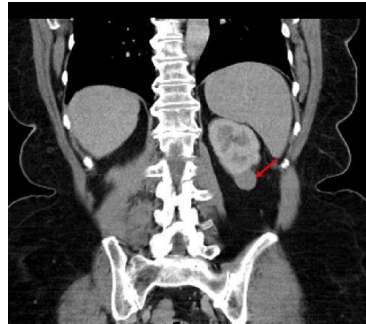


**Obr. č. 26 - Papilární renální karcinom typu 2 levé ledviny pT2a G1. A) CT zobrazení - sagitální řez. B) Koronární řez – patrný nepravidelný tvar léze. C) Otevřená translumbální resekce nádoru. D) Makroskopický snímek preparátu [70].**

Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.

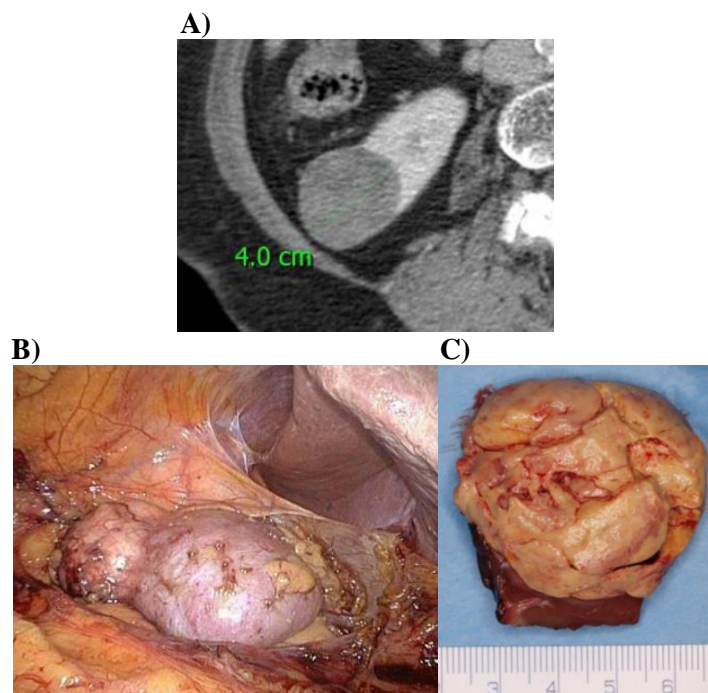
### 4.2.3. Diskuze

Pro papilární renální karcinom je typický jeho růst z kůry ledviny. Hovoří se v jeho případě často o tzv. exofytickém růstu, kdy více jak polovina objemu nádoru roste vně parenchym ledviny. Navíc narůstá do velmi pravidelného kulovitého tvaru (Obr. č. 27 a 28). Na CT vyšetření je velmi často hypodenzní, homogenní, s minimálním postkontrastním syčením – Obr. č. 29.



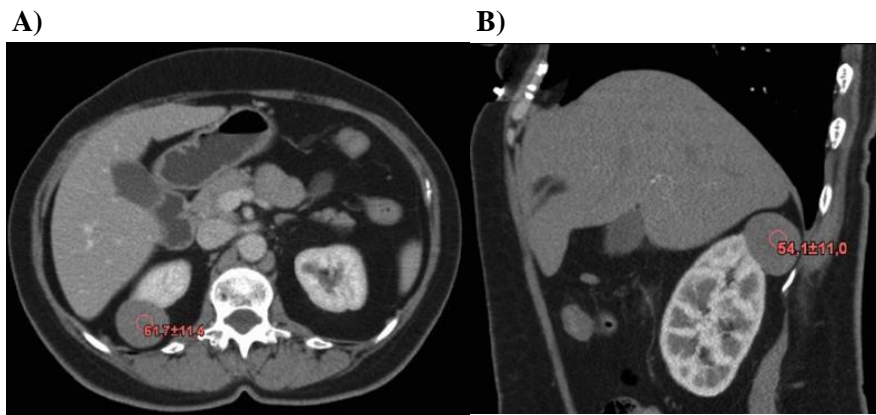
**Obr. č. 27 - Typický sférický tvar a exofytický růst PRK1 dolního pólu levé ledviny (CT vyšetření). Nádor nalezen u 63leté morbidně obézní ženy (BMI 41,0).**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



**Obr. č. 28 - Papilární renální karcinom typu 1, typicky kulovitý, exofyticky rostoucí. Zde dorsálně na pravé ledvině, velikost 4 cm. A) CT zobrazení. B) Snímek z laparoskopické resekce tumoru. Ledvina již uvolněna, na konvexitě ledviny patrný tumor. C) Preparát.**

*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



**Obr. č. 29 - 55letá žena sledovaná pro tumor v horním pólu pravé ledviny. Jedná se o typický obraz PRK1 na CT vyšetření, je patrné minimální zvýšení kontrastu po podání kontrastní látky. A) CT – transverzální řez. B) CT - sagitální řez.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

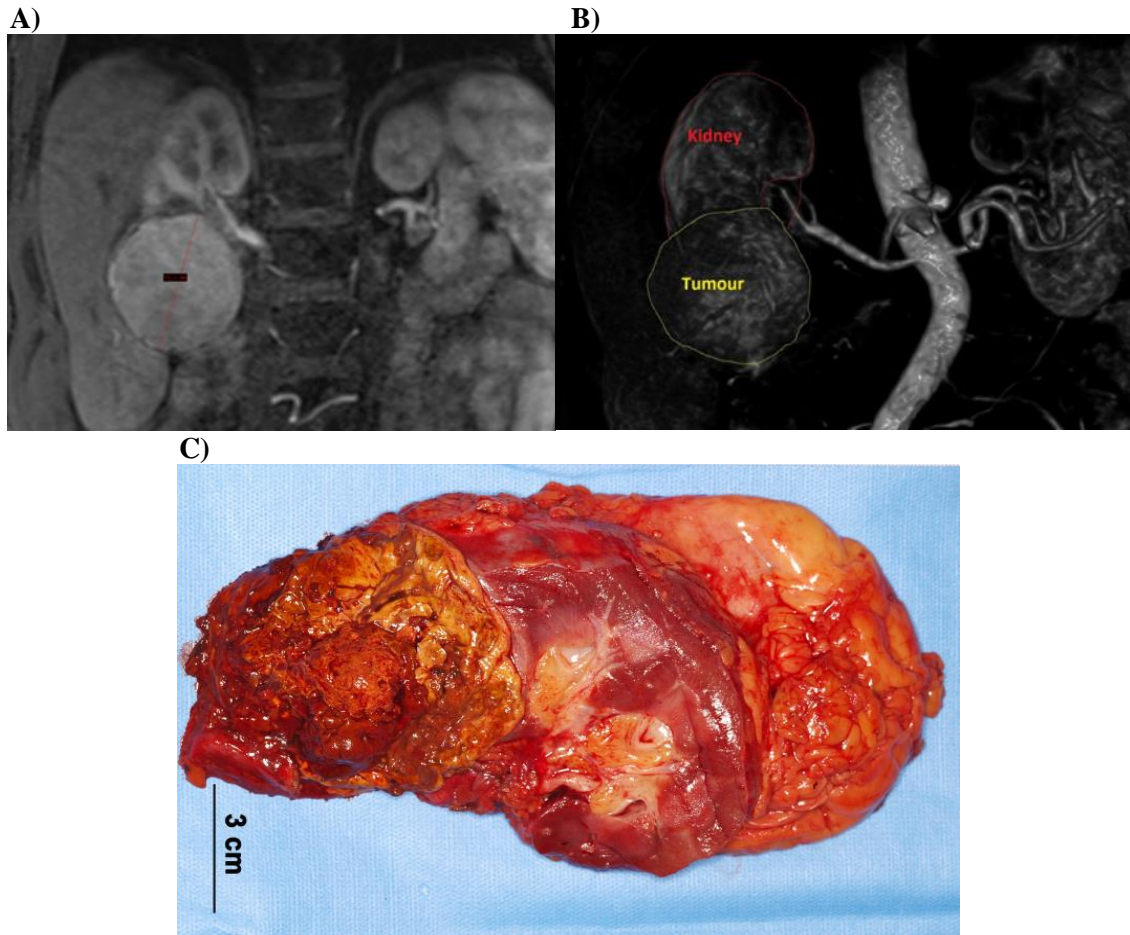
U větších tumorů můžeme pozorovat hypodenzní centrální oblast a úzké, nepravidelné, více kontrastní okraje [71]. Velmi typický pro tyto tumory je vzhled cysty Bosniak IIF nebo III na CT či MRI vyšetření [72] – Obr. č. 42.

Makroskopicky po vyjmutí a rozříznutí je tumor na řezu měkký, okrový, vyhřezávající podobně jako jitrnice [2,66] - Obr. č. 30 až Obr. č. 32.



**Obr. č. 30 – Typicky okrové zbarvení PRK typu 1.**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*



**Obr. č. 31 - Tumor dolního pólu pravé ledviny u 75letého pacienta. Provedena retroperitoneoskopická nefrektomie. A) CT zobrazení. B) 3D CT zobrazení. C) Na řezu má PRK1 vzhled „mletého masa“. Obvykle má tmavě okrovou barvu, případně s nádechem hnědé nebo cihlově červené barvy.**

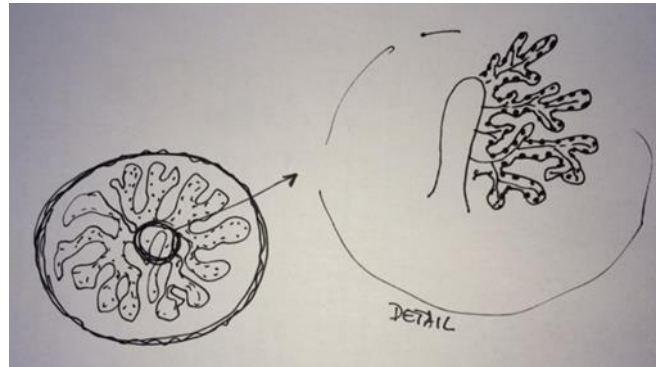
*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň*



**Obr. č. 32 – Objemný PRK1 může být velmi nekrotický, tumorózní hmoty až jakoby „vyhřezávají“ [51,66].**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

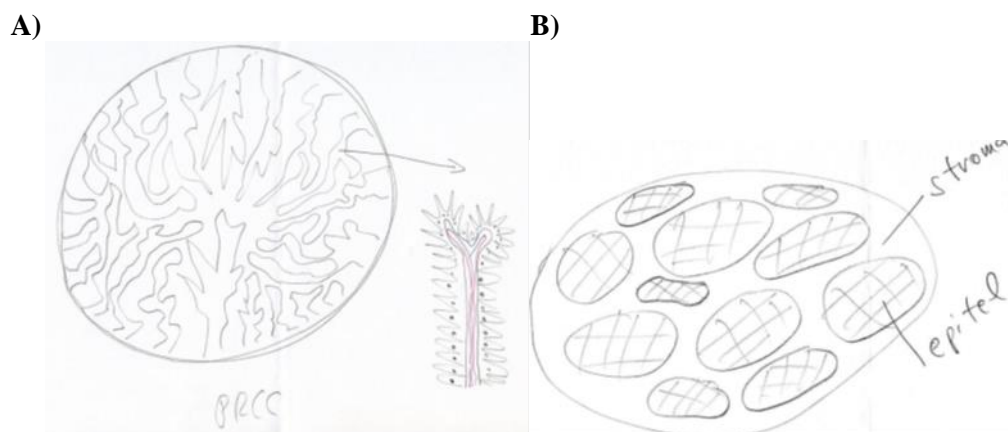
Histologicky je PRK1 složen z podélných a větvičích se papilárních struktur lemovaných monomorfními neoplastickými epiteliálními buňkami. Jednotlivé papilární struktury jsou odděleny od sebe navzájem, bez buněčné adheze (Obr. č. 33).



**Obr. č. 33 - Jednotlivé papilární struktury jsou odděleny od sebe navzájem, bez buněčné adheze.**

*Zdroj: Šklův ústav patologie FN Plzeň – autor schématu prof. Ondřej Hes.*

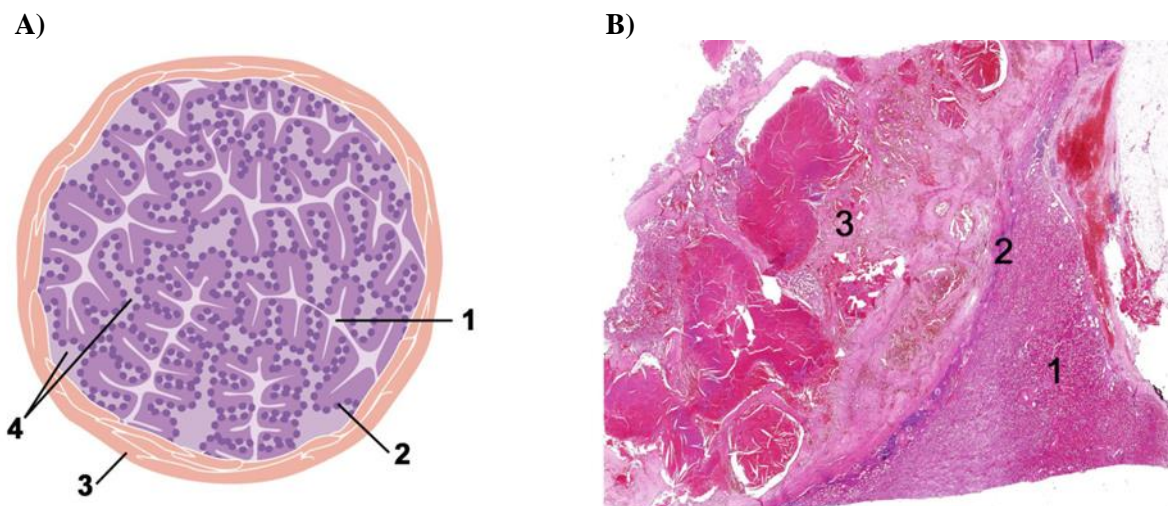
Srovnáme-li obecně strukturu papilárního karcinomu s ostatními nádory ledvin, je zde velká odlišnost. Zatímco papilární struktura je složena z jednotlivých papil posetými jednou vrstvou buněk, kolem kterých je tekutý obsah, u jiných tumorů pozorujeme spíše buňky ve skupinách, mezi kterými se nachází stroma nádoru (Obr. č. 34). Jedná se o histopatologické znaky, které by mohly vysvětlit typickou křehkost papilárního renálního karcinomu [51,66].



**Obr. č. 34 - Srovnání struktury papilárního renálního karcinomu se strukturou typickou pro ostatní renální tumory. A) PRK – papily poseté jednou vrstvou buněk (viz detail), mezi papilami tekutá složka tumoru. B) Ostatní renální tumory - mezi epitelem uspořádaného do skupin je přítomné stroma.**

*Zdroj: Šklův ústav patologie FN Plzeň – autor schématu prof. Ondřej Hes.*

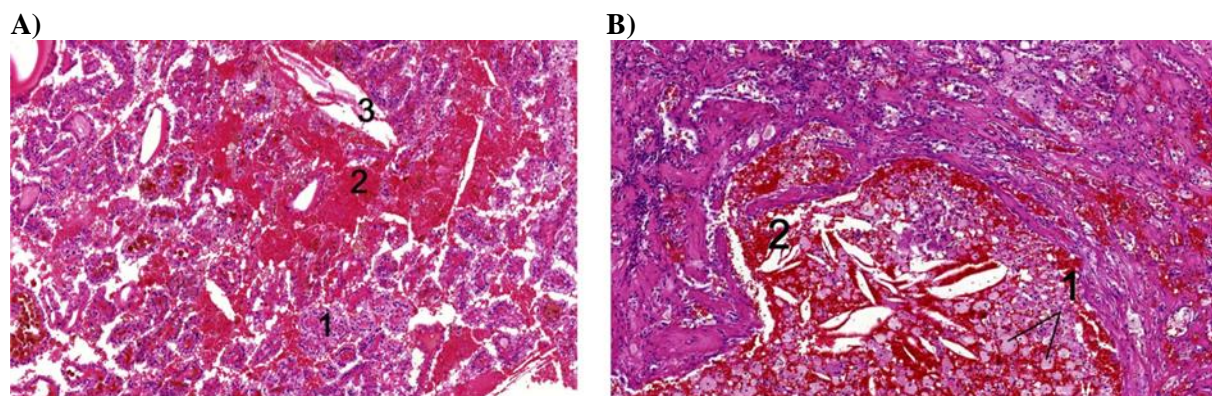
Ve spolupráci se Šiklovým ústavem patologie (prof. Hesem) a Urologickou klinikou Grosshadern v Mnichově (prof. Staehlerem) bylo vytvořeno vůbec první schéma papilárního renálního karcinomu publikované v oficiálním časopise Německé urologické asociace (DGU) – *Urologia Internationalis* (Obr. č. 35) - [51].



**Obr. č. 35 - A) Schéma struktury PRK1 – dlouhé papilární struktury bez vzájemného propojení obsahují jemné mikropapiláry (1), malé buňky uspořádané v jedné vrstvě na bazální membráně papily (2), pseudokapsula (3), tekutý obsah (4); B) Histotopogram PRK1 – fyziologický renální parenchym (1), fibrózní kapsula (2), buňky papilárního renálního karcinomu (3); H&E, zvětšeno 10x - [51].**

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň a Šiklův ústav patologie FN Plzeň ve spolupráci s Urologickou klinikou Grosshadern v Mnichově [51].*

V histologickém obraze papilárního renálního karcinomu jsou často patrné také tzv. pěnové buňky a krystalky cholesterolu a také je zde velmi častá hemoragie (Obr. č. 36).



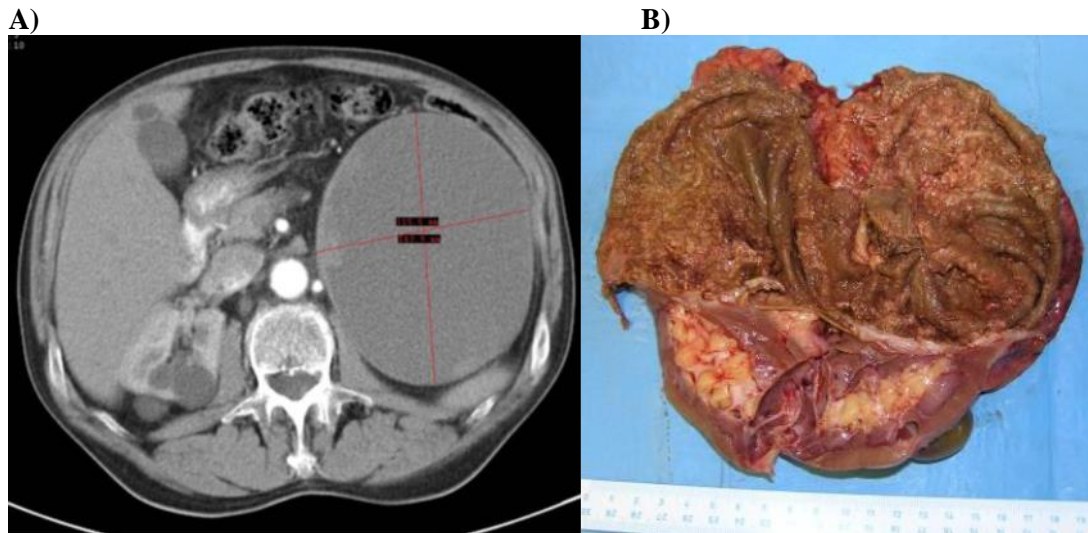
**Obr. č. 36 – A), B) PRK1 – pěnové buňky (1), hemoragie (2), krystalky cholesterolu (3); H & E.**

*Zdroj: Šiklův ústav patologie FN Plzeň.*

Mechanismus růstu papilárního renálního karcinomu zůstává stále otázkou. Vysvětlení pro tento úkaz je nejspíše skryto právě v jeho mikroskopické struktuře.



Jak již bylo v několika studiích popsáno, papilární renální karcinom dokáže dorůst značné velikosti (Obr. č. 37) a není výjimkou ani jeho spontánní ruptura [66,67] – Obr. č. 38.



**Obr. č. 37 - Velký PRK1 (144 mm v nejširším rozměru) u 81letého muže. A) Na CT hodnoceno jako cysta Bosniak III/IV, B) Nefixovaný preprát z nefrektomie – po vyprázdnění hemoragického obsahu jsou patrné nekrotické změny na stěně tumoru.**

*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*



**Obr. č. 38 - Papilární renální karcinom typu 1, který se projevil spontánní rupturou. Na CT snímku patrné hemoretroperitoneum vlevo.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

Menší tumor (přibližně do 5 cm) je histologicky složen z jednotlivých papilárních struktur. Jádro papil se skládá z volné pojivové tkáně a kapilární sítě. Minimální zvýšení kontrastu po podání kontrastní látky u těchto nádorů je možné přičíst funkčnímu stavu nádorových kapilár, kdy kapiláry mají nižší stupeň propustnosti. S rostoucí velikostí nádoru neoplastická tkáň snadněji podstupuje nekrózu. Nekróza vede ke zvýšené

koncentraci degradovaných proteinů a jiných makromolekul, čímž se zvyšuje osmotický tlak extracelulární tekutiny a toto vede k další expanzi nádoru. Nekróza ve spojení se zvýšeným obsahem kapaliny dále zvyšuje měkkou konzistenci, která je pro tento druh nádoru velmi typická [51,66].

Jedna z možných hypotéz vysvětlující kulovitý tvar tohoto typu nádoru může být pak odvozena ze základních principů hydromechaniky, a to z Pascalova zákona, který se zabývá principem přenosu tlaku tekutiny. Podle těchto principů, by PRK1 stávající z pseudokapsuly a kapalného obsahu nádoru, měl tendenci přijímat kulovitý tvar. Chová se stejně jako kapalina v uzavřeném prostoru, která se tlačí všemi směry rovnoměrně. Jinými slovy, tlak kapaliny je ve všech místech stejný a prostor přijímá pravidelně kulovitý tvar.

Velikost nádoru je známým závislým ukazatelem histopatologické agresivity [73]. Díky časnější detekci jsou operovány obecně menší tumory než před lety a extrémní velikost nad 10 cm se stává vzácnou. Posun směrem k nižším kategoriím nádorů lze přičíst ke zlepšení zobrazovacích metod postupem doby [74]. Výsledky naší studie tento trend zlepšení kvality diagnózy PRK potvrzují. Byl zaznamenán statisticky nižší výskyt enormě velkých nádorů ( $> 100$  mm) ve druhé polovině sledovaného časového období; jednalo se zde o 1 případ na 42 nálezů. V první polovině sledovaného období se jednalo o 7 na 41 nálezů (Fisherův exaktní test  $p = 0.029$ ). Patard a kol. a také další studie potvrzují tendenci detekce papilárních tumorů v časnějším stádiu a nízkém jaderném gradu ve srovnání se světlobuněčným renálním karcinomem [75]. Také v naší studii nízký jaderný grade (G1 a G2) u PRK1 v naprosté většině případů převládal.

Nefron šetřící operace je u renálních tumorů preferovanou metodou dle současných doporučených postupů EAU (Evropské urologické asociace) - [14,76,77]. Naše studie rovněž jednoznačně potvrzuje, že díky charakteristickým vlastnostem PRK, zejména jeho exofytickému růstu, je ve většině případů možné resekční výkon provést.

Mnoho studií vykazuje lepší přežití pacientů po výkonu pro PRK1 než u ostatních typů tumorů [19,21,24,78]. Dle Bigota a kol. nemá subklasifikace u papilárního karcinomu vliv na onkologické výsledky po nefron šetřící operaci. Jedná se o retrospektivní studii 19 institucí zahrnující 486 pacientů. Přičemž 3leté přežití po parciální nefrektomii bylo zhruba srovnatelné (u PRK1 98,4 %, u PRK2 97,3 %;  $p=0,947$ ). Jediným prognosticky významným faktorem pak zůstává stádium tumoru (stage  $> pT1$ ) - [30]. Podobné výsledky má také studie Ledezmy a kol. [31]. Nutno však

dodat, že obě tyto studie vyloučili tzv. mix formy (tzn., všechny pacienty bez jednoznačného histologického nálezu typu 1 nebo typu 2).

Celkové přežití bylo v našem souboru závislé na pT kategorii tumoru. Kategorie pT2b byla málo zastoupena a obsahovala také většinu zemřelých pacientů. Navíc byla tato skupina ovlivněna rovněž vyšším věkem ve srovnání s ostatními kategoriemi. Z těchto důvodů nemá pT kategorie na celkové přežití v našem souboru bohužel tak validní hodnotu.

Naše studie je unikátní v tom, že se soustředí a popisuje odděleně PRK1, nezahrnuje všechny papilární renální tumory do jednoho souboru a to zejména proto, že ctíme názor, že srovnávat mezi sebou papilární typy renálních karcinomů je stejné, jako “srovnávat jablka a hrušky“. Nelze je brát jako jednu jednotku, jelikož se jedná o naprostou odlišnou skupinu velmi heterogenních tumorů.

Studie má několik limitací, z nichž některé již byly zmíněny. Jedná se o soubor pacientů z jedné instituce, což sebou nese nevýhodu malého vzorku pacientů. Byla zde použita pouze retrospektivní metoda výzkumu. Jak již bylo řečeno, ze studie byli vyloučeni pacienti s terminálním onemocněním ledvin a polycystickými ledvinami, což je na jednu stranu také limitací studie, avšak rozhodli jsme se pro toto z toho důvodu, že výskyt PRK1 je u těchto nálezů častější než u běžné skupiny populace. Do studie dále nebyli zahrnuti ani pacienti, kteří měli smíšený histologický nález, tzn. nález např. PRK1 a světlobuněčného renálního karcinomu v jednom a tomtéž nálezu.

#### **4.2.4. Závěry studie**

Z naší studie jednoznačně vyplývá, že typickými znaky papilárního renálního karcinomu typu 1 jsou kulovitý tvar, exofytický růst a nízký histologický nukleární grade. Tyto pozorované vlastnosti mohou významně zlepšit odlišení tohoto typu karcinomu od ostatních nádorů již předoperačně pomocí zobrazovacích metod a díky tomu může být pak zvoleno šetrnější operační chirurgické řešení.

Většina PRK1 může být řešena zachovnými výkony (resekcí ledviny). Celkové přežití je jasně ovlivněno pT kategorií tumoru. Papilární renální karcinom typu 1 se signifikantně významně liší od ostatních papilárních typů a to jak klinicky (častější výskyt exofytického růstu a pravidelného kulovitého tvaru), tak prognosticky (statisticky častější výskyt nízkého jaderného gradu a příznivější 3leté přežití bez progresu onemocnění).

Jeho typické klinické a radiologické vlastnosti, které jsou předurčeny jeho charakteristickou mikrostrukturou, mohou být vysvětleny pomocí základních fyzikálních a chemických zákonů.

### **4.3. Výskyt cystických lézí (Bosniak IIF - IV) mezi papilárními renálními karcinomy**

#### **4.3.1. Bosniakova klasifikace renálních cyst – úvodem**

V roce 1986 byla vyvinuta radiologická Bosniakova klasifikace ledvinných cyst. V urologii našla tato klasifikace běžné použití v každodenní praxi. Klasifikace napomáhá odlišit pomocí zobrazovacích metod (CT/MRI) cystu prostou - benigní a cystu komplikovanou - maligní. Jedná se o pětiškálovou stupnici (cysta Bosniak I, II, IIF, III a IV) – [79].

Cysta Bosniak I představuje prostou benigní cystu s velmi tenkou stěnou, která neobsahuje septa, kalcifikace ani solidní složku. Má denzitu vody a nesyť se kontrastní látkou.

Cysta Bosniak II je rovněž cysta benigní, která může obsahovat několik tenkých sept. Ve stěně či septech se mohou vyskytovat jemné kalcifikace. Jedná se o uniformní, denzní léze menší než 3 cm, které jsou ostře ohraničené a nesyť se kontrastní látkou.

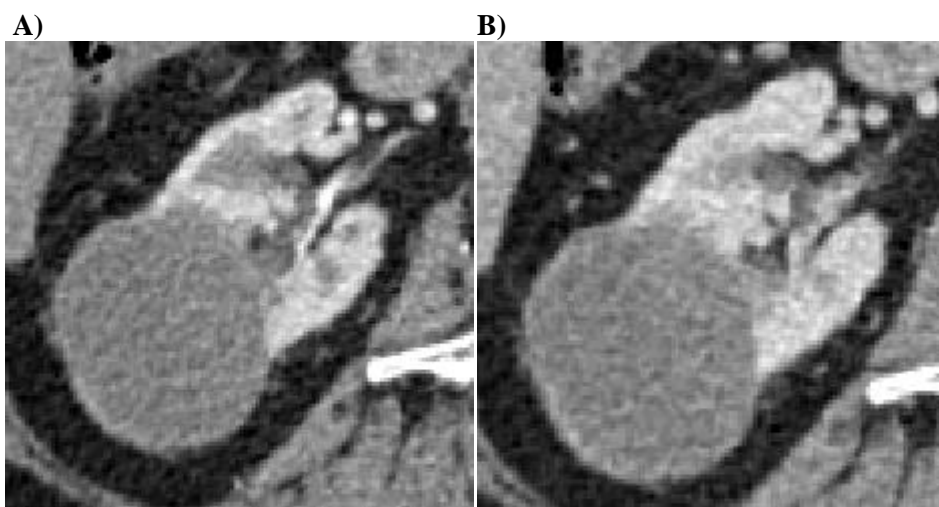
Cysta Bosniak IIF může obsahovat více tenkých sept. Může být patrné mírné sycení tenkých sept či stěny kontrastní látkou. Cysta může obsahovat kalcifikaci, která může být nodulární a denzní, ale nesyť se kontrastní látkou. Nejsou zde patrné žádné tkáňové struktury, které by se sytily kontrastní látkou. Plně intrarenální neenhacující léze větší než 3 cm spadají rovněž do této kategorie. Léze jsou obvykle dobře ohraničené (Obr. č. 39).



**Obr. č. 39 - Cysta Bosniak IIF, arteriální fáze CT vyšetření – koronární řez. Pravidelná léze obsahující velmi tenká septa.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

Cysta Bosniak III představuje neurčitou cystickou masu se ztlustělou nepravidelnou stěnou či se septy, která zvyšují po aplikaci kontrastní látky svou denzitu (Obr. č. 40).

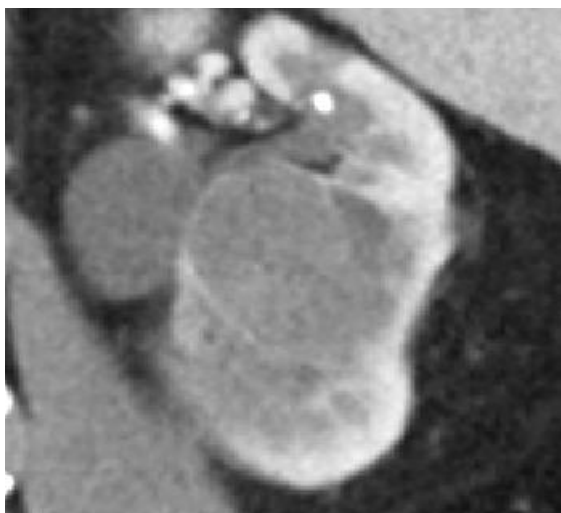


**Obr. č. 40 - Cysta Bosniak III – a) Arteriální fáze na CT, b) Venózní fáze na CT. Patrna ztlustělá nepravidelně se sytící stěna se septy.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

V případě cysty Bosniak IV se jedná o jasně maligní lézi s enhancující měkkotkáňovou komponentou (Obr. č. 41).

Většina studií souhlasí, že Bosniak klasifikace je velmi dobře aplikovatelná pro cystu Bosniak I a IV. Cysta Bosniak I zahrnuje téměř vždy nález benigní, zatímco cysta Bosniak IV téměř bez výjimky nález maligní. Ostatní části klasifikace jsou dosti kontroverzní. Téma je to jistě závažné už jen z toho důvodu, že cystické tumory tvoří 5 – 7 % renálních karcinomů. Víme, že cystické tumory vykazují pomalejší růst, mají příznivější patologické stádium a nižší histologický grade. Díky tomuto mají zároveň celkově lepší prognózu [80].



**Obr. č. 41 - Cysta Bosniak IV, CT vyšetření – koronární řez. Patrná jasně maligní léze s četnými septy a enhancující měkkotkáňovou komponentou.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

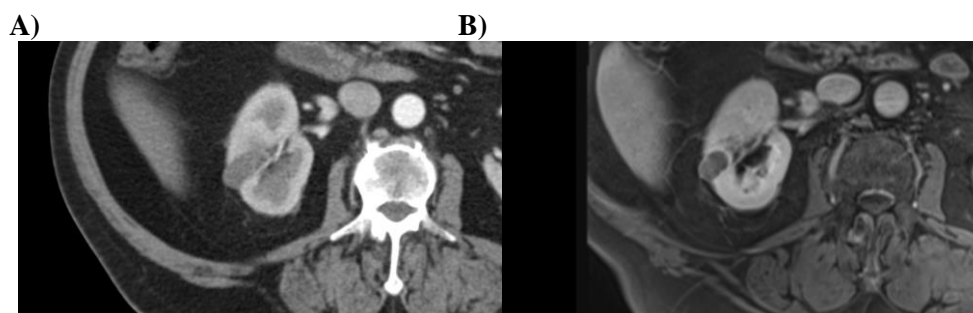
Cysta Bosniak I a II je považována obecně za benigní lézi s minimálním maligním potenciálem. Nicméně mnoho studií zaznamenalo fakt, že cysta Bosniak II, v sobě může určitý poměr renálních karcinomů skrývat [81,82]. Také z toho důvodu, že mnoho lézí kategorie Bosniak III vykazovalo benigní charakter, byla později do klasifikace doplněna právě tzv. cysta Bosniak IIF („F“ z anglického follow – sledovat). Řadíme do této skupiny cystické léze, které stojí někde na rozhraní mezi cystou Bosniak II a III, to znamená, že nedosahují takových známek komplikovanosti, aby dosáhly na stupeň III, ale na druhou stranu mají jisté známky, které již nepatří do skupiny II.

Cysta kategorie Bosniak IIF se stává v současné době jedním z nejzajímavějších a zároveň nejdiskutovanějších tématem na vědeckém poli. Dle dostupné literatury může být maligní až v 5 – 25 % případech [47,83,84]. Bosniak III je obvykle maligní ve 40 – 60 % případů [47,85].

Podle recentních doporučených postupů Evropské urologické asociace je s cystou Bosniak III a IV zacházeno jako se solidní lézí, to znamená, že je jednoznačně doporučeno operační řešení. Cystu Bosniak IIF je doporučeno sledovat a při progresi do vyššího stádia také chirurgicky odstranit [14].

Dosud nebylo jasně dané schéma pro sledování tohoto mezistupně, není zatím dána konkrétní doporučená metoda vyšetření ani jasný interval mezi jednotlivými kontrolami pomocí zobrazovacích metod. Naše pracoviště dává přednost, u cystických lézí Bosniak IIF dle CT vyšetření, doplnit paralelně také vyšetření magnetickou rezonancí. Interval dovyšetření magnetickou rezonancí je zatím individuální. Jedná se o společný konsenzus urologa a radiologa a vždy jsou brány v úvahu rovněž pacientovy preference.

Není výjimkou, že toto vyšetření posune cystu do vyššího stupně klasifikace (BIII, IV) a je s ní nakládáno jako s tumorem, tudíž je nasnadě chirurgické řešení – Obr. č. 42.



**Obr. č. 42 – 72letý pacient dlouhodobě sledován pro cystu v pars intermedialis levé ledviny. A) Dle CT cysta Bosniak IIF. B) Dle MRI cysta Bosniak III. Histologicky verifikován PRK1.**

*Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

#### **4.3.2. Výskyt cystických lézí (typu Bosniak IIF - IV) mezi papilárními renálními karcinomy – studie**

##### **4.3.2.1. Úvod**

Díky typickým vlastnostem papilárního renálního karcinomu, zejména jeho vzhledu na zobrazovacích vyšetřeních, může nezřídka napodobovat komplikovanou cystu (BIII - IV), v některých případech také dokonce cystu doporučenou ke sledování (BIIF). Právě díky křehké papilární struktuře tohoto tumoru, tvořené jemnými kapilárami má tendenci při svém růstu podléhat nekróze [2,51,59], která velmi často poté připomíná právě cystický vzhled na radiologickém vyšetření.

Ačkoliv zlatým standardem pro vyšetření při suspekci na renální neoplázii je využíváno CT vyšetření, stalo se již běžnou praxí, že při nejasných cystických renálních lézích je používána rovněž magnetická rezonance. Dle Göya a kol. DWI (diffusion-weighted magnetic resonance imaging – difuzně vážená magnetická rezonance) poskytuje určitou možnost odlišení benigní a maligní léze ledviny a proto by měla být přidána do rutinních MRI protokolů [86]. MRI má i některé další výhody zahrnující vysoké rozlišení a pracuje bez ionizujícího záření. Další možnou cestou pro diagnózu a pro sledování cystických renálních lézí je také CEUS (contrast-enhanced ultrasound) - [87]



#### **4.3.2.2. Záměr**

Výskyt cystických nádorů na předoperačním CT zobrazování mezi histologicky potvrzenými papilárním renálními karcinomy není dosud znám. PRK1 je však jedním z nejčastějších histologických výsledků u původně označených komplexních cystických lézí [47,72,88].

V této studii byla provedena analýza klinicko-patologických výsledků skupiny pacientů, kteří podstoupili chirurgickou léčbu pro cystický tumor (BIII, BIV) podle CT/MR vyšetření s následně histologicky ověřeným PRK a tyto výsledky byly dále porovnávány s údaji u pacientů, kteří podstoupili chirurgickou léčbu pro solidně vyhlížející a následně histopatologicky ověřený PRK, a to ve stejném časovém období. Dále byly tyto nálezy porovnány s histopatologickou strukturou těchto nádorů, zaměřenou zejména na jejich cystické změny nebo nekrózu.

Cílem této retrospektivní studie bylo stanovení podílu cystických nádorů na předoperačním CT zobrazování mezi histologicky potvrzeným chirurgicky léčeným PRK a dále objasnění úlohy MRI při diagnostice nejasných cystických lézí (BIIF). Studie cílí na možnou prognostickou hodnotu předoperačního zobrazování. Předpokládáme, že cystický vzhled PRK bude mít nižší výskyt recidivy, či metastáz po chirurgickém řešení, než solidní vzhled PRK na zobrazovacích metodách.

#### **4.3.2.3. Metodika**

Papilární renální karcinom byl histopatologicky verifikován ve 192 případech (10,0 %) z celkově odoperovaných 1913 tumorů ledvin v období od 1/2007 do 3/2017.

Předoperační CT nálezy papilárních renálních karcinomů byly znovu zpětně zhodnoceny a případně u jednotlivých případů cystických lézí doplněny o klasifikaci dle Bosniaka. Ne vždy je totiž bohužel (zejména u snímků z let minulých) tato klasifikace v popisu CT u cystických lézí uvedena a popis hovoří například o komplikované cystě, cystickém ložisku, cystické lézi, cystoidním tumoru, cystoidu a podobně. V několika případech týkajících se zejména nejasných cystických lézí BIIF, bylo použito k našemu hodnocení také vyšetření magnetickou rezonancí.

Ze studie byli vyloučeni pacienti s terminálním onemocněním ledvin, s polycystickou chorobou ledvin, dále případy spontánní ruptury PRK, smíšené PRK formy a PRK jako náhodný nálezy, který nebyl na předoperačním snímku patrný. Rovněž bylo nutné vyloučit případy s nedostatečným předoperačním CT zobrazením. Většinou se v těchto případech jednalo o nepřítomnost nativní fáze vyšetření, která je pro

stanovení Bosniak klasifikace u cyst důležitá. Do studie jsme nezahrnuli také papilární nádory o velikosti  $\leq 1,5$  cm dle nové WHO klasifikace 2016 nazývány papilární adenomy [2].

Ve studii bylo použito klasické dělení na PRK typ 1 a typ 2, ale také byla hodnocena zvlášť skupina blíže nespecifikovaných PRK (PRK NOS). Z této skupiny byla dále vyčleněna ještě tzv. onkocytární forma papilárního renálního karcinomu (oPRK).

Dále bylo zaznamenáváno pohlaví, věk, průměrná velikost nádoru, klasifikace podle R.E.N.A.L. nefrometrického skórovacího systému [43], typ operace, kategorie cT a pT, jaderný grade dle ISUP/WHO, přítomnost nekrózy a cystických změn histopatologicky a také prognóza u těchto chirurgicky léčených pacientů. Velikost nádoru byla měřena pomocí CT v jeho největším průměru. U pacientů, kteří měli cytoredukční výkon, byl čas progresu započítán v době nula.

Statistická analýza byla provedena pomocí programu STATISTICA (verze 11Cz, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Závislost kategorických proměnných byla zkoumána pomocí Fisher exaktního testu a Chi-kvadrátu. Prognóza pacienta byla popsána přežíváním bez progresu onemocnění (PFS, definovaného od data chirurgického zákroku až po datum progresu nebo úmrtí způsobeným jakoukoliv příčinou), přežitím bez recidivy (RFS, definovaného od data operace k datu zjištěné recidivy či smrti v důsledku jakékoliv příčiny) a celkovým přežitím (OS, definovaného od data operace do data úmrtí z jakékoliv příčiny). Pacienti s metastázami v době počátečního chirurgického zákroku (viz provedení cytoredukčního výkonu) byli vyloučeni z analýzy PFS. Závislost těchto tří indikátorů přežití na vlastnostech PRK byla analyzována Kaplan-Meierovou metodou a Gehan-Wilcoxonovým testem. Medián sledování byl odhadnut pomocí inverzní Kaplan-Meierovy metody. Všechny uváděné hodnoty p jsou dvoustranné a úroveň statistické významnosti byla nastavena na  $\alpha = 0,05$ .

### **4.3.3. Výsledky**

#### ***4.3.3.1 Papilární renální karcinom typu 1***

V období 1/2007 až 3/2017 byl papilární karcinom typu 1 verifikován u 112/192 (58,3 %) chirurgicky léčených pacientů na Urologické klinice FN Plzeň – Tab. č. 7 a 8. Celkem 34 pacientů bylo ze studie vyloučeno pro terminální stádium onemocnění ledvin, polycystické ledviny, hemoretroperitoneum nebo kvůli nedostatečné kvalitě CT snímků (většinou chyběla nativní fáze vyšetření).

Ve 33 ze 78 (42,3 %) případů finálně zahrnutých do této studie byla nalezena cystická léze na CT vyšetření a byla k ní přiřazena Bosniak klasifikace dvěma zkušenými radiology (BIIF – BIV) – Tab. č. 7. MRI byla využita u všech 8 případů cyst BIIF popsaných původně na CT vyšetření. Průměrná doba vyšetření MRI od posledního CT bylo 4,8 měsíců (v rozpětí 1,2 - 14,4 měsíců). Magnetická rezonance posunula ve 4 těchto případech cystu do vyšší kategorie dle Bosniaka a v dalších 4 byla popsána suspekce na papilární renální karcinom.

Nefron šetřící výkon byl proveden v 83,4 % (65 případů – 36 otevřeně, 29 laparoskopicky). Ve většině případů (85,9 %) byl nalezen nízký jaderný grade G1 a G2 dle ISUP/WHO. Ze všech 78 histologicky verifikovaných PRK1 s průměrným sledováním 48 měsíců byly zaznamenány pouze 2 případy progresu po chirurgické terapii. V obou těchto případech se jednalo o cysticky vyhlížející léze objemného charakteru (cysta BIII a BIV – 145 a 170 mm). V jednom případě progresu byl proveden cytoredukční výkon. Zde se jednalo o tumor solidního vzhledu.

#### ***4.3.3.2. Papilární renální karcinom typu 2***

Ve stejném časovém období (1/2007 – 3/2017) byl PRK2 histologicky verifikován v 17 případech. Byly zde zaznamenány pouze 2 případy cystického vzhledu na předoperačním CT vyšetření (IIF, III). V případě cysty BIIF došlo rovněž k chirurgickému výkonu, jelikož monitorování v průběhu sledování pomocí MRI ukázalo suspekci na PRK (konkrétně za 11,2 měsíců). Nejčastěji zastoupeným jaderným gradem byl G3 dle ISUP/WHO (82,4 %).

Ve 2 případech byl proveden cytoredukční výkon. U dalších šesti případů byla zaznamenána progresu po chirurgické léčbě za průměrnou dobu 66,1 měsíců. Ve všech těchto progredujících případech se jednalo o solidní léze. Celková průměrná doba sledování pacientů s PRK2 byla 50 měsíců.

#### ***4.3.3.3. Onkocytický papilární renální karcinom***

Onkocytický papilární karcinom, který není zatím uznán jako samostatná jednotka, avšak vykazuje geneticky, morfologicky i imunohistochemicky odlišné vlastnosti od PRK typu 1 a 2 (blíže v předchozích kapitolách), byl verifikován za stejné období u 23 operovaných pacientů. Pět pacientů bylo ze studie vyloučeno pro výskyt polycystické choroby ledvin a dále rovněž pro nedostatečné CT snímky.

V této skupině nebyla popsána žádná cystická léze na předoperačním zobrazovacím vyšetření. Nízký histologický jaderný grade 1 a 2 dle ISUP/WHO se vyskytoval ve 47,4 % případů. Onkocytický PRK progredoval ve 2 případech a také byly zaznamenány 2 případy lokální recidivy. Průměrná doba do progresu od chirurgického výkonu byla 37,2 měsíců. Celkově byl průměrný čas sledování těchto pacientů 56,4 měsíců.

#### **4.3.3.4. NOS papilární renální karcinom**

Do této skupiny jsou zahrnuty renální karcinomy papilárního typu nevykazující vlastnosti PRK typu 1, typu 2 ani onkocytického PRK. Popsáno bylo v této skupině 6 cystických lézí (BIIF 1x, BIII 3x, BIV 2x) dle předoperačního CT vyšetření.

V jednom případě cysty BIIF byla opět díky MRI popsána suspekce na PRK, a to již za 1,2 měsíců od původního CT vyšetření. Nízký jaderný grade 1 a 2 dle ISUP/WHO se vyskytoval ve 32,0 % případů. Cytoredukční výkon byl v této skupině tumorů proveden u 2 pacientů. Progrese byla pozorována u 3 pacientů (průměrná doba přežití bez progresu byla 69,3 měsíců). Ve všech těchto 5 progredujících případech se opět jednalo o solidně vyhlížející tumory na předoperačním CT vyšetření. Průměrná doba sledování byla 21,9 měsíců.

#### **4.3.4. Výsledky v souhrnu**

Průměrný věk pacientů s chirurgicky řešeným papilárním renálním karcinomem byl šedesát let (nejmladší pacient 29 let – nejstarší 83letý). Mužské pohlaví bylo ve všech skupinách jednoznačně převažující (Tab. č. 8 a 9). Velikost nádoru se pohybovala v rozmezí od 20 do 180 mm, přičemž cysticky vyhlížející PRK vykazoval větší průměrnou velikost (72,8 mm) ve srovnání se solidně vyhlížející lézí na CT (46,1 mm,  $p = 0,0001$ ).

Téměř 30 % PRK vykazovalo cystický vzhled na CT zobrazování. Celkově deset pacientů s cystou BIIF verifikovanou původně na CT vyšetření, podstoupilo rovněž chirurgický výkon. Průměrná velikost lézí BIIF byla 42,1 mm. Ve všech těchto případech byla v průběhu sledování provedena MRI, která posunula cystu do vyšší kategorie dle Bosniaka, či přímo vytvořila podezření z možného papilárního renálního karcinomu. Průměrná doba provedení MRI od posledního CT byla 6 měsíců (1,2 - 14,4). Zaznamenali jsme statisticky významný rozdíl mezi výskytem cystického vzhledu na CT u PRK1 - 33/78 (42,3 %) a u ostatních papilárních typů 8/60 (13,3 %) - ( $p = 0,0002$ ) – Obr. č. 43.

Nephron šetřící výkon byl proveden u 73,9 % (102/138) pacientů. Neexistoval žádný průkazný rozdíl mezi proporcí resekcí výkonů u cystického a solidního vzhledu nádoru (75,6 % (31/41); 73,2 % (71/97),  $p = 0,768$ ).

Ze 41 nádorů mající cystický vzhled na CT (BIIF - IV) bylo diagnostikováno pouze 15 (36,9 %) případů, kde byla cystická změna potvrzena rovněž histologicky (10x PRK1, 1x PRK2, 1x oPRK, 3x PRK NOS). Cystická forma PRK, potvrzená také při histopatologickém vyšetření, vykazovala ještě větší průměrnou velikost – 97,1 mm, nekrotické formy PRK 80,6 mm ( $p < 0,0001$ ). Rozdíl byl ještě markantnější u typu 1, kdy průměrná velikost histologicky potvrzené cystické formy PRK1 byla dokonce 106,7 mm, solidní PRK1 pak 41,5 mm ( $p < 0,0001$ ). Ačkoliv kategorie pT1 převládala v každé skupině papilárních nádorů naší studie (PRK1 82,0 %, PRK2 70,6 %, oPRK 72,3 %, PRK NOS 64,0 %), mezi histopatologicky potvrzenými tumory s cystickou složkou bylo 60 % případů  $\geq$  pT2a a nízký histopatologický jaderný grade ISUP/WHO (G1 a 2) byl charakteristický pouze pro PRK1 – Tab. 7, 8.

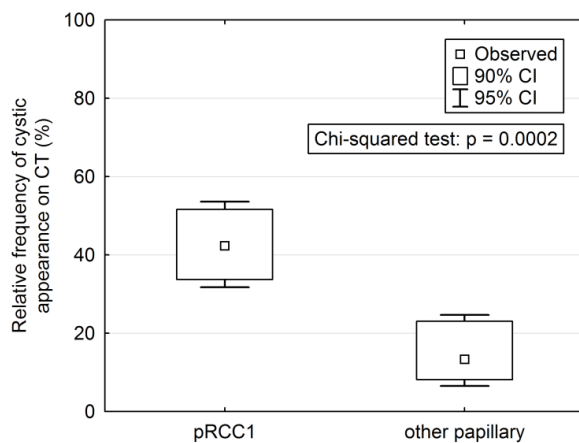
Histopatologicky byla nekróza přítomná ve 33 ze 138 (23,9 %) případů. Nekróza byla potvrzena jako statisticky významný prognostický faktor (PFS -  $p = 0,0025$ , OS –  $p=0,0284$ ) – Obr. č. 44. Byla zde nalezena jasná souvislost mezi histopatologicky potvrzeným nekrotickým PRK a cystickým vzhledem PRK popsáným na CT vyšetření ( $p = 0,0002$ ). Výskyt lymfatické invaze byl v naší studii zaznamenán pouze v jednom případě, a to u PRK2. Byly zaznamenány 2 případy šíření do perinefrického tuku (1x PRK2 a 1x oPRK), 1x invaze do ledvinné pánvičky (oPRK) a 3x invaze do renálních žil (1x oPRK, 2x PRK2). Nebyla zaznamenána žádná invaze mezi případy PRK1 ani PRK NOS. Kdybychom hodnotili zvláště cysticky vyhlížející PRK, tak ani mezi těmito případy bychom žádnou takovouto invazi neshledali.

Nenašli jsme žádnou souvislost mezi histologickým gradem ISUP/WHO a stupněm Bosniak kategorie (PRK1;  $p=0,5396$ ; ostatní typy PRK;  $p=0,5$ ). Závislost nebyla shledána ani mezi velikostí nádoru a stupněm Bosniak kategorie, a to ani u PRK1 (ANOVA  $p = 0,0752$ ) ani u ostatních PRK ( $p = 0,3203$ ). Rovněž jsme nenalezli statisticky významnou souvislost mezi velikostí nádoru a jaderným gradem tumoru (PRK1 (ANOVA) -  $p = 0,4735$ , ostatní PRK typy -  $p = 0,6576$ ).

Bylo zjištěno, že cysticky vyhlížející PRK vykazuje nižší frekvenci recidivy a metastáz (2/41, 4,9 %) než solidně vyhlížející PRK (16/97, 16,5 %), přesto cystický vzhled nebyl prokázán jako statisticky signifikantní faktor pro přežití bez progresu ani pro celkové přežití (PFS –  $p = 0,2482$ ; OS –  $p = 0,3596$ ). Nezaznamenali jsme žádný

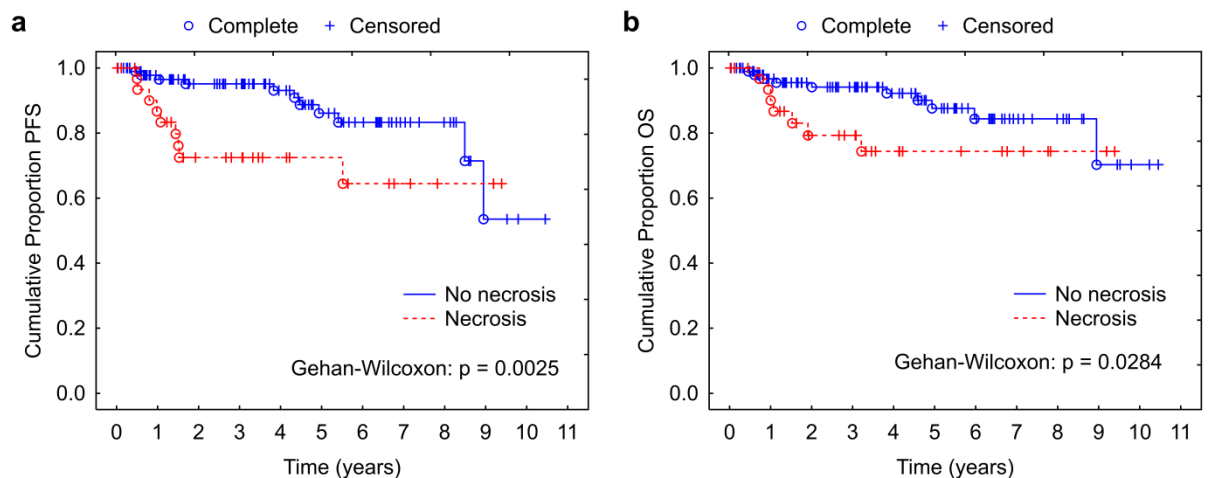
případ progresu či specifického úmrtí mezi cysticky vyhlížejícími tumory dle preoperačního CT, u kterých byl histologicky verifikovanými PRK2, oPRK, PRK NOS (průměrná doba sledování 49,4 měsíců). Všechny případy progresu u těchto skupin papilárních tumorů vykazovaly na zobrazovacích metodách solidní charakter.

Celkově byli větší velikost nádoru, jiný histologický podtyp PRK než PRK1 a nukleární grade  $\geq 3$ , asociovány s horší prognózou. Dle Kaplan-Meier analýzy bylo 3-leté přežití bez progresu u PRK1 89,2 %, u PRK2 72,7 %, u oPRK 88,1 %, u NOS PRK 79,5 % -  $p = 0,2234$  (PRK1 v porovnání se skupinou ostatních PRK -  $p = 0,0025$ ). Celkové přežití pak bylo stanoveno na 89,5 %, 73,0%, 97,6 %, 79,5 % -  $p = 0,2978$  – Obr. č. 45.



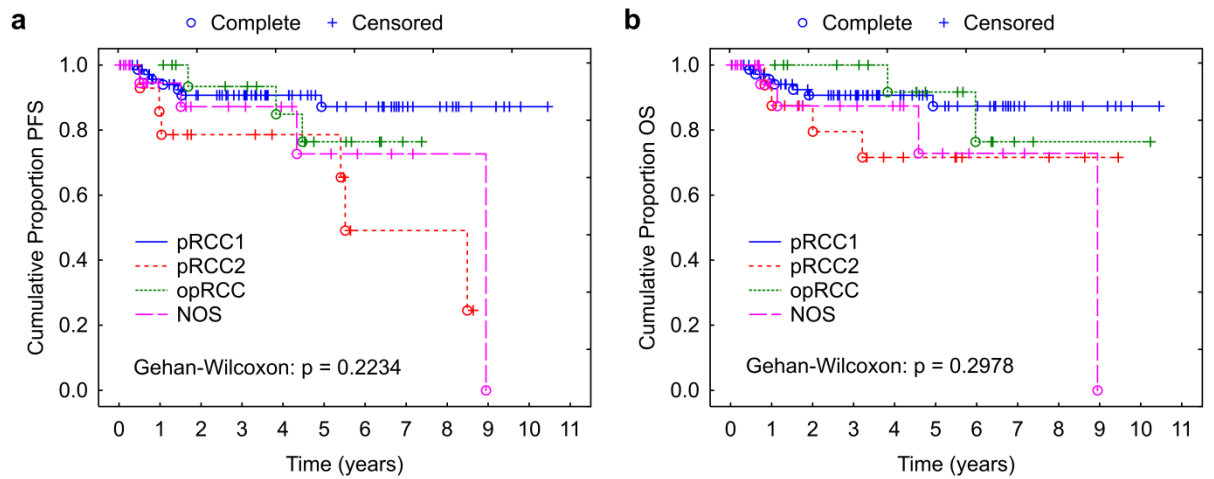
**Obr. č. 43 – Výskyt cystického vzledu na CT mezi PRK1 a skupinou ostatních PRK.**

Zdroj: Biomedicínské centrum při LF UK Plzeň



**Obr. č. 44 – Histopatologicky potvrzená nekróza jako statisticky významný prognostický faktor pro přežití bez progresu a celkové přežití - PFS ( $p=0.0025$ ) and OS ( $p=0.0284$ ).**

Zdroj: Biomedicínské centrum při LF UK Plzeň



**Obr. č. 45 – Kaplan-Meierova analýza přežití bez progresce a celkového přežití u PRK1, PRK2, oPRK a PRK NOS.**

*Zdroj: Biomedicínské centrum při LF UK Plzeň*

**Tab. č. 7 - Papilární renální karcinom s cystickým vzhledem na CT (Bosniak IIF – IV).  
Onkocytický papilární renální karcinom nevykazoval cystický vzhled na CT v žádném  
z případů, proto není v tabulce uveden.**

Parameters	pRCC1 (n=33)	pRCC2 (n=2)	NOS pRCC (n=6)
<b>Gender</b>			
Male	24 (72.7%)	2 (100%)	4 (66.7%)
Female	9 (27.3%)	0	2 (33.3%)
<b>Age</b>	61.1 (38.8-83.0)	66.4 (58.7-74.1)	68.2 (33.2-81.1)
<b>Tumour size (mm)</b>	72.0 (22-180)	67.5 (58-77)	68.4 (34-132)
<b>Bosniak category</b>			
BIIF	8 (24.2%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)
BIII	10 (30.3%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)
BIV	15 (45.5%)	0	2 (33.3%)
<b>R.E.N.A.L. score</b>			
Low complexity (sum 4 - 6)	6 (18.2%)	0	2 (33.3%)
Moderate complexity (sum 7 - 9)	16 (48.5%)	2 (100%)	1 (16.7%)
High complexity (sum 10 - 12)	11 (33.3%)	0	3 (50.0%)
<b>cT category</b>			
1a	8 (24.2%)	0	2 (33.3%)
1b	11 (33.3%)	2 (100%)	0
2a	7 (21.2%)	0	1 (16.7%)
2b	4 (12.1%)	0	1 (16.7%)
3a	3 (9.1%)	0	2 (33.3%)
<b>Type of surgery</b>			
LR	10 (30.3%)	1 (50.0%)	2 (33.3%)
OR	16 (48.5%)	1 (50.0%)	1 (16.7%)
LNE	2 (6.1%)	0	1 (16.7%)
ONE	5 (15.2%)	0	2 (33.3%)
<b>pT category</b>			
1a	10 (30.3%)	0	2 (33.3%)
1b	13 (39.4%)	2 (100.0%)	2 (33.3%)
2a	5 (15.2%)	0	1 (16.7%)
2b	5 (15.2%)	0	1 (16.7%)
3a	0	0	0
<b>Grade by ISUP/WHO</b>			
G1	12 (36.4%)	0	0
G2	14 (42.4%)	0	1 (16.7%)
G3	7 (21.2%)	2 (100.0%)	5 (83.3%)
<b>3-year PFS</b>	81.9%	100%	100%

ONE = open nephrectomy, OR = open resection, LNE = laparoscopic nephrectomy

LR = laparoscopic resection

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.



**Tab. č. 8 – Papilární renální karcinom se solidním vzhledem na CT.**

Parameters	pRCC1 (n=45)	pRCC2 (n=15)	Oncocytic pRCC (n=18)	NOS pRCC (n=19)
<b>Gender</b>				
Male	35 (77.8%)	15 (100%)	12 (66.7%)	15 (78.9%)
Female	10 (22.2%)	0	6 (33.3%)	4 (21.1%)
<b>Age</b>	61.6 (34.6-77.7)	62.6 (29.5-79.3)	67.3 (38.4-83.5)	68.8 (56.8-82.0)
<b>Tumour size (mm)</b>	41.5 (20-80)	49.1 (26-160)	45.7 (20-90)	56.9 (20-131)
<b>R.E.N.A.L. score</b>				
Low complexity (sum 4 - 6)	11 (24.4%)	6 (40.0%)	2 (11.1%)	2 (10.5%)
Moderate (sum 7 - 9)	29 (64.4%)	6 (40.0%)	9 (50.0%)	8 (42.1%)
High (sum 10 - 12)	5 (11.1%)	3 (20.0%)	7 (38.9%)	9 (47.4%)
<b>cT category</b>				
1a	24 (53.3 %)	8 (53.3%)	9 (50.0%)	5 (26.3%)
1b	16 (35.6%)	3 (20.0%)	5 (27.8%)	7 (36.8%)
2a	3 (6.8%)	0	1 (5.6%)	2 (10.5%)
2b	0	1 (6.7%)	0	0
3a	2 (4.4%)	3 (20.0%)	3 (16.7%)	5 (26.3%)
<b>Type of surgery</b>				
LR	19 (42.2%)	5 (33.3%)	1 (5.6%)	4 (21.1%)
OR	20 (44.4%)	6 (40.0%)	9 (50.0%)	7 (36.8%)
LNE	3 (6.8%)	2 (13.3%)	8 (44.4%)	2 (10.5%)
ONE	3 (6.8%)	2 (13.3%)	0	6 (31.6%)
<b>pT category</b>				
1a	28 (62.2%)	8 (53.3%)	12 (66.7%)	8 (42.1%)
1b	13 (28.9%)	2 (13.3%)	1 (5.6%)	4 (21.1%)
2a	3 (6.8%)	0	2 (11.1%)	2 (10.5%)
2b	0	2 (13.3%)	0	1 (5.3%)
3a	1 (2.2%)	2 (13.3%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)
3b	0	1 (6.7%)	1 (5.6%)	0
4	0	0	0	1 (5.3%)
<b>Grade by ISUP/WHO</b>				
G1	23 (51.1%)	0	3 (16.7%)	1 (5.3%)
G2	18 (40.0%)	2 (13.3%)	5 (27.8%)	6 (31.6%)
G3	4 (8.9%)	12 (80.0%)	10 (55.6%)	11 (57.9%)
G4	0	1 (6.7%)	0	1 (5.3%)
<b>3-year PFS</b>	92.4%	70%	88.1%	68.0%

ONE = open nephrectomy, OR = open resection, LNE = laparoscopic nephrectomy

LR = laparoscopic resection

Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.

#### 4.3.5. Diskuze

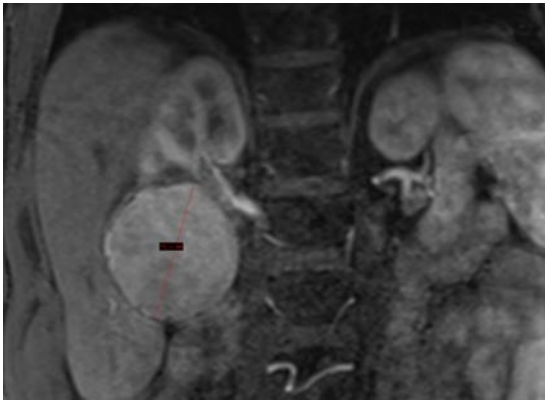
V případě papilárního renálního karcinomu se jedná skutečně o velmi heterogenní onemocnění [25,51,53,56,57]. Podle studie Egberta a kol. [89] téměř jedna třetina PRK vykazuje ve své histologii atypické rysy. Podobně v naší studii byla odlišná histologie od PRK typu 1 a 2 téměř ve 33,3 %.

Co se týká problematiky vyčlenění onkocytického PRK, tak Han a kol. [62] ve své studii také potvrdily, že onkocytický papilární renální karcinom by měl být klasifikován jako samostatný typ PRK. Předchozí studie ukazují indolentní klinické chování tohoto typu tumoru [59,61]. Podle našich údajů však může tento typ nádoru progredovat až v 11,1 % (2/18) případů. Ačkoliv Han a kol. popisuje ve své studii také u oPRK nízký jaderný grade [62], v naší studii byl přítomen grade 3 dle ISUP/WHO až v 55,6 % případů. Naopak v souladu s naší studií Üрге a kol. [59] dochází k závěru, že oPRK nevykazuje ve své histologii tak často nekrotické změny. Žádný z našich případů s histopatologicky potvrzeným oPRK totiž známky nekrózy nevykazoval.

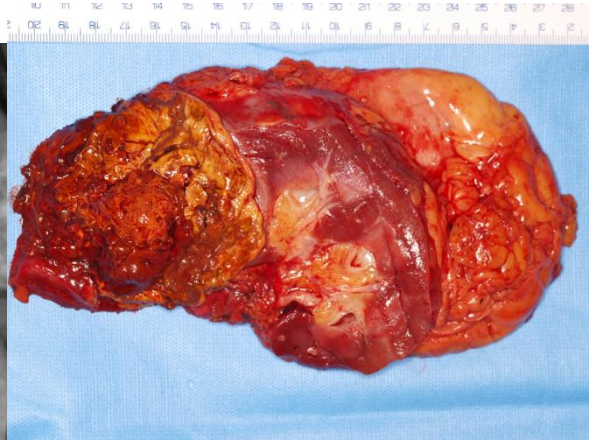
Jak již bylo řečeno, papilární renální karcinom může mít vzhled cystické masy. Ta může být způsobena také sekundárně cystickou degenerací a extenzivní nekrózou [90]. Právě nekróza solidních tumorů se může často jevit jako komplikovaná cysta Bosniak IV [47]. Cystický vzhled na CT vyšetření může PRK připomínat právě díky své charakteristické nízké denzitě [91]. Bosniakova klasifikace je sama o sobě velmi subjektivní nástroj k hodnocení a vyžaduje velkou zkušenost. Hodnocení je velmi závislé na popisovateli. Jak už sám autor klasifikace Bosniak A. Morton prohlásil [92]: „Vždy bude existovat rozdíl v interpretaci výsledků mezi uživateli a budou vždy existovat hraniční případy.“

Obecně tedy lze klasifikovat vzhled PRK pomocí zobrazovacích vyšetření jako solidní nebo cystický – Obr. č. 46 a 47. Ačkoliv cystický vzhled může vykazovat také řada jiných renálních karcinomů, unilokulární cystická léze bývá charakteristická spíše právě pro PRK. Jedná se o jednu cystickou hmotu s uzlíkem nádorové tkáně, či tumorem vyplňující část cysty – Obr. č. 47.

A)



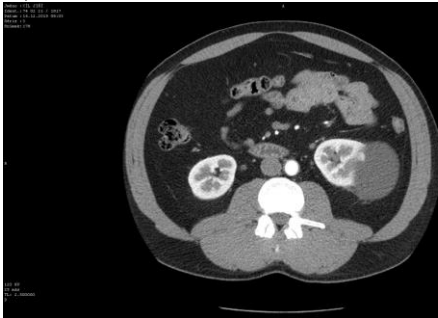
B)



Obr. č. 46 – Tumor dolního pólu pravé ledviny solidního vzhledu u 75letého pacienta. A) CT zobrazení. B) Na řezu okrové až cihlové barvy, rozbředlé konzistence. Histologicky PRK1.

Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.

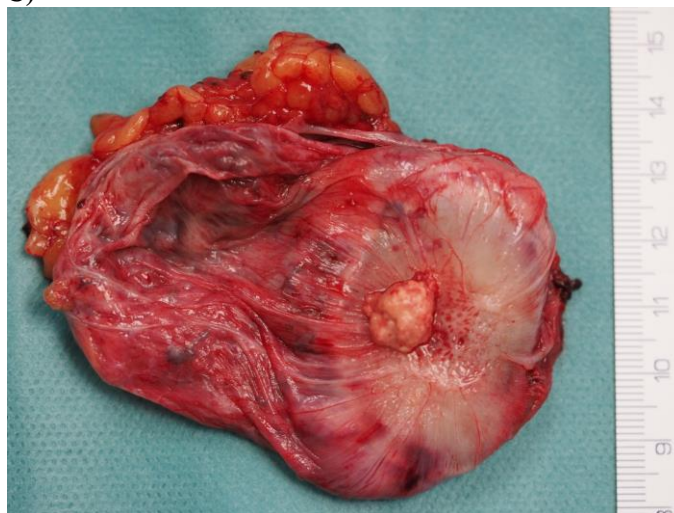
A)

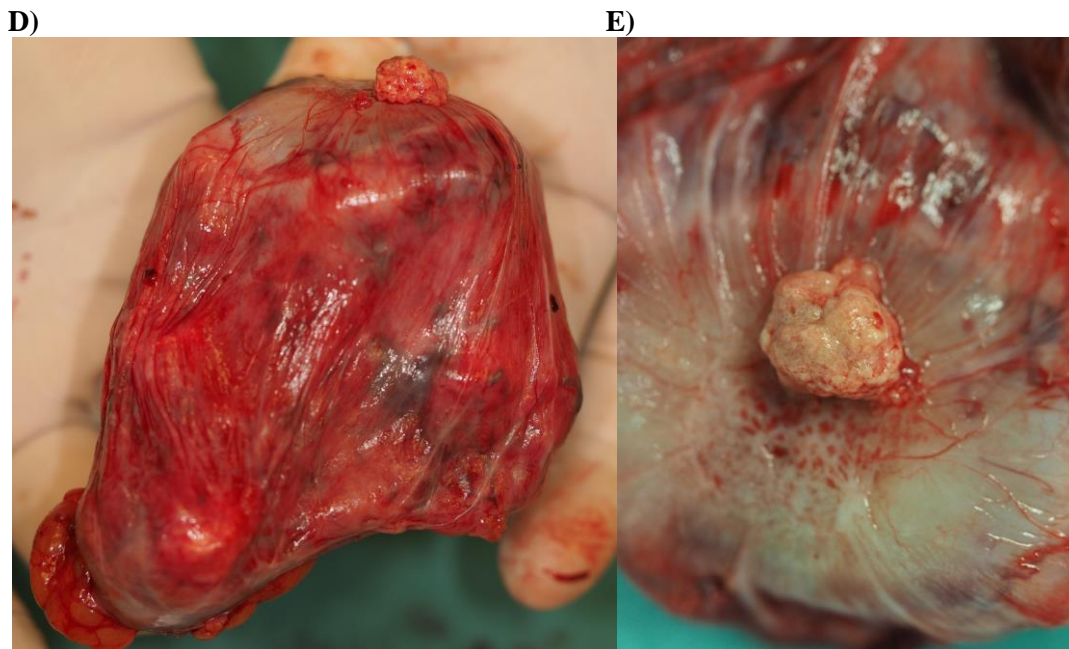


B)



C)





**Obr. č. 47 - Komplikovaná cysta při dolním pólu levé ledviny se solidními ložisky u 72letého pacienta, u kterého byl histologicky verifikován PRK1 pT1a, G2 dle ISUP/WHO. A) CT zobrazení – cysta Bosniak IIF. B) MRI zobrazení téhož – cysta Bosniak III. C-D) Stěna cysty se solidní složkou tumoru. E) Detail.**

*Zdroj: Urologická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň.*

Poté, co bylo zaznamenáno, že téměř jedna třetina PRK nevykazuje enhancement na multifázovém CT, Egbert a kol. [89] dospěli k závěru, že samotné hodnocení enhancementu je pro diferenciaci PRK od prosté cysty nedostatečné. V současné době existují možnosti vylepšení diagnostiky CT jako například CT s duální energií či perfuzní CT. CT s duální energií umožňuje lepší detekci vaskularity, což může být právě indikátorem malignity [93]. Nedávné studie navíc naznačují výhody využití MRI při diagnóze nejasných cystických lézí [89,94]. Již Bosniak a kol. tvrdili, že díky použití subtrakčních technik může MRI zjistit enhancement i u cystických lézí, kde je přítomno jen malé množství solidní tkáně [92]. Dokonce dle Sevcenca a kol. [95] se zdá, že (DWI) pomáhá rozlišovat mezi papilárními a jinými podtypy renálních karcinomů, zejména u malých lézí. Proto může MRI pomoci rozlišit PRK od komplikovaných cystických lézí a tento fakt je již běžně využíván v řadě institucí [96]. Weibel a kol. z tohoto důvodu doporučují provést MRI (jako doplněk CT) u lézí BIIF (tedy u cystických lézí, u kterých je doporučeno další sledování) [72].

Nejvíce otazníků zatím stojí nad problematikou právě těchto nejistých lézí Bosniak IIF. Léze v této kategorii, které byly původně zařazeny do kategorie III, jsou komplikované cysty, ale obecně jsou brány za méně nebezpečné než většina složitějších lézí zařazených do kategorie III. Naše klinika dává jednoznačně přednost dovyšetření

těchto nejasných cystických lézí pomocí MRI. Časový odstup od CT vyšetření je zatím volen individuálně a jedná se vždy o společný konsenzus urologa a radiologa, přičemž jsou do úvahy brány vždy pacientovy preference.

Podle Reese a kol. [97] se dokonce zdá, že prevalence papilární histologie mezi cystickými lézemi je vyšší než se očekávalo. Egbert a kol. [89] zaznamenali 10 z 55 (18 %) PRK s cystickými změnami dominantními na CT. V naší studii se jednalo o 29,7 % (41/138). Histopatologicky potvrzený cystický typ PRK je však vzácnější.

Ačkoli prognóza cystického PRK není dosud známa, většina chirurgicky řešených maligních cystických lézí má nízký stage a nízký jaderný grade [47,72,97,98]. Mezi histopatologicky potvrzenými cystickými PRK však v naší studii nízký stage nepřevládá (40,0 % případů bylo  $\leq$  pT1b) a nízký jaderný grade byl jednoznačně dominantní pouze v histologii PRK1. Nicméně všechny tyto nádory vykazovaly indolentní chování. Důvodů, proč mají cystické nádory relativně příznivou prognózu, je zřejmě hned několik. Například by se tento fakt dal vysvětlit tím, že stávající hodnocení dle TNM klasifikace může jejich biologickou agresivitu nadhodnotit [88], jelikož je podstatná část objemu těchto cystických lézí reprezentována tekutým obsahem spíše než solidními hmotami. Přestože přítomnost nekrózy je obecně považována za nepříznivý prognostický faktor, Pecková a kol. [56] potvrdili, že v případě rozsáhlé až zkapalnělé nekrózy by toto nemuselo být podmínkou, zvláště pak u podskupiny PRK1 s unilokulárními cystami naplněnými nekrotickými či hemoragickými hmotami. Takto rozsáhlá nekróza nevykazuje takový stupeň agresivity, jelikož v takové tkáni zbývá velmi málo životaschopných nádorových buněk. Také Brinker a kol. potvrzují, že prognostický význam nekrózy nebo cystických změn u nádorů ledvin není doposud zcela jasný. Na druhou stranu je třeba mít stále na paměti, že nekróza může být známkou překotně rostoucího nádoru, který podléhá nekróze pro nedostačující krevní zásobení [99].

Ačkoliv bylo vyvinuto několik klinických skórovacích předoperačních systémů, které podporují rozhodování o strategii léčby nádorů ledvin [41–49], žádný nezahrnuje vzhled nádoru na zobrazovacích metodách. Jeden z možných návrhů takovéto klasifikace je znázorněn v Tab. č. 9 – H.O.R.A nephrometric scoring system. Huber a kol. [100] jako první uvedli, že cystická morfologie na předoperačních zobrazovacích metodách může předpovědět tumor s nižším maligním potenciálem. Tento fakt by mohl umožnit volbu méně invazivních léčebných postupů u těchto vybraných pacientů. Nicméně v našem souboru byla nefron šetřící operace typická pro celou kohortu PRK

právě díky jejich typicky častému exophytickému růstu a pravidelnému kulovitému tvaru. Sekvence preference výkonu je obecně následující – laparoskopická resekce – otevřená resekce – laparoskopická nefrektomie – otevřená nefrektomie [50]. Nicméně, jak již bylo řečeno, bez ohledu na chirurgický přístup mají pacienti s cystickými tumory ledvin vynikající celkové přežití. Kromě toho v současné době neexistují publikované studie uvádějící, že chirurgická léčba cysty Bosnik III nebo IV zlepšuje kvalitu života či celkové přežití pacientů [47].

**Tab. č. 9 - H.O.R.A. nephrometric scoring system.**

	1pt	2pts	3pts
<b>(H)</b> ilus Location relative to the	Lower pole	Upper pole	Centrally
<b>(O)</b> rganization	≥ 50% exophytic	< 50% exophytic	Entirely endophytic
<b>(R)</b> adius (cm)	≤ 4	> 4 but < 7	≥ 7
<b>(A)</b> pppearance on imaging methods	Cystic	Mixed	Solid

*Zdroj: Urologická klinika FN Plzeň.*

Zároveň bychom rádi apelovali na dostatečně dlouhé sledování pacientů s PRK, jelikož v naší kohortě došlo až v 15 % případů k recidivě či progresi onemocnění za 5 let a více od výkonu. Mohlo by to být způsobeno faktem, že až 40 % případů PRK vykazuje multifokalitu [21]. Z tohoto pohledu může být riziko reziduálního satelitního nádoru zvýšeno po resekci. V našem souboru však nebyly mezi chirurgickým přístupem u těchto případů signifikantní rozdíly (10x nefrektomie, 10x resekce).

Limitací naší studie je její retrospektivní charakter a také omezená velikost vzorku pacientů, která byla dána také na vrub vysokému počtu případů, které musely být ze studie vyloučeny, a to zejména z důvodu nedostatečné kvality zobrazení (zejména chybění nativní fáze). Vzhledem k tomu, že naše studie byla retrospektivní a případy byly shromažďovány téměř 10 let, vyšetření byla provedena na různých CT snímačích, které používaly různé kolimace řezu. Kromě toho se také měnil typ a množství intravenózního kontrastního materiálu. Také je nutno zohlednit poměrně krátkou dobu sledování pacientů.

Většina dostupných publikací pracuje s daty zaznamenávající pouze procento maligních cystických lézí, ale chybí téměř vždy rozdělení dle histologického nálezu. Proto také nelze naši studii bohužel srovnat s jinými studiemi.

#### 4.3.6. Závěry studie

Souhrnem by se tedy dalo říci, že některé papilární renální karcinomy nemohou být jednoznačně rozděleny do dvou oficiálních typů, což naznačuje, že by měla být jejich klasifikace modifikována.

Tato studie je vůbec první, která hodnotí podíl cystického vzhledu PRK na zobrazovacích metodách. Cystický vzhled PRK na zobrazovacích metodách je charakteristický zejména pro PRK typ 1. Domníváme se, že je zapotřebí vyvinout předoperační skórovací systém, který by zohlednil také vzhled tumoru (cystický/solidní) na předoperačním vyšetření. Cystický vzhled PRK na CT vyšetření může mít určitou pozitivní prediktivní prognostickou hodnotu.

Předoperační CT vyšetření může v některých případech podcenit onkologický potenciál cysty Bosniak IIF. Proto je třeba důkladně tyto léze zhodnotit, aby se zabránilo chybné interpretaci. Z těchto důvodů si myslíme, že je vhodné v nejasných případech (zejména v případech cyst BIIF), provést vyšetření magnetickou rezonancí, která má jasný klinický dopad na další strategii u těchto pacientů.

## 5. Závěrem

Papilární renální karcinom představuje velmi heterogenní skupinu nádorů lišících se klinicky, histologicky, geneticky, imunohistochemicky a také prognosticky. Klasické striktní dělení pouze na papilární renální karcinom typu 1 a typu 2 je pro běžnou klinickou praxi nedostačující, což naznačuje, že by měla být jejich klasifikace modifikována.

Nejvíce homogenní skupinu představuje papilární renální karcinom typu 1. Jeho typickými znaky jsou kulovitý tvar, exofytický růst, nízký histologický grade a velmi dobrá prognóza, kdy metastazující onemocnění je spíše vzácností. Většina PRK1 může být řešena záchovnými výkony (resekcí ledviny) s výbornými prognostickými výsledky. Jeho typické klinické a radiologické vlastnosti, které jsou předurčeny jeho charakteristickou mikrostrukturou, mohou být vysvětleny pomocí základních fyzikálních a chemických zákonů.

Pro papilární renální karcinom typu 1 je také charakteristický cystický vzhled na zobrazovacích vyšetřeních, a to daleko častěji ve srovnání s ostatními papilárními typy renálních karcinomů. Díky svému často jasně kulovitému, pravidelnému tvaru a typicky hypodenzním vlastnostem, může často připomínat (zejména na CT zobrazení) komplikovanou cystu Bosniak III nebo IV, ale také cystu doporučenou ke sledování (cystu Bosniak IIF). Cystický vzhled může být způsoben také sekundárně cystickou degenerací a extenzivní nekrózou. Právě nekróza solidních tumorů se může často jevit jako komplikovaná cysta. Bosniakova klasifikace je sama o sobě velmi subjektivní nástroj k hodnocení a vyžaduje velkou zkušenost. Hodnocení je velmi závislé na popisovateli. V současné době existují možnosti vylepšení diagnostiky CT jako například CT s duální energií či perfuzní CT. CT s duální energií umožňuje lepší detekci vaskularity, což může být právě indikátorem malignity. Nedávné studie navíc naznačují výhody využití MRI při diagnóze nejasných cystických lézí. Pro běžnou praxi proto jednoznačně doporučujeme v průběhu sledování cystické léze BIIF (určené prvotně dle CT vyšetření), doplnit také vyšetření magnetickou rezonancí právě pro možnost verifikace papilárního renálního karcinomu.

Jelikož se zdá, že cystická morfolgie na zobrazovacích metodách může předpovědět indolentní chování papilárního renálního karcinomu, domníváme se, že je zapotřebí vyvinout předoperační skórovací systém, který by zohlednil také vzhled tumoru



(cystický/solidní) na předoperačním vyšetření. Tento fakt by mohl umožnit volbu méně invazivních léčebných postupů u těchto vybraných pacientů.

Dle našich závěrů je velikost nádoru, solidní vzhled na zobrazovacích metodách, jiný histologický podtyp PRK než PRK1 a nukleární grade  $\geq 3$ , významně asociovány s horší prognózou. Rozsáhlá, až zkapalnělá nekróza by nemusela být nutně považována za nepříznivý prognostický faktor, zvláště u podskupiny PRK1 s unilokulárními cystami naplněnými nekrotickými či hemoragickými hmotami. Takto rozsáhlá nekróza nevykazuje takový stupeň agresivity, jelikož v takové tkáni zbývá velmi málo životaschopných nádorových buněk.

Naše závěry bude do budoucna nutné ověřit na bázi větších multicentrických studií. Rádi bychom v naší práci pokračovali a zpracovali větší soubor pacientů s papilárním renálním karcinomem zaměřený zejména na prognózu pacientů po chirurgickém řešení, a to po rozdělení do přesných subtypů (tzn. zohlednění nejen PRK typu 1 a typu 2, blíže nespecifikovaných forem PRK NOS, ale také se zaměřením na onkocytický papilární renální karcinom jako na samostatnou jednotku). Výtěžnost těchto multicentrických studií je nenahraditelnou součástí každého výzkumu a jsme rádi, že naše pracoviště se touto spoluprací s ostatními centry ve výzkumu papilárního renálního karcinomu zabývá.

## 7. Literatura

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–E386.
- 2 Moch H, Humphrey PH, Ulbright TM, Reuter VE (Eds): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and male Genital Organs (4th edition). IARC 2016;356pp.
- 3 Epidemiology of Malignant tumors in the Czech republic (2015). Publishing Official Portal of the Czech National Cancer Control Programme. <http://www.svod.cz/?sec=aktuality&lang=en>. Accessed 8 March 2016
- 4 Peng Li et al.: Regional Geographic Variations in Kidney Cancer Incidence Rates in European Countries. *European Urology* 2015;1134–1141.
- 5 Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114:101–108.
- 6 Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al.: The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:615–621.
- 7 Axelson O: Cancer risks from exposure to radon in homes. *Environ Health Perspect* 1995;103:37–43.
- 8 Chow W-H, Devesa SS: Contemporary Renal Cell Cancer Epidemiology. *Cancer J Sudbury Mass* 2008;14:288–301.
- 9 Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, et al.: Occupational Trichloroethylene Exposure and Renal Carcinoma Risk: Evidence of Genetic Susceptibility by Reductive Metabolism Gene Variants. *Cancer Res* 2010;70:6527–6536.
- 10 Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al.: Fat, Protein, and Meat Consumption and Renal Cell Cancer Risk: A Pooled Analysis of 13 Prospective Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100:1695–1706.
- 11 Neumann Hph, Bender Bu, Berger Dp, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, Et Al.: Prevalence, Morphology And Biology Of Renal Cell Carcinoma In Von Hippel-Lindau Disease Compared To Sporadic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* 160:1248–1254.
- 12 Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS: The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277–285.
- 13 Delahunt et al.: A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol* 2013;Mar: 37(3):311-322.
- 14 Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al.: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;67:913–924.

- 15 Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al.: Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183(4):1309-15.
- 16 Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA: Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38:2469–2480.
- 17 Hora M, Hes O, Reischig T, Üрге T, Klečka J, Ferda J, et al.: Tumours in End-Stage Kidney. *Transplant Proc* 2015;40:3354–3358.
- 18 Woldu S, Weinberg A, RoyChoudhury A, Chase H, Kalloo S, McKiernan J, et al.: Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2127–2132.
- 19 Delahunt B, Eble JN, McCredie MRE, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM: Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: Comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2016;32:590–595.
- 20 Klatte T, Pantuck AJ, Said JW, Seligson DB, Rao NP, LaRochelle JC, et al.: Cytogenetic and Molecular Tumor Profiling for Type 1 and Type 2 Papillary Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:1162.
- 21 Méjean A, Hopirtean V, Bazin Jp, Larousserie F, Benoit H, Chrétien Y, et al.: Prognostic Factors for the Survival of Patients with Papillary Renal Cell Carcinoma: Meaning of Histological Typing and Multifocality. *J Urol* 170:764–767.
- 22 Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, et al.: Chromosomal Imbalances in Papillary Renal Cell Carcinoma. *Am J Pathol.* 1998 Nov;153(5):1467-73.
- 23 Kim SH, Yang H-K, Moon KC, Lee E-S: Localized non-conventional renal cell carcinoma: Prediction of clinical outcome according to histology. *Int J Urol* 2014;21:359–364.
- 24 Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al.: Survival Analysis of 130 Patients with Papillary Renal Cell Carcinoma: Prognostic Utility of Type 1 and Type 2 Subclassification. *Urology* 2016;69:230–235.
- 25 Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, et al.: Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:135–145.
- 26 Antonelli A, Tardanico R, Balzarini P, Arrighi N, Perucchini L, Zanotelli T, et al.: Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010 Jun;199(2):128-33
- 27 Yu W, Zhang W, Jiang Y, Wang Y, Li Y, Wang J, et al.: Clinicopathological, genetic, ultrastructural characterizations and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: New diagnostic and prognostic information. *Acta Histochem* 2013;115:452–459.

- 28 Sanders ME, Mick R, Tomaszewski JE, Barr FG: Unique Patterns of Allelic Imbalance Distinguish Type 1 from Type 2 Sporadic Papillary Renal Cell Carcinoma. *Am J Pathol* 2002;161:997–1005.
- 29 Sweeney P, El-Naggar AK, Lin S-H, Pisters LL: Biological Significance of C-met Over Expression in Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):51-5.
- 30 Yang XJ, Tan M-H, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, et al.: A Molecular Classification of Papillary Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:5628.
- 31 Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN, et al.: Fuhrman Grading is not Appropriate for Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:957–960.
- 32 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;34:1233–1240.
- 33 Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al.: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–1489.
- 34 Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, Lopez-Beltran A: Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System: Clinical Implications of the 4th Edition of the WHO Classification and Beyond. *Eur Urol* 2016;70:120–123.
- 35 Hora M, Üрге T, Trávníček I, Ferda J, Chudáček Z, Vaněček 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.
- 36 Hora M, Hes O, Üрге T, Eret V, Klečka J, Michal M: A distinctive translocation carcinoma of the kidney [“rosette-like forming,” t(6;11), HMB45-positive renal tumor]. *Int Urol Nephrol* 2009;41:553–557.
- 37 Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al.: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735–740.
- 38 Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P: Partial Nephrectomy vs. Radical Nephrectomy in Patients With Small Renal Tumors: Is There a Difference in Mortality and Cardiovascular Outcomes? *J Urol* 2009;181:55–62.
- 39 Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al.: Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):520-529.
- 40 Macek P, Stevens M, Novak K, Pesl M, Tomas H: Nefrometricka skore první a druhé generace pro predikci peri- a pooperačních výsledku resekci ledvin. *Czech Urol* 2017;21:154–160.

- 41 Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, et al.: Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786–793.
- 42 Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin H-Y, Ercole CE, Sexton WJ, et al.: Zonal NePhRO Scoring System: A Superior Renal Tumor Complexity Classification Model. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Feb;12(1):e13-8.
- 43 Kutikov A, Uzzo RG: The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. *J Urol* 2015;182:844–853.
- 44 Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC: Diameter-Axial-Polar Nephrometry: Integration and Optimization of R.E.N.A.L. and Centrality Index Scoring Systems. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):384-90.
- 45 Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS: Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. *J Urol*. 2010 May;183(5):1708-13.
- 46 Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Corradi RB, et al.: An Arterial Based Complexity (Abc) Scoring System To Assess The Morbidity Profile Of Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2016;69:72–79.
- 47 Smith AD, Allen BC, Sanyal R, Carson JD, Zhang H, Williams JH, et al.: Outcomes and Complications Related to the Management of Bosniak Cystic Renal Lesions. *Am J Roentgenol* 2015;204:W550–W556.
- 48 Tannus M, Goldman SM, Andreoni C.: Practical and intuitive surgical approach renal ranking to predict outcomes in the management of renal tumors: a novel score tool. *J Endourol* 2014 Apr;28(4):487-92.
- 49 Tobert CM, Shoemaker A, Kahnoski RJ, Lane BR: Critical appraisal of first-generation renal tumor complexity scoring systems: Creation of a second-generation model of tumor complexity. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):167.e1-6.
- 50 Hora M, Eret V, Trávníček I, Procházková K, Pitra T, Dolejšová O, et al.: Surgical treatment of kidney tumors – contemporary trends in clinical practice. *Cent Eur J Urol* 2016;69:341–346.
- 51 Procházková K., Staehler M., Trávníček I. et al.: Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of its Surgical Treatment. *Urol Inter* 2017,98,2,148-155.
- 52 Delahunt B, Eble JN: Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 1997;10:537–544.
- 53 Hes O, Brunelli M, Hora M, Michal M: A novel oncocytoïd papillary renal cell carcinoma, type 2, with aberrant cytogenetic abnormalities: oncocytoïc papillary renal cell carcinoma? *Pathology*. 2013 Jun;45(4):441.

- 54 Hes O, Brunelli M, Michal M, Cossu Rocca P, Hora M, Chilosi M, et al.: Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2006 Jun;10(3):133-9.
- 55 Kuroda N, Kanomata N, Yamaguchi T, Imamura Y, Ohe C, Sakaida N, et al.: Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 2011;44:111–115.
- 56 Peckova K, Martinek P, Pivovarcikova K, Vanecek T, Alaghebandan R, Prochazkova K, et al.: Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2017 Feb;26:23-30.
- 57 Pivovarcikova K, Peckova K, Martinek P, Montiel DP, Kalusova K, Pitra T, et al.: “Mucin”-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases. *Virchows Arch* 2016;469:71–80.
- 58 Lefèvre M, Couturier J, Sibony M, Bazille C, Boyer K, Callard P, Vieillefond A, Allory Y.: Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1576-81.
- 59 Üрге T, Hes O, Ferda J, Chudáček Z, Eret V, Michal M, et al.: Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis. *World J Urol* 2010;28:513–517.
- 60 Srigley JR, Delahunt B: Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23.
- 61 Xia Q-Y, Rao Q, Shen Q, Shi S-S, Li L, Liu B, et al.: Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1392–1399.
- 62 Han G, Yu W, Chu J, Liu Y, Jiang Y, Li Y, et al.: Oncocytic papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological and genetic analysis and indolent clinical course in 14 cases. *Pathol - Res Pract* 2017;213:1–6.
- 63 Argani P, Netto J. George, Parwani V. Anil: Papillary Renal Cell Carcinoma With Low-grade Spindle Cell Foci: A Mimic of Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32(9):1353-1359.
- 64 Cantley R, Gattuso P, Cimbalk D: Solid Variant of Papillary Renal Cell Carcinoma With Spindle Cell and Tubular Components. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1210–1214.
- 65 Val-Bernal JF, Gómez-Román JJ, Vallina T, Villoria F, Mayorga M, García-Arranz P.: Papillary (chromophil) renal cell carcinoma with mucinous secretion. *Pathol Res Pr* 1999;195(1):11-7.

- 66 Hora M, Hes O, Boudova L, Chudacek Z, Ouda Z, Michal M, et al.: Papilarni renalni karcinom. *Czech Urol* 2002;6:26–31.
- 67 Hora M, Hes O, Klecka J, Boudová L, Chudáček Z, Kreuzberg B, et al.: Rupture of papillary renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:481–484.
- 68 Brierley D. James, Gospodarowicz K. Mary, Wittekind Christian: *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. ISBN: 978-1-119-26357-9 272 pages, December 2016, Wiley-Blackwell.
- 69 Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655–664.
- 70 Prochazkova K, Eret V, Stransky P, Urge T, Pitra T, Hosek P, et al.: Otevrena Resekce Papilarniho Renalního Karcinomu Kategorie cT2a. *Czech Urol* 2016;20:192–194.
- 71 Bard RH, Lord B, Fromowitz F: Papillary adenocarcinoma of kidney. II. Radiographic and biologic characteristics. *Urology*. *Urology* 1982;19:16–20.
- 72 Weibl P, Hora M, Kollarik B, Shariat S, Klatte T: Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. *World J Urol* 2015;33:295–300.
- 73 Remzi M, Özsoy M, Klingler H-C, Susani M, Waldert M, Seitz C, et al.: Are Small Renal Tumors Harmless? Analysis of Histopathological Features According to Tumors 4 Cm or Less in Diameter. *J Urol* 2016;176:896–899.
- 74 Tsui K-H, Shvarts O, Smith Rb, Figlin R, De Kernion Jb, Beldegrun A: Renal Cell Carcinoma: Prognostic Significance Of Incidentally Detected Tumors. *J Urol*. 2000 Feb;163(2):426-30.
- 75 Patard J-J, 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;23:2763–2771.
- 76 Dong D, Ji Z, Li H, Yan W, Zhang Y.: Laparoscopic Nephron Sparing Surgery Assisted with Laparoscopic Ultrasonography on Centrally Located Renal Tumor - Single Center Experience. *Urol Int* 2016;97(2):195-9.
- 77 Bahouth Z1, Halachmi S, Masarwa I, Avitan O, Nativ O.: Nephron Sparing Surgery for Renal Mass: Is There Any Difference between Oncocytoma and Malignant Lesions. *Urol Int* 2017;98:134-137.
- 78 Yamanaka K, Miyake H, Hara I, Inoue T-A, Hanioka K, Fujisawa M: Papillary renal cell carcinoma: A clinicopathological study of 35 cases. *Int J Urol* 2006;13:1049–1052.
- 79 Warren KS, McFerlane J.: The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005;95(7):939-942.

- 80 Bielsa O, Lloreta J, Gelabert-Mas A.: Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. *Br J Urol* 1998;82:16-20.
- 81 Wilson TE, Doelle EA, Cohan RH, Wojno K, Korobkin M.: Cystic renal masses: a re-evaluation of the usefulness of the Bosniak classification system. *Invest Radiol* 1996;3: 564-70.
- 82 Koga S, Nishikido M, Inuzuka S, Sakamoto I, Hayashi T, Hayashi K, et al.: An evaluation of Bosniak's radiological classification of cystic renal masses. *BJU Int* 2000;86:607–609.
- 83 Hindman NM, Hecht EM, Bosniak MA: Follow-up for Bosniak Category 2F Cystic Renal Lesions. *Radiology* 2014;272:757–766.
- 84 O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, Stifelma MD, Taneja SS.: Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *The Journal of urology* 2009;182(3):1091-5.
- 85 Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA, McGovern F, Hahn P, Jhaveri K, et al.: Incidence of Malignancy in Complex Cystic Renal Masses (Bosniak Category III): Should Imaging-Guided Biopsy Precede Surgery? *Am J Roentgenol* 2003;180:755–758.
- 86 Göya C, Hamidi C, Bozkurt Y, Yavuz A, Kuday S, Gümüş H, et al.: The Role of Apparent Diffusion Coefficient Quantification in Differentiating Benign and Malignant Renal Masses by 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Balk Med J* 2015;32:273–278.
- 87 Chang EH, Chong WK, Kasoji SK, Dayton PA, Rathmell WK: Management of Indeterminate Cystic Kidney Lesions: Review of Contrast-enhanced Ultrasound as a Diagnostic Tool. *Urology*. 2016 Jan;87:1-10.
- 88 Donin NM, Mohan S, Pham H, Chandarana H, Doshi A, Deng F-M, et al.: Clinicopathologic Outcomes of Cystic Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Feb;13(1):67-70.
- 89 Egbert ND, Caoili EM, Cohan RH, Davenport MS, Francis IR, Kunju LP, et al.: Differentiation of Papillary Renal Cell Carcinoma Subtypes on CT and MRI. *Am J Roentgenol* 2013;201:347–355.
- 90 Vikram R, Ng CS, Tamboli P, Tannir NM, Jonasch E, Matin SF, et al.: Papillary Renal Cell Carcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation and Spectrum of Disease. *RadioGraphics* 2009;29:741–754.
- 91 Oh TH, Seo IY: The role of Bosniak classification in malignant tumor diagnosis: A single institution experience. *Investig Clin Urol* 2016;57:100–105.
- 92 Bosniak MA: The Bosniak Renal Cyst Classification: 25 Years Later. *Radiology* 2012;262:781–785.
- 93 Mileto A, Marin D, Alfaro-Cordoba M, Ramirez-Giraldo JC, Eusemann CD, Scribano E, et al.: Iodine Quantification to Distinguish Clear Cell from Papillary



Renal Cell Carcinoma at Dual-Energy Multidetector CT: A Multireader Diagnostic Performance Study. *Radiology* 2014;273:813–820.

- 94 Mirka H, Korcakova E, Kastner J, Hora M, Hes O, Hosek P, et al.: Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors. *Anticancer Res* 2015;35:2351–2357.
- 95 Sevcenco S, Heinz-Peer G, Ponhold L, Javor D, Kuehhas FE, Klingler HC, et al.: Utility and limitations of 3-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of renal tumors. *Eur J Radiol* 2015;83:909–913.
- 96 Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Hørlyck A, Osther PJS: Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta Radiol* 2015;57:1409–1417.
- 97 Reese AC, Johnson PT, Gorin MA, Pierorazio PM, Allaf ME, Fishman EK, et al.: Pathological characteristics and radiographic correlates of complex renal cysts. *Urol Oncol* 2014;32:1010–1016.
- 98 Han HH, Choi KH, Oh YT, Yang SC, Han WK: Differential Diagnosis of Complex Renal Cysts Based on Lesion Size along with the Bosniak Renal Cyst Classification. *Yonsei Med J* 2012;53:729–733.
- 99 Brinker DA, Amin MB, de Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI.: Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. *Am J Surg Pathol* 2000;24(7):988-95.
- 100 Huber J, Winkler A, Jakobi H, Bruckner T, Roth W, Hallscheidt P, et al.: Preoperative decision making for renal cell carcinoma: Cystic morphology in cross-sectional imaging might predict lower malignant potential. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):37.

## Seznam tabulek

Tab. č. 1 – Recentní WHO klasifikace tumorů ledvin [2] .....	17
Tab. č. 2 - Histologický přehled a počet chirurgicky léčených tumorů ledvin mezi lety 1/2002 – 3/2017 (Urologická klinika FN Plzeň). .....	26
Tab. č. 3 - R.E.N.A.L. nephrometric scoring system [43]. .....	27
Tab. č. 4 - Charakteristiky pacientů s histologicky verifikovaným PRK1 [51]. .....	41
Tab. č. 5 - Charakteristiky pacientů s histologicky verifikovaným PRK1 [51]. .....	42
Tab. č. 6 - Odlišné vlastnosti mezi podtypy papilárních renálních karcinomů. Patrná statisticky signifikantní diference mezi PRK1 a ostatními papilárními typy – ve výskytu kulovitého pravidelného tvaru, v exofytickém růstu, ve výskytu nižšího nukleárního gradu a zejména v prognóze operovaných pacientů. ....	43
Tab. č. 7 - Papilární renální karcinom s cystickým vzhledem na CT (Bosniak IIF – IV). Onkocytický papilární renální karcinom nevykazoval cystický vzhled na CT v žádném z případů, proto není v tabulce uveden. ....	64
Tab. č. 8 – Papilární renální karcinom se solidním vzhledem na CT. ....	65
Tab. č. 9 - H.O.R.A. nephrometric scoring system. ....	70

## Seznam obrázků

Obr. č. 1 - Incidence nádoru ledviny celosvětově [3].	13
Obr. č. 2 - Incidence nádoru ledviny v Evropě [3].	13
Obr. č. 3 - Incidence tumoru ledviny v České republice [3].	14
Obr. č. 4 – Rostoucí incidence a mírně klesající mortalita tumoru ledviny v České republice [3].	14
Obr. č. 5 - Významný posun k nižšímu stadiu v čase [3].	15
Obr. č. 6 - Počet nádorů ledvin řešených chirurgicky na Urologické klinice FN Plzeň 1991 - 2017.	16
Obr. č. 7 - Počet hospitalizovaných na Urologické klinice FN Plzeň 1999 - 2016.	16
Obr. č. 8 - Dobře diferencovaný světlobuněčný renální karcinom extenzivně pseudofyticky změněný pT1a pNx pMx pR0 grade 2 ISUP/WHO – A) Makrosnímek preparátu; patrná nepříliš obvyklá cystická formace tumoru. B) Peroperační USG s viditelnou septací nádoru.	18
Obr. č. 9 - Další obraz tentokrát špatně diferencovaného světlobuněčného renálního karcinomu pT3a pN0 cM0 G4 ISUP/WHO. Stav po otevřené nefrektomii s adrenalektomií a lymfadenektomií. Patrný perirenální hematoma.	19
Obr. č. 10 - Centrálně uložený tumor o velikosti 22 mm, T1a G2 dle ISUP/WHO, R.E.N.A.L. skóre 10x. CT zobrazení. Histologicky světlobuněčný renální karcinom.	19
Obr. č. 11 - Otevřená nefrektomie vlevo včetně lymfadenektomie a adrenalektomie u 52letého pacienta, preparát 1,8 kg, histologicky světlobuněčný renální karcinom pT3a pN0 cM0, grade 3 ISUP/WHO.	19
Obr. č. 12 - Typický makroskopický obraz chromofobocelulárního renálního karcinomu s patrnou pigmentací, cT1b cN0 cM0.	21
Obr. č. 13 - A) Chromofobocelulární renální karcinom (pT1b) u 45letého muže. Stav po laparoskopické nefrektomii vlevo. B) Detail téhož nálezu.	22
Obr. č. 14 - Chromofobocelulární karcinom v terénu ESKD (End-Stage Kidney Disease) s mnohočetnými papilárními adenomy (do 15 mm) u 63letého pacienta. Provedena laparoskopická nefrektomie.	22
Obr. č. 15 - Laparoskopická resekce intrarenálně uloženého tumoru u 66leté ženy. Histologicky světlobuněčný papilární renální karcinom pT1a cN0 cM0 pR0, grade 2 ISUP/WHO. A) Klampování renální arterie. B) Laparoskopická resekce nádoru nůžkami. C) Peroperační ultrasonograf. D) Makrosnímek preparátu.	25
Obr. č. 16 - Přehled operačních řešení tumoru ledviny od roku 2002 – 2017 (Urologická klinika FN Plzeň).	28
Obr. č. 17 - A) Posun k nižšímu klinickému stadiu tumoru ledvin v čase. B) Procento nefron šetřících operací u cT1a kategorie (velikost tumoru do 4 cm) v porovnání ke všem ostatním kategoriím (Urologická klinika FN Plzeň) – [50].	29
Obr. č. 18 - V letošním roce 2017 opět zaznamenáváme na Urologické klinice FN Plzeň mírný nárůst průměrné velikosti operovaných tumorů.	29
Obr. č. 19 - Volba operačního přístupu je vždy přísně individuální. Vždy, pokud je možno, je snaha o resekční výkon, a to i za cenu otevřeného výkonu. Na obrázku	

lumbotomický přístup s nasazným rozvěračem. Operační pole po vypreparování ledviny s nádorem před resekcí výkonem. ....	30
Obr. č. 20 - Onkocytický papilární renální karcinom u 83letého pacienta – A) CT zobrazení – na koronárním řezu patrný suspektní duplexní tumor levé ledviny. B) Biopsie pod CT. C) Stav po otevřené resekcii vlevo, snímek preparátu onkocytického PRK. Druhá zmíněná léze představovala prostou cystu. ....	32
Obr. č. 21 - Onkocytický papilární renální karcinom. A) CT axiální řez. B) Snímek diskovaného nefixovaného preparátu.....	32
Obr. č. 22 - Makrosnímek atypického papilárního karcinomu nemající vlastnosti PRK typu 1, ani typu 2. Preparát fixovaný ve formalínu. Označen jako papilární renální karcinom typu NOS (not otherwise specified; blíže nespecifikovaný). ....	34
Obr. č. 23 - TNM klasifikace nádorů ledvin 2017 (10. revize) [68].....	37
Obr. č. 24 - WHO/ISUP klasifikace jaderného gradu platná pro světlobuněčný renální karcinom a papilární renální karcinom [2]. ....	37
Obr. č. 25 - A) Vztah mezi věkem a cT kategorií tumoru. B) Korelace mezi datem operace a pT kategorií tumoru. C) Celkové přežití v asociaci s cT kategorií. D) Celkové přežití v asociaci s pT kategorií tumoru [51]......	40
Obr. č. 26 - Papilární renální karcinom typu 2 levé ledviny pT2a G1. A) CT zobrazení - sagitální řez. B) Koronární řez – patrný nepravidelný tvar léze. C) Otevřená translumbální resekcí nádoru. D) Makroskopický snímek preparátu [70].....	43
Obr. č. 27 - Typický sférický tvar a exofytický růst PRK1 dolního pólu levé ledviny (CT vyšetření). Nádor nalezen u 63leté morbidně obézní ženy (BMI 41,0). ....	44
Obr. č. 28 - Papilární renální karcinom typu 1, typicky kulovitý, exofyticky rostoucí. Zde dorsálně na pravé ledvině, velikost 4 cm. A) CT zobrazení. B) Snímek z laparoskopické resekcí tumoru. Ledvina již uvolněna, na konvexitě ledviny patrný tumor. C) Preparát.....	44
Obr. č. 29 - 55letá žena sledovaná pro tumor v horním pólu pravé ledviny. Jedná se o typický obraz PRK1 na CT vyšetření, je patrné minimální zvýšení kontrastu po podání kontrastní látky. A) CT – transverzální řez. B) CT - sagitální řez.....	45
Obr. č. 30 – Typický okrové zbarvení PRK typu 1. ....	45
Obr. č. 31 - Tumor dolního pólu pravé ledviny u 75letého pacienta. Provedena retroperitoneoskopická nefrektomie. A) CT zobrazení. B) 3D CT zobrazení. C) Na řezu má PRK1 vzhled „mletého masa“. Obvykle má tmavě okrovou barvu, případně s nádechem hnědé nebo cihlově červené barvy.....	46
Obr. č. 32 – Objemný PRK1 může být velmi nekrotický, tumorózní hmoty až jakoby „vyhřezávají“ [51,66].....	46
Obr. č. 33 - Jednotlivé papilární struktury jsou odděleny od sebe navzájem, bez buněčné adheze. ....	47
Obr. č. 34 - Srovnání struktury papilárního renálního karcinomu se strukturou typickou pro ostatní renální tumory. A) PRK – papily poseté jednou vrstvou buněk (viz detail), mezi papilami tekutá složka tumoru. B) Ostatní renální tumory - mezi epitelem uspořádaného do skupin je přítomné stroma. ....	47

Obr. č. 35 - A) Schéma struktury PRK1 – dlouhé papilární struktury bez vzájemného propojení obsahují jemné mikropapiláry (1), malé buňky uspořádané v jedné vrstvě na bazální membráně papily (2), pseudokapsula (3), tekutý obsah (4); B) Histotopogram PRK1 – fyziologický renální parenchym (1), fibrózní kapsula (2), buňky papilárního renálního karcinomu (3); H&E, zvětšeno 10x - [51].	48
Obr. č. 36 – A), B) PRK1 – pěnové buňky (1), hemoragie (2), krystaly cholesterolu (3); H & E.	48
Obr. č. 37 - Velký PRK1 (144 mm v nejširším rozměru) u 81letého muže. A) Na CT hodnoceno jako cysta Bosniak III/IV, B) Nefixovaný preprát z nefrektomie – po vyprázdnění hemoragického obsahu jsou patrné nekrotické změny na stěně tumoru. ...	49
Obr. č. 38 - Papilární renální karcinom typu 1, který se projevil spontánní rupturou. Na CT snímku patrné hemoretroperitoneum vlevo.	49
Obr. č. 39 - Cysta Bosniak IIF, arteriální fáze CT vyšetření – koronární řez. Pravidelná léze obsahující velmi tenká septa.	53
Obr. č. 40 - Cysta Bosniak III – a) Arteriální fáze na CT, b) Venózní fáze na CT. Patrná ztlustělá nepravidelně se sytící stěna se septy.	54
Obr. č. 41 - Cysta Bosniak IV, CT vyšetření – koronární řez. Patrná jasně maligní léze s četnými septy a enhancující měkkotkáňovou komponentou.	55
Obr. č. 42 – 72letý pacient dlouhodobě sledován pro cystu v pars intermedialis levé ledviny. A) Dle CT cysta Bosniak IIF. B) Dle MRI cysta Bosniak III. Histologicky verifikován PRK1.	56
Obr. č. 43 – Výskyt cystistického vzledu na CT mezi PRK1 a skupinou ostatních PRK.	62
Obr. č. 44 – Histopatologicky potvrzená nekróza jako statisticky významný prognostický faktor pro přežití bez progresu a celkové přežití - PFS (p=0.0025) and OS (p=0.0284).	62
Obr. č. 45 – Kaplan-Meierova analýza přežití bez progresu a celkového přežití u PRK1, PRK2, oPRK a PRK NOS.	63
Obr. č. 46 – Tumor dolního pólu pravé ledviny solidního vzhledu u 75letého pacienta. A) CT zobrazení. B) Na řezu okrové až cihlové barvy, rozbředlé konzistence. Histologicky PRK1.	67
Obr. č. 47 - Komplikovaná cysta při dolním pólu levé ledviny se solidními ložisky u 72letého pacienta, u kterého byl histologicky verifikován PRK1 pT1a, G2 dle ISUP/WHO. A) CT zobrazení – cysta Bosniak IIF. B) MRI zobrazení téhož – cysta Bosniak III. C-D) Stěna cysty se solidní složkou tumoru. E) Detail.	68

## Seznam publikací doktoranda jako autora/spoluautora – dle data vydání:

Králičková Anna, Eberlová Lada, Kalusová Kristýna, Gregor Tomáš, Kochová Petra, Liška Václav, Králičková Milena, Tonar Zbyněk. **Quantification of liver microcirculation using X-ray microtomography of vascular corrosion casts.** *Key Engineering Materials*,592-593,January 2014,505-508

Hora Milan, Ůrge Tomáš, Kalusová Kristýna, Michal Michal, Chudáček Zdeněk, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Novelizovaná klasifikace nádorů ledvin 2013 (International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia).** *Česká urologie* 2014,18,1,9-20

Hora Milan, Trávníček Ivan, Kalusová Kristýna, Hes Ondřej, Pizinger Karel, Fikrle Tomáš, Říčař Jan, Kazakov Dmitry, Kacerovská Denisa, Michal Michal. **Penis šetřící metody léčby nižších T kategorií karcinomu penisu.** *Česká urologie* 2014,18,3,199-207

Hora Milan, Ůrge Tomáš, Stránský Petr, Trávníček Ivan, Pitra Tomáš, Kalusová Kristýna, Dolejšová Olga, Petersson Fredrik, Krčma Michal, Chlosta Piotr. **Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy - own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy.** *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 2014,9,4,596-602

Pecková Květoslava, Vaněček Tomáš, Martínek Petr, Spagnolo Dominic, Kuroda Naoto, Brunelli Matteo, Vranic Semir, Djuricic Slavisa, Rotterova Pavla, Daum Ondřej, Kokošková Bohuslava, Veselá Pavla, Pivovarčíková Kristýna, Bauleth Kevin, Dubová Magdaléna, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Michal Michal, Hes Ondřej. **Aggressive and nonaggressive translocation t(6;11) renal cell carcinoma: comparative study of 6 cases and review of the literature.** *Annals of Diagnostic Pathology* 2014,18,6,351-357. IF 2014 - 1.112

Kalusová Kristýna, Trávníček Ivan, Eberlová Lada, Pivovarčíková Kristýna, Hes Ondřej, Eret Viktor, Pitra Tomáš, Hora Milan. **Komplikace po lokální aplikaci cizorodého materiálu do podkoží penisu.** *Česká urologie* 2015,19,1,64-68

Hayes Malcolm, Pecková Květoslava, Martínek Petr, Hora Milan, Kalusová Kristýna, Straka Lubomir, Daum Ondřej, Kokošková Bohuslava, Rotterová Pavla, Pivovarčíková Kristýna, Branžovský Jindřich, Dubová Magdaléna, Veselá Pavla, Michal Michal, Hes Ondřej. **Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma.** *Virchows Archiv* 2015,466,3,313-322. IF 2015 – 2.613

Hora Milan, Eret Viktor, Stránský Petr, Ůrge Tomáš, Pitra Tomáš, Kalusová Kristýna, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Laparoskopická resekce tumorů ledviny.** *Česká urologie* 2015,19,2,103-105

Pecková Květoslava, Martínek Petr, Sperga Maris, Montiel Delia Perez, Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Pivovarčíková Kristýna, Rychlý Boris, Vranić Semir, Davidson Whitney, Vodička Josef, Dubová Magdaléna, Michal Michal, Hes Ondřej. **Mucinous spindle and tubular renal cell carcinoma: analysis of chromosomal aberration pattern of low-grade, high-grade, and overlapping morphologic variant with papillary renal cell carcinoma.** *Annals of Diagnostic Pathology* 2015,19,4,226-231. IF 2015 – 1.022

Pecková Květoslava, Martínek Petr, Ohe Chisato, Kuroda Naoto, Bulimbasic Stela, Mundo Enric Condom, Montiel Delia Perez, Lopez Jose I., Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Kokošková Bohuslava, Dubová Magdaléna, Pivovarčíková Kristýna, Bauleth Pele Kevin D'almeida, Grossmann Petr, Hora Milan, Kalusová Kristýna, Davidson Whitney, Slouka David, Šulc Miroslav, Buzrla Petr, Mírka Hynek, Michal Michal, Hes Ondřej. **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.** *Annals of Diagnostic Pathology* 2015,19,4,261-268. IF 2015 – 1.022

Trávníček Ivan, Branžovský Jindřich, Kalusová Kristýna, Hes Ondřej, Holubec Luboš, Bauleth Pele Kevin D'almeida, Ůrge Tomáš, Hora Milan. **Tissue Biomarkers in Predicting Response to Sunitinib Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma.** *Anticancer Research* 2015,35,10,5661-5666. IF 2015 – 1.895

Hora Milan, Eret Viktor, Stránský Petr, Trávníček Ivan, Dolejšová Olga, Kalusová Kristýna, Pitra Tomáš, Chudáček Zdeněk, Hes Ondřej. **Fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP) s laparoskopickou divertikulektomií (LD) močového měchýře.** *Česká urologie* 2015,19,3,185-187

Hora Milan, Stránský Petr, Eret Viktor, Kalusová Kristýna, Pitra Tomáš, Hes Ondřej. **Laparoskopická resekcce leiomyomu trigona močového měchýře.** *Česká urologie* 2015,19,4,253-255

Eberlová Lada, Liška Václav, Mírka Hynek, Gregor Tomáš, Tonar Zbyněk, Pálek Richard, Skála Martin, Brůha Jan, Vyčítal Ondřej, Kalusová Kristýna, Haviar Stanislav, Králíčková Milena, Lametschwandtner Alois. **Porcine Liver Vascular Bed in Biodur E20 Corrosion Casts.** *Folia Morphologica* 2016,75,2,154-161. IF 2016 – 0.469

Hes Ondřej, Mundo Enric Condom, Pecková Květoslava, Lopez Jose I., Martínek Petr, Vaněček Tomáš, Falconieri Giovanni, Agaimy Abbas, Davidson Whitney, Petersson Fredrik, Bulimbasic Stela, Damjanov Ivan, Jimeno Mireya, Ulamec Monika, Podhola Miroslav, Sperga Maris, Foix Maria Pane, Shelekhova Ksenya, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Rotterová Pavla, Daum Ondřej, Pivovarčíková Kristýna, Michal Michal. **Biphasic Squamoid Alveolar Renal Cell**

***Carcinoma A Distinctive Subtype of Papillary Renal Cell Carcinoma?*** *American Journal of Surgical Pathology* 2016,40,5,664-675. IF 2016/17 – 5.363

Skenderi Faruk, Ulamec Monika, Vranic Semir, Bilalovic Nurija, Pecková Květoslava, Rotterová Pavla, Kokošková Bohuslava, Trpkov Kiril, Veselá Pavla, Hora Milan, Kalusová Kristýna, Sperga Maris, Montiel Delia Perez, Cabrero Isabel Alvarado, Bulimbasic Stela, Branžovský Jindřich, Michal Michal, Hes Ondřej. ***Cystic renal oncocytoma and tubulocystic renal cell carcinoma: morphologic and immunohistochemical comparative study.*** *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2016,24,2,112-119. IF 2015 – 1.553

Pivovarčíková Kristýna, Pecková Květoslava, Martínek Petr, Montiel Delia Perez, Kalusová Kristýna, Pitra Tomáš, Hora Milan, Skenderi Faruk, Ulamec Monika, Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Ondič Ondrej, Dubová Magdaléna, Čuřík Romuald, Dunatov Ana, Svoboda Tomáš, Michal Michal, Hes Ondřej. ***"Mucin"-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases.*** *Virchows Archiv* 2016,469,1,71-80. IF 2016/17 – 2.848

Ulamec Monika, Skenderi Faruk, Zhou Ming, Krušlin Božo, Martínek Petr, Grossmann Petr, Pecková Květoslava, Alvarado-Cabrero Isabel, Kalusová Kristýna, Kokošková Bohuslava, Rotterová Pavla, Hora Milan, Daum Ondřej, Dubová Magdaléna, Bauleth Pele Kevin D'almeida, Slouka David, Sperga Maris, Davidson Whitney, Rychlý Boris, Perez Montiel Delia, Michal Michal, Hes Ondřej. ***Molecular genetic alterations in renal cell carcinomas with tubulocystic pattern: tubulocystic renal cell carcinoma, tubulocystic renal cell carcinoma with heterogenous component and familial leiomyomatosis-associated renal cell carcinoma. Clinicopathologic and molecular genetic analysis of 15 cases.*** *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2016,24,7,521-530. IF 2015 – 1.553

Foix Maria Pané, Dunatov Ana, Martínek Petr, Mundó Enric Condom, Suster Saul, Sperga Maris, Lopez Jose I., Ulamec Monika, Bulimbasic Stela, Montiel Delia Perez, Alaghebandan Reza, Pecková Květoslava, Pivovarčíková Kristýna, Daum Ondřej, Rotterová Pavla, Skenderi Faruk, Procházková Kristýna, Dušek Martin, Hora Milan, Michal Michal, Hes Ondřej. ***Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant.*** *Virchows Archiv* 2016,469,6,669-678. IF 2016/17 – 2.848

Hora Milan, Eret Viktor, Trávníček Ivan, Procházková Kristýna, Pitra Tomáš, Dolejšová Olga, Hes Ondřej, Petersson Frederic. ***Surgical treatment of kidney tumors - contemporary trends in clinical practice.*** *Central European Journal of Urology* 2016,69,4,341-346

Hora Milan, Procházková Kristýna, Šobrová Alžběta, Eret Viktor, Dolejšová Olga, Stránský Petr. ***Laparoskopická nefropexe.*** *Česká urologie* 2016,20,3,189-191



Procházková Kristýna, Hora Milan, Eret Viktor, Stránský Petr, Ůrge Tomáš, Pitra Tomáš, Hošek Petr, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Otevřená resekce papilárního renálního karcinomu kategorie cT2a - video.** Česká urologie 2016,20,3,192-194

Pitra Tomáš, Pivovarčíková Kristýna, Trávníček Ivan, Procházková Kristýna, Hes Ondřej, Mírka Hynek, Tupý Radek, Hora Milan. **Cystické tumory ledvin.** Česká urologie 2016,20,3,204-213

Hora Milan, Stránský Petr, Eret Viktor, Procházková Kristýna, Pitra Tomáš, Kouba Jiří, Dolejšová Olga. **Laparoskopická reimplantace ureteru – video.** Česká urologie 2016,20,2,97-99

Pecková Květoslava, Martínek Petr, Pivovarčíková Kristýna, Vaněček Tomáš, Alaghebandan Reza, Procházková Kristýna, Perez Montiel Delia, Hora Milan, Skenderi Faruk, Ulamec Monika, Rotterová Pavla, Daum Ondřej, Ferda Jiří, Davidson Whitney, Ondič Ondřej, Dubová Magdaléna, Michal Michal, Hes Ondřej. **Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases.** Annals of Diagnostic Pathology,26,February 2017,23-30. IF 2016/17 – 1.734

Hora Milan, Eret Viktor, Drápelová Blanka, Stránský Petr, Pitra Tomáš, Procházková Kristýna, Ferda Jiří, Hes Ondřej. **Retroperitoneoskopická resekce tumoru ledviny – video.** Česká urologie 2017,21,1,13-15

Vaněček Tomáš, Pivovarčíková Kristýna, Pitra Tomáš, Pecková Květoslava, Rotterová Pavla, Daum Ondřej, Davidson Whitney, Perez Montiel Delia, Kalusová Kristýna, Hora Milan, Ondič Ondřej, Dubová Magdaléna, Michal Michal, Hes Ondřej. **Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29.** Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology 2017,25,2,117-121. IF 2015 – 1.553

Procházková Kristýna, Staehler Michael, Trávníček Ivan, Pitra Tomáš, Eret Viktor, Ůrge Tomáš, Eberlová Lada, Roušarová Milena, Hošek Petr, Chudáček Zdeněk, Ferda Jiří, Hes Ondřej, Hora Milan. **Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment.** Urologia Internationalis 2017,98,2,148-155. IF 2016/17 – 1.611

May Matthias, Surcel Cristian, Capitanio Umberto, Dell'Oglioc Paolo, Klatte Tobias, Shariat Shahrokh, Ecke Thorsten, Wolff Ingmar, Verghe Daniel, Wagener Nina, Huck Nina, Pahernik Sascha, Zastrow Stefan, Wirth Manfred, Borgmann Hendrik, Haferkamp Axel, Musquera Mireia, Krabbe Laura M., Herrmann Edwin, Scavuzzo Anna, Mirvald Cristian, Hutterer Georg, Zigeuner Richard, Stief Christian G., Waidelich Raphaela, Cindolo Luca, Kalusová Kristýna, Brookman-May Sabine D. **Prognostic and discriminative power of the 7th TNM classification for patients with surgically treated papillary renal cell carcinoma: results of a multi-institutional**

**validation study (CORONA subtype project).** *Scandinavian Journal of Urology* 2017,51,4,269-276. IF 2016/17 – 1.513

Borgmann Hendrik, Musquera Mireia, Haferkamp Axel, Vilaseca A, Klatte Tobias, Shariat Shahrokh, Scavuzzo Anna, Jimenez Rios MA, Wolff Ingmar, Capitanio Umberto, Dell'Oglioc Paolo, Krabbe Laura M., Herrmann Edwin, Ecke Thorsten, Vergho Daniel, Huck Nina, Wagener Nina, Pahernik Sascha, Zastrow Stefan, Wirth Manfred, Surcel Cristian, Mirvald Cristian, Prochazkova Kristýna, Hutterer Georg, Zigeuner Richard, Cindolo Luca, Hora Milan, Stief Christian G., May Matthias, Brookman-May Sabine D. **Prognostic significance of Fuhrman grade and age for cancer-specific and overall survival in patients with papillary renal cell carcinoma: results of an international multi-institutional study on 2189 patients.** *World J Urol.* December 2017, Volume 35, Issue 12, pp 1891–1897. IF 2016/17 – 2.743.

Rotterova P, Martinek P, Alaghebandan R, Prochazkova K, Damjanov I, Rogala J, Suster S, Perez-Montiel D, Alvarado-Cabrero I, Sperga M, Svajdler M, Michalova K, Pivovarcikova K, Daum O, Hora M, Dusek M, Ondic O, Stehlikova A, Michal M, Hes O. **High-grade renal cell carcinoma with emperipolesis: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular-genetic analysis of 14 cases.** *Histol Histopathol.* 2017 Sep 1:11925. doi: 10.14670/HH-11-925. [Epub ahead of print]. IF 2016/2017 - 2.025.