

I. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

1. Μορφολογική Ταξινόμηση των Νεφροκυτταρικών Νεοπλασμάτων του Νεφρού των Ενηλίκων.

Αδ. Ζήζη-Σερμπετζόγλου

Παθολογοανατομικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) αποτελεί το 2% - 3% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στον ανθρώπινο οργανισμό και εξακολουθεί να είναι κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Είναι γνωστό ότι το NKK δεν θεωρείται πλέον ότι αποτελεί ένα μοναδικό όγκο, αλλά μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με διαφορές σε ιστοπαθολογικό, μοριακό και γονιδιακό επίπεδο. Το πυρηνικό grade, το στάδιο της νόσου και οι ιστολογικοί υπότυποι είναι οι πιο σπουδαίοι προγνωστικοί παράγοντες. Στην πρώτη διεθνή συνάντηση που έγινε υπό την αιγίδα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας με αντικείμενο τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού έγινε αποδεκτό ότι τα κοκκιοκυτταρικά και σαρκωματοειδή καρκινώματα του νεφρού δεν είναι πλέον ξεχωριστές οντότητες. Βρέθηκε ότι το κοκκιοκυτταρικό – ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα δεν αποτελεί εύρημα ενός μόνο τύπου NKK, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλά νεοπλάσματα όπως στο συμβατικό NKK, στο ογκοκύττωμα, στο θήλωμα και στο χρωμόφοβο καρκίνωμα. Σε αυτό το άρθρο περιγράφονται τα μορφολογικά και ανοσοιστοχημικά χαρακτηριστικά των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων και συζητείται η διαφορική διάγνωση αυτών.

Λέξεις ευρετηρίου: Επιθηλιακά νεοπλάσματα νεφρού, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ταξινόμηση, ανοσοιστοχημεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) αποτελεί το 2% - 3% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων στον ανθρώπινο οργανισμό και εξακολουθεί να είναι κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Απαντάται σε όλες τις ηλικίες και κυρίως την 6η – 7η δεκαετία της ζωής. Η σχέση ανδρών – γυναικών είναι 2:1, ενώ δεν υπάρχει σημαντική διαφορά προσβολής μεταξύ δεξιού και αριστερού νεφρού. [1,2]

Βλαπτικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του NKK είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία (δείκτης σωματικής μάζας >29) [3] και επίκτητες ή συγγενείς πολυκυστικές ασθένειες. [4] Η κλασική τριάδα πόνος – αιματουρία – ψηλαφητή μάζα, ανευρίσκεται μόνο στο 10% των ασθενών, ενώ συχνότερα εμφανίζεται πόνος (41%), αιματουρία (38%) και ψηλαφητή μάζα (24%). Πυρετός παρουσιάζεται στο 20% - 30% των ασθενών και είναι το μοναδικό σύμπτωμα στο 2%. [5] Αναιμία ανευρίσκεται στο 20% - 40% των ασθενών, ενώ δεν είναι σπάνια η μη μεταστατική

ηπατική δυσλειτουργία και η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Επίσης ελάχιστοι όγκοι συνοδεύονται από παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως αυτός του νεφρού που μερικές φορές αποτελούν και την αρχική εκδήλωση της νόσου. [6] Τέτοιου είδους συμπτώματα μπορεί να προκαλέσουν «οι μικροί σε μέγεθος όγκοι», οι οποίοι ανακαλύπτονται τυχαίως στην CT, στη MRI ή στο υπερηχογράφημα. Οι όγκοι αυτοί συχνά είναι οι καλύτεροι υποψήφιοι για μη χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές, (όπως η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες και η καταστροφή με κρυοπηξία).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Ιστολογικός βαθμός κακοηθείας

Ένας από τους κυριότερους προγνωστικούς παράγοντες είναι το πυρηνικό grade (nuclear grade). Υπάρχουν πολλά συστήματα αξιολόγησης του βαθμού της ιστολογικής κακοηθείας στο NKK που αναφέρονται στο πυρηνικό grade, αλλά δεν υπάρχει ομοφωνία ποιο είναι το πιο χρήσιμο και το

καθένα από αυτά εμφανίζεται να έχει ουσιαστικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. [7,8]

Το σύστημα με την ευρύτερη αποδοχή είναι το σύστημα κατά Fuhrman et al (1982) (πίνακας 1)

Βαθμός	Μέγεθος πυρήνα	Μορφολογία πυρήνα	Πυρήνια
1	10µm	Στρογγυλός και ομοιόμορφος	Απόντα ή πολύ μικρά
2	15µm	Ανώμαλος	Παρόντα
3	20µm	Εμφανώς ανώμαλος	Μεγάλα
4	20+µm	Bizarre ή πολύλοβος	Μεγάλα

Το σύστημα αυτό παρουσιάζει αρκετά προβλήματα αναπαραγωγιμότητας, τα σημαντικότερα των οποίων εστιάζονται στην αδυναμία αναγνώρισης των πυρήνων και στην εκτίμηση του μεγέθους των. Σε όγκους σταδίου T1 το πυρηνικό grade είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης με ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης 91%, 83%, 60% και 0% για τους βαθμούς διαφοροποίησης 1, 2, 3, 4 αντίστοιχα.

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του ΝΚΚ είναι καθοριστικής σημασίας, λόγω του ότι εκτός από την πρόγνωση καθορίζεται και η αντιμετώπιση της νόσου. Τα συστήματα σταδιοποίησης που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι το σύστημα του Robson και το σύστημα της UICC/AJCC/TNM 1997 (πίνακας 2). [9]

Robson: 1969	UICC/AJCC/TNM: 1992	UICC/AJCC/TNM: 1997
1. Ενδονεφρικό	pT1 Ενδονεφ. διαμ. <2,5εκ	pT1 Ενδονεφ. διαμ <7εκ
2. Διήθ. περινεφ. ιστών	pT2 Ενδονεφ. διαμ >2,5εκ	pT2 Ενδονεφ. διαμ. >7εκ
3. Όγκος στη ΝΦ ΚΚΦ ή στους επιχώριους λεμφαδένες	pT3a Διήθ. περινεφ. ιστών, όχι περιτονία Gerota	pT3a Διήθ. περινεφ. ιστών όχι περιτονία Gerota
4. Διήθ. γειτονικών οργάν. μετάσταση	pT3b Όγκος στη ΝΦ ή ΚΚΦ	pT3b Όγκος στη ΝΦ ή ΚΚΦ κάτω από διαφρ.
		pT3c Όγκος στη ΝΦ ή ΚΚΦ πάνω από διαφρ.
	pT4 Όγκος πέρα από Gerota	pT4 Όγκος πέρα από περι- τονία Gerota

ΝΦ: Νεφρική φλέβα

ΚΚΦ: Κάτω κοίλη φλέβα

Αν και το σύστημα Robson φαίνεται να προβλέπει τις διαφορές επιβίωσης ανάλογα με το στάδιο η αξία του περιορίζεται αφού κατατάσσει στο ίδιο στάδιο την επέκταση του όγκου στα αγγεία και την λεμφαδενική συμμετοχή καταστάσεις όμως που έχουν τελείως διαφορετική πρόγνωση. [10] Έτσι προτιμάται από πολλούς η ταξινόμηση TNM που καθορίζει ακριβέστερα την ανατομική επέκτασή της νόσου. Η επικρατούσα TNM του 1997 αναθεωρήθηκε και τη διαδέχθηκε η κατάταξη της WHO κατά TNM του 2002 (πίνακας 3). [11]

pT1: Ενδονεφρικός διαμ. ≤ 7εκ.
pT1a: Ενδονεφρικός διαμ ≤ 4εκ.
pT1b: Ενδονεφρικός διαμ >4 εκ και ≤ 7εκ.
pT2: Ενδονεφρικός διαμ >7εκ
pT3: Επέκταση του όγκου στις μεγάλες φλέβες, διήθηση επινεφριδίου ή περινεφρικών ιστών όχι περιτονία Gerota
pT3a: Διήθηση επινεφριδίου, περινεφρικού ή περιπνευλικού λίπους όχι περιτονία Gerota
pT3b: Μακροσκοπικά διήθηση της ΝΦ ή ΚΚΦ κάτω από το διάφραγμα
pT3c: Μακροσκοπικά διήθηση της ΚΚΦ πάνω από το διάφραγμα
pT4: Διήθηση των ιστών πέραν της περιτονίας Gerota

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Είναι γνωστό ότι το νεφροκυτταρικό νεόπλασμα δεν αποτελεί πλέον ένα μοναδικό όγκο, αλλά μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων με διαφορές σε ιστοπαθολογικό, μοριακό και γονιδιακό επίπεδο. Πρώτος ο Thoenes και συν. (1985) περιέγραψε ένα νέο τύπο ΝΚΚ το κυριότερο μορφολογικό χαρακτηριστικό του οποίου ήταν τα χρωμόφοβα κύτταρα. Αργότερα μια ερευνητική ομάδα επί του νεφροκυτταρικού καρκινώματος πρότεινε μια νέα ταξινόμηση (UICC/AJCC 1997, (πίνακας 4), η οποία αποτέλεσε την βάση της τελευταίας ταξινόμησης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO 2004) (πίνακας 5). [11]

Πίνακας 4. UICC/AJCC 1997		Πίνακας 5. WHO 2004	
Κακοήθεια	Καλοήθεια	Κακοήθεια	Καλοήθεια
Συμβατικό (διαυγοκυτ) ΝΚΚ		Συμβατικό(διαυγοκυτ).ΝΚΚ (6 0%-80%)	
Θηλώδες καρκίνωμα	Θηλώδες αδένωμα	Θηλώδες ΝΚΚ (10% -18%)	Θηλώδες αδένωμα
		Πολύχρωρο κυστικό ΝΚΚ	
Χρωμόφοβο καρκίνωμα	Ογκοκύττωμα	Χρωμόφοβο ΝΚΚ (2%-6%)	Ογκοκύττωμα
Καρκίνωμα αθροιστικών σωληναρίων		Καρκίνωμα αθροιστικών σωληναρίων (<1%)	
	Μετανεφρικό αδένωμα	Μυελοειδές καρκίνωμα	Μετανεφρικό αδένωμα
	Μετανεφρικό αδενοίνωμα	Βλεννώδεις-σωληνώδεις και ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα (<1%)	
Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, αταξινόμητο		Αταξινόμητα νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (<1%)	

Η σημαντικότερη αλλαγή στην ταξινόμηση αυτή είναι η κατάργηση του κοκκιοκυτταρικού και σαρκωματώδους νεφροκυτταρικού καρκινώματος. Βρέθηκε ότι το κοκκιοκυτταρικό – ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα δεν αποτελεί εύρημα ενός ΝΚΚ, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλά νεοπλασμάτα όπως στο συμβατικό ΝΚΚ, στο ογκοκύττωμα, στο θήλωμα και στο χρωμόφοβο καρκίνωμα.

Α. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΔΙΑΥΓΕΣ – ΑΡΑΙΟΧΡΩΜΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

1. Συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΣΔΝΚΚ)

Το Συμβατικό ΝΚΚ αντιπροσωπεύει το 60 - 70% των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού. Προσβάλλει άτομα όλων των ηλικιών συμπεριλαμβανομένων και παιδιών, αλλά κυρίως παρατηρείται σε ηλικίες άνω των 40 ετών. Στο 90% των περιπτώσεων στο ΣΔΝΚΚ παρατηρούνται κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως η μερική ή πλήρης εξάλειψη του βραχέως σκέλους του χρωμοσώματος 3/3p με σημείο ρήξης πολύ κοντά στο γονίδιο του von Hippel – Lindau (VHL). [10,12] Μακροσκοπικά ο όγκος είναι μονήρης και η διάμετρος του μπορεί να είναι μεγαλύτερη των 7 εκ. Η επιφάνεια διατομής του έχει χρυσοκίτρινη χροιά λόγω της παρουσίας λίπους στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων.

Μικροσκοπικά το πρότυπο ανάπτυξης του νεοπλασμάτος είναι σωληνώδες, θηλώδες, κυψελιδωτό, συμπαγές και σαρκωματώδες. Το κύριο γνώρισμα όλων των προτύπων είναι η

παρουσία στο υπόστρωμα του όγκου λεπτοτοιχωματικών αγγείων. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι πολυγωνικά, κυβικά με διαυγές κυτταρόπλασμα και ευδιάκριτα κυτταροπλασματικά όρια. Τα διαυγή κύτταρα είναι πλούσια σε γλυκογόνο και λιπίδια. [10]

Ανοσοφαινότυπος
LMWCK+, CK8+, CK19 +, CD10+, EMA+, Vimentin +
HMWCKς (CK5/6, 34BE2, CK903) -, P63 - . [13]

Πρόγνωση
Το πυρηνικό grade, μετά το stage είναι ο σπουδαιότερος προγνωστικός παράγων στο ΣΔΝΚΚ. Τα καρκινώματα βαθμού 1 αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από διαυγή κύτταρα. Επίσης υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των grade 1,2,3,4. [8]

2. Χρωμόφοβο ΝΚΚ

Το Χρωμόφοβο ΝΚΚ (ΧρΝΚΚ) πρωτοπεριγράφηκε από τους Thoenes και συν. το 1985 και αποτελεί το 5% όλων των επιθηλιακών όγκων του νεφρού. [14] Προέρχεται από τα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού. Οι γενετικές μεταβολές που παρατηρούνται είναι απώλειες των χρωμοσωμάτων Y, 1,2,6,10,13,17 και 21. [15] Μακροσκοπικά είναι ένας καλά περιγεγραμμένος όγκος, το μέγεθος του οποίου μπορεί να φθάσει και τα 23 εκ. Η επιφάνεια διατομής του έχει χροιά χαλκόχρωμη και όψη συμπαγή. Το 15% των όγκων παρουσιάζει κεντρική ίνωση.

Μικροσκοπικά το πρότυπο ανάπτυξης του νεοπλασματος είναι κυρίως συμπαγές, δοκιδώδες ή σωληνώδες. Το ΧρΝΚΚ χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων πολυγωνικών κυττάρων με αραιοχρωματικό – χρωμόφοβο κυτταρόπλασμα, στο οποίο αναγνωρίζονται λεπτοφυή ινίδια ή μικροκύστεις. Αυτά αναμιγνύονται με μικρότερα κύτταρα τα οποία έχουν ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. [16] Η παρουσία περιπυρηνικής άλω στα κύτταρα του όγκου και η θετική αντίδρασή τους στην ιστοχημική χρώση Hale's colloidal iron αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο υπέρ του ΧρΝΚΚ. [17]

Ανοσοφαινότυπος

Pan-cytokeratin +, EMA+ (διάχυτο), λεκτίνες+, CK7 +, CD117 +, E-cadherin+ Paralbumin + RCCαντ -/+, CD10 -, Vimentine -, AMACR-, CK20- . [13]

Πρόγνωση

Τα περισσότερα ΧρΝΚΚ είναι σταδίου T1-T2NOMO(80%) και έχουν καλή πρόγνωση (5ετής επιβίωση 78% - 92%), 10% του όγκου επεκτείνεται εκτός της κάψας, και ένα 3% διηθεί αγγεία (T3b). [18]

3. Διαγοκυτταρική ποικιλία Θηλώδες ΝΚΚ

Τα διαυγή κύτταρα αποτελούν εστιακό εύρημα στο ΘΝΚΚ και μόνο στις συμπαγές περιοχές, έχουν δε παρόμοιο ανοσοφαινότυπο με αυτό του ΘΝΚΚ.

4. Επιθηλιοειδής τύπος Αγγειολιπώματος

Σπανιότατα έχει παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά με το ΣΔΝΚΚ. Η προσφορά της ανοσοιστοχημείας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πολύτιμη. [11]

5. Καρκίνωμα σχετιζόμενο με οικογενή διαμετάθεση/ TFE3 γονίδιο.

Το καρκίνωμα το σχετιζόμενο με οικογενή διαμετάθεση/ TFE3 γονίδιο αναφέρεται σε λίγες περιπτώσεις σε ενήλικες . Μικροσκοπικά ομοιάζει με το θηλώδες ΝΚΚ.[11]

Ανοσοφαινότυπος

Το κύριο ανοσοιστοχημικό χαρακτηριστικό αυτών των νεοπλασμάτων είναι η πυρηνική ανοσοχρώση για την TFE3 protein. Επίσης το 50% αυτών εκφράζουν επιθηλιακούς δείκτες όπως EMA και Cytokeratin.

B. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΘΗΛΩΔΕΣ Ή ΣΩΛΗΝΟΔΟΘΗΛΩΔΕΣ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ

1. Θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΘΝΚΚ)

Είναι ο δεύτερος πιο συχνός υπότυπος νεφροκυτταρικού καρκινώματος και παρουσιάζει ιδιαίτερες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις, οι οποίες το διαχωρίζουν από τα υπόλοιπα ΝΚΚ, όπως τρισωμία ή τετρασωμία 7, τρισωμία 17 ,απώλεια του χρωμοσώματος Y και απώλεια ετεροζυγωτίας του 9p13 .[11] Εμφανίζεται σε άνδρες ηλικίας 52-66 ετών και ενώ η αναλογία ανδρών/ γυναικών είναι 1,8/1 έως 3,8/1.

Μακροσκοπικά πρόκειται για σαφώς αφοριζόμενο όγκο, ο οποίος εντοπίζεται στο νεφρικό παρέγχυμα (φλοιός –μυελός 70% των περιπτώσεων) και περιβάλλεται από παχιά ινώδη ψευδοκάψα (2/3 των περιπτώσεων). Το μέγεθος του όγκου κυμαίνεται από 1,0 – 18εκ .

Μικροσκοπικά το νεόπλασμα έχει θηλώδες ή σωληνοθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης (>75%) . Οι θηλώδεις σχηματισμοί έχουν ευκρινείς αγγειοσυνδετικούς άξονες με συχνή παρουσία εντός αυτών ικανού αριθμού μακροφάγων και κρυστάλλων χοληστερίνης .

Πρόσφατα έχουν περιγραφεί δύο υπότυποι του ΘΝΚΚ:

Τύπος 1, οι θηλές επενδύονται από ένα ή δύο στοίχους μικρών επιθηλιακών κυττάρων, χαμηλού πυρηνικού grade. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν στρογγυλούς πυρήνες χωρίς εμφανείς πυρήνες και αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα . Οι θηλές είναι βραχείες και λεπτές. [11]

Τύπος 2, οι θηλές είναι μεγαλύτερες του τύπου 1 και υψηλότερου πυρηνικού grade, επενδύονται δε από κύτταρα με μεγάλους σφαιρικούς πυρήνες και προέχοντες ηωσινοφιλικούς πυρήνες. Το κυτταρόπλασμα είναι άφθονο και εντόνως ηωσινοφιλικό. [19]

Η συμπαγής ποικιλία του ΘΝΚΚ αποτελείται από ατελείς ή βραχείς θηλώδεις σχηματισμούς, οι οποίοι προσομοιάζουν με νεφρικά σπειράματα.

Ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά

AMACR (P504S)+, CD10+, RCCαντ+, CK7+, EMA+, HMWCK+/-, WT1-, CD57- .

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του ΘΝΚΚ είναι πολύ καλύτερη από το ΣΚΝΚ και χειρότερη από ΧρΝΚΚ . Ο βαθμός κακοήθειας και το στάδιο έχουν προγνωστική αξία κατά την αρχική διάγνωση. Οι τύπου 1 όγκοι είναι συνήθως αρχικών σταδίων και έχουν καλύτερη πρόγνωση από ότι ο τύπος 2. Επίσης η παρουσία

ικανού αριθμού αφρωδών ιστοκυττάρων συνοδεύεται με εξαιρετική πρόγνωση. Η απώλεια ετεροζυγωτίας του 9p13 συνοδεύεται με πτωχή πρόγνωση. [11]

2. Θηλώδες αδένωμα

Αποτελεί τυχαίο εύρημα των νεφρών των ενηλίκων. Πρόκειται για σαφώς αφοριζόμενο όγκο με φλοιώδη εντόπιση. Κύριο χαρακτηριστικά του είναι το μικρό μέγεθος (3mm – 5mm) και το χαμηλό πυρηνικό grade. Παρουσιάζει τις ίδιες γενετικές αλλοιώσεις με το ΝΚΚ με το οποίο φαίνεται σπάνια να συνυπάρχει. [11]

3. Μετανεφρικό αδένωμα

Καλά περιγεγραμμένος, μονήρης, συμπαγής όγκος διαμέτρου 0,3-20εκ.. Σε ποσοστό 50% αναγνωρίζονται θηλές ή θηλώδεις σχηματισμοί του τύπου του νεφρικού σπειράματος με εναποθέσεις αλάτων ασβεστίου. Οι εν λόγω θηλές επενδύονται από ομοιόμορφα κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα. Μιτώσεις δεν παρατηρούνται. [11]

Ανοσοφαινότυπος

WT-1+ ,CD57+ ,CK7-,AMACR-

4. Καρκίνωμα από αθροιστικά σωληνάρια (ΚΑΣ)

Είναι σπάνιο νεόπλασμα και αντιπροσωπεύει το 1% των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού. Προέρχεται από τα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρικού μυελού . Προσβάλλει όλες τις ηλικίες από 13 – 83 ετών (μέση ηλικία 55 έτη). [20]

Μακροσκοπικά το ΚΑΣ εντοπίζεται στην κεντρική περιοχή του νεφρού και εμφανίζεται ως μονήρης, συμπαγής ,λευκόφαιος όγκος με ασαφή όρια.

Μικροσκοπικά το νεόπλασμα έχει διάφορα πρότυπα ανάπτυξης όπως θηλώδες, σωληνώδες, συμπαγές, και ατρακτοκυτταρικό. Τα νεόπλασματικά κύτταρα είναι μετρίου μεγέθους με άφθονο ελαφρά ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, ανώμαλους πυρήνες και έντονο πυρηνίσκο. Παρατηρείται επίσης έντονη ινοβλαστική αντίδραση του στρώματος. [21] Χαρακτηριστικό εύρημα είναι η δυσπλασία του επιθήλιου των παρακείμενων στο νεόπλασμα αθροιστικών σωληναρίων. [11]

Ανοσοφαινότυπος

Vimentin +,EMA+ UEA-1+,CAM.5.2+,AE1/AE3 +,HMWCK+,PAX8+, CD10-,Villin-

Πρόγνωση

Η πρόγνωση του ΚΑΣ είναι πολύ φτωχή με μεταστάσεις στο 50% κατά την εμφάνιση της νόσου

και θάνατο των περισσότερων ασθενών (2/3) στα δύο πρώτα χρόνια. [21]

5. Βλενώδες σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα

Το βλενώδες σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 από τον MacLennan και συν ως «χαμηλής κακοήθειας καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων». [22] Οι περισσότεροι όγκοι είναι ασυμπτωματικοί. Η διάμετρός του κυμαίνεται από 2,2 – 12εκ. Πρόκειται για καλά περιγεγραμμένο όγκο.

Μικροσκοπικά ομοιάζει με το θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, κυρίως με το τύπο 1.

1. Ανοσοφαινότυπος

EMA+, CK7+, CD10-/+ ,AMACR+

C. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΚΟΚΚΙΩΔΕΣ –ΕΩΣΙΝΟΦΙΛΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

1. Συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Σε αρκετά συμβατικά ΝΚΚ αναγνωρίζονται κύτταρα με κοκκώδες- ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Αυτά τα κυτταροπλασματικά χαρακτηριστικά συσχετίζονται με όγκους υψηλής κακοήθειας και σε περιοχές παρακείμενες νέκρωσης ή αιμορραγίας. Τα ανοσοφαινότυπικά χαρακτηριστικά αυτού του νεοπλασματος είναι όμοια του ΣΝΚΚ.

2. Ηωσινοφιλική ποικιλία Χρωμόφοβου ΝΚΚ

Η «ηωσινοφιλική» ποικιλία του χρωμόφοβου ΝΚΚ αποτελείται εξ ολοκλήρου από κύτταρα με έντονο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα . Η θετική αντίδρασή τους στην Hale's colloidal iron έχει αναφερθεί ότι είναι εστιακή, ασθενής ή απύσση. Στις περιπτώσεις αυτές σημαντική είναι η βοήθεια του ΗΜ με το οποίο αναγνωρίζονται μικροκυτίδια γύρω από τον πυρήνα των κυττάρων. Επίσης τα κύτταρα αυτά έχουν άφθονα μιτοχόνδρια.

3. Ογκοκυτταρική ποικιλία θηλώδους ΝΚΚ (ΟΠΝΚΚ)

Η «ογκοκυτταρική ποικιλία» του θηλώδους ΝΚΚ περιγράφηκε το 2006 και χαρακτηρίζεται από την παρουσία λεπτών θηλών επενδυομένων από ένα στοίχο κυβικών-κυλινδρικών «ογκοκυττάρων». Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν στρογγυλούς-ωοειδείς πυρήνες και ηωσινοφιλικό κοκκώδες κυτταρόπλασμα. Η «συμπαγής ογκοκυτταρική ποικιλία» είναι σπάνια και σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση θηλώδους ΝΚΚ βασίζεται στην παρουσία αφρωδών ιστοκυττάρων, θηλών,

νεκρώσεων καθώς και στον ανοσοφαινότυπο των νεοπλασματικών κυττάρων. [23,24]

Ανοσοφαινότυπος
AMACR-, CD15-, CD117-, CK-/+, E-cadherin-/+, EM
A+/-, CD34+, Vimentin+, CD10+/-, CK20-

4. Ογκοκύττωμα

Αποτελεί το 7% έως 10% όλων των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων. Προέρχεται από τα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού. [25]

Μακροσκοπικά είναι ένα καλά περιγεγραμμένος όγκος με χαρακτηριστική κιτρινόφαιη χροιά και συχνή κεντρική ίνωση.

Μακροσκοπικά τα νεόπλασμα αποτελείται από συμπαγείς περιοχές, θυλάκους και κυψελίδες. Το υπόστρωμα είναι υποκυτταρικό, και υαλοδοποιημένο. Τα ογκοκύτταρα είναι στρογγυλά – πολυγωνικά με άφθονο μικροκοκκιδώδες κυτταρόπλασμα, στρογγυλούς μικρούς ομοιόμορφους πυρήνες και μικρό κεντρικό πυρηνίσκο. Ο αριθμός των μιτώσεων είναι ελάχιστος. Επέκταση του νεοπλασματος στο περινεφρικό λίπος και διήθηση αγγείων παρατηρείται στο 20% και 5% των περιπτώσεων αντίστοιχα. [26]

Ανοσοφαινότυπος
CKAE1/AE3+, CD117+, RCCant +
Vimentin-, CK7-

5. Αγγειομυλίωμα

Ο επιθηλιοειδής τύπος του αγγειομυλιώματος περιλαμβάνει διάχυτες ομάδες πολυγωνικών κυττάρων με κοκκώδες - ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και μεγάλους ακανόνιστους πυρήνες. Συνοδεύεται με μεταστάσεις και υποτροπές.

Ανοσοφαινότυπος
HMB45+, melan A+, SMA+, EMA-, CKs -

D. ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΑΤΡΑΚΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ

Τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού σε ένα μικρό ποσοστό έχουν ατρακτοκυτταρική (σαρκωματοειδή) εμφάνιση, όπως το διαυγοκυτταρικό (5%), το χρωμόφοβο (9%), το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων (16%-36%), το βλεννώδες σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα και το αμιγώς σαρκωματούδες ΝΚΚ. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι τόσο τα διαυγή κύτταρα όσο και το σαρκωματούδες στοιχείο προέρχονται από ένα αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο το οποίο

διαφοροποιείται προς διάφορες κατευθύνσεις. Περίπου το 3% των ΝΚΚ είναι σαρκωματούδη και σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO κατατάσσονται στην κατηγορία των αταξι-νόμητων (unclassified RCCs). [11,27]

Το σαρκωματούδες καρκίνωμα του νεφρού (ΣΚΝ) είναι όγκος μεγάλου μεγέθους σκληρής σύστασης, με περιοχές νεκρώσεως και αιμορραγίας. Μικροσκοπικά αποτελείται από ατρακτόμορφα κύτταρα τα οποία κυρίως έχουν στροβιλοειδή διάταξη. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν έντονο πυρηνικό πολυμορφισμό, προέχοντα πυρηνίσκο, και ικανό αριθμό μιτώσεων.

Ανοσοφαινότυπος
Ο ανοσοφαινότυπος του ΣΚΝ παρουσιάζει ετερογένεια δηλαδή το σαρκωματοειδές στοιχείο είναι θετικό στη βιμεντίνη, εστιακά θετικό στην δεσμίνη, ακτίνη, MyoD1 (κυτταροπλασματική χρώση), CD117.

Πρόγνωση
Το ΣΚΝ έχει επιθετική πορεία και ο μέσος όρος επίβιωσης είναι περίπου 4,3 μήνες.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Στη διαφορική διάγνωση των νεοπλασμάτων του νεφρού αυτό το οποίο αξιολογείται είναι το γενικό ιστολογικό πρότυπο του νεοπλάσματος (μακρο-μικρο). Ως εκ τούτου η λήψη πολλών τομών και η γνώση των ιστολογικών προτύπων θα μας οδηγήσουν στην Τελική Διάγνωση. Η βοήθεια της ανοσοιστοχημείας, το HM και οι γενετικές μεταβολές είναι σημαντική για την επίλυση των διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων.

Στη Δ/Δ συμβ. ΝΚΚ από θηλ. ΝΚΚ ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις θηλές αληθείς ή ψευδείς. Οι ευδιάκριτοι αγγειοσυνδετικοί άξονες των αληθών θηλών, τα αφρώδη ιστοκύτταρα εντός αυτών και η παρουσία κοκκίων αιμοσιδηρίνης στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων είναι στοιχεία που συνηγορούν υπέρ του θηλ. ΝΚΚ. Το θηλώδες ΝΚΚ παρουσιάζει θετικότητα στην CK7 ενώ το συμβ. ΝΚΚ μορφή εκφράζει την βιμεντίνη κυρίως στους ενδιάμεσους και υψηλής κακοήθειας όγκου. Η πρακτική αξία της CK7 είναι περιορισμένη λόγω της σπάνιας έκφρασης στα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα.

Το συμβ. ΝΚΚ σπανιότατα παρουσιάζει εικόνες από μεγάλα πολύμορφα διαυγή κύτταρα όμοια με εκείνα του ΧρΝΚΚ. Στις περιπτώσεις αυτές σταθερό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο του ΧρΝΚΚ

αποτελεί η παρουσία περιπυρηνικής άλως στα κύτταρα του όγκου και η θετική αντίδρασή τους στην ιστοχημική χρώση Hall's colloidal iron. Ο ανοσοφαινότυπος του ΧρNKK (Vimentin-, CK7+, CD10- CD117+) μπορεί να βοηθήσει στο δ/δ από το συμβ. NKK και το ογκοκύττωμα. Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρκινώματος των αθροιστικών σωληναρίων είναι η δεσμοπλασία του στρώματος, η παραγωγή εξωκυττάριας ή ενδοκυττάριας βλέννης και ανοσοφαινότυπος του νεοπλασματος (CEA+, Ulex Euroraeus+, Λεκτίνες +) ο οποίος δεν παρατηρείται σε κανένα άλλο νεφρικό καρκίνωμα.

Ο επιθηλιοειδής τύπος του αγγειομυολιπώματος έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με το συμβ. NKK αλλά ανοσοιστοχημικά είναι θετικό στο HMB-45, SMA. και αρνητικό στις CKs και EMA.

Στη διαφορική διάγνωση από μεταστατικά καρκινώματα η συμβολή της ανοσοιστοχημείας σε

συνδυασμό με τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα (καλή γνώση ιστορικού, ακτινολογική εικόνα κτλ) συμβάλλει πιθανόν στην ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Συνηθέστερες πρωτοπαθείς εστίες αναφέρονται ο πνεύμονας (27%), ο μαστός (17%), το πάγκρεας(9%), ο στόμαχος(9%), ο οισοφάγος (6%), ο τράχηλος μήτρας(5%) και το παχύ έντερο(5%). Δυσκολία στη Δ/Δ από το NKK παρουσιάζει και το καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων. Οι όγκοι αυτοί ανοσοιστοχημικά είναι αρνητικοί στο EMA και θετικοί στην Inhibin. Τέλος το ατρακτοκυτταρικό-σαρκωματώδες στοιχείο του NKK μπορεί να παρουσιάζει προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από το ουροθηλιακό καρκίνωμα, το σάρκωμα και το μελάνωμα.

SUMMARY

Renal cell carcinoma continues to be a major cause of morbidity and mortality worldwide. It is known that this neoplasm does not constitute a unique tumor but a rather heterogeneous group of neoplasms with differences at histopathological, molecular and genomic level. Also it is well documented that tumor stage, nuclear grade, and histological subtypes are the most important prognostic indicators for predicting outcome. According to the First International Workshop held by World Health Organization for renal carcinoma the granular and sarcomatoid carcinomas are not distinct entities since they can be recognised in many tumor types. This review describes the new morphologic classification of renal epithelial tumors and discusses the histopathological and immunohistochemical findings as well as the differential diagnosis among them.

Key words :Renal epithelial tumor , renal cell carcinoma, classification, immunohistochemistry, prognosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lipworth L, Tarone RE, Mc Laguhlin JK :The epidemiology of renal cell carcinoma.J Urol 2006;176:2353-2358.
2. ParkinCM,WhelanSL,Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents.IARC Scientific publications No155.Lyon,France;International Agency for Research on Cancer 8, 2002
3. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindlad P, et al :Obesity and renal cell carcinoma – a quantitative review BrJ Cancer2001;85:984-990 .ablicationsNo 155, 2002.
4. Rackley RR, Angermeier KW, Levin H,et al.Renal cell carcinoma arising in a regressed multicystic dysplastic kidney.J Urol 1994; 152: 1543-1545
5. McDougal WS, Garnick MB .Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma.In: Vogelzand NJ, Shipley WU ,Scardino PT,et al.,eds.Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995; 154-159 .
6. Kim HL, Belldegrum AS, Freitas DG, Bw MH, Han KR, Dorey Fjetal :Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications of or prognosis, J Urol 170 (5): 1742- 1746 2003
7. Παπανικολάου Α., Οικονομόπουλος Γ., Λεοσίνη Μ . Σύγχρονα δεδομένα στην ταξινόμηση των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων .Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2003,17(1)4-15
8. Καρασαββίδου Φ., Κουκούλης Γ. Προγνωστικοί παράγοντες νεφροκυτταρικού καρκινώματος . Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2007,21(3)112-121
9. Gelb AB. Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. Cancer 1997; 80Q 981 – 986
10. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Seminars Diagn. Pathology 1998; 15(1) 68-76
11. World Health Organization Classification of Tumors (WHO'04). Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by John N Eble et al 2004.
12. Hansel DE. Genetics alterations and histopathologic findings in familiar renal cell carcinoma. Histol Histopathology 21; 437-444 2006
13. Liu, Qian J, Bostwick DG "Kidney" in Diagnostic Immunohistochemistry edited by David Dabbs, Churchill Livingstone Elsevier
14. Thoenes W., Storkel S., Rumpelt JH Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract 1986, 181: 125-143
15. Kovacs A, Kovacs G.Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas.Genes Chromosomes Cancer 1992;4:267-268.
16. Akhtar M, Kardar H, Linjawi T et al.Chromophobe cell carcinoma of the kidney.A clinicopathologic study of 21 cases:Am J Surg Pathol1995;19:1245-1256
17. Tickoo SK, Amin MB ,Zarbo RJ.Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms including chromophobe renal cell carcinoma:emphasis on technique and patterns of staining. Am J Surg Pathol 1998;22: 419-424 .
18. Onishi T, OishiY, Yanada S, et al.Prognostic implications of histological features in patients with chromophobe renal cell carcinoma .BJU Int 2002;90:529-532.
19. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enza H. Review of papillary renal cell carcinoma with focus on Histopathology 18: 487-494 ,2003
20. Dimopoulos MA, LogothetisCJ, Markowitz A, et al.Collecting duct carcinoma of the kidney.Br J Urol 1993;71:388-391.
21. Tokuda N, Naito S ,Matsuzaki O,et al.Collecting duct carcinoma (Bellini duct) renal cell carcinoma :a nationwide survey in Japan J Urol 2006;176:40-43.
22. Aubert S, Duchene F, Augusto D,et al.Low- grade tubular myxoid renal cell tumors: a clinicopathological study of 3 cases.Am J Surg Pathol 2004;12:179-183
23. Lopez – Beltran A, Scarpelli M., Montironi R, Kirkali : 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults., Eur .Urol 49: 798-85, 2006
24. Reuter VE "Renal tumors exhibiting granular cytoplasm" Seminars in Diagnostic Pathology 1999 N°2 (May) 135-145
25. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, et al.Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases.Am J Surg Pathol 1997;21:871-883.
26. Licht MR,Novick AC,Tubbs RR ,et al.Renal oncocytoma.clinical and biological correlates.J Urol 1993;150:1380-1383.
27. R.J. Cohen FRCPA; J.E. Mc Neal, MD et al: Sarcomatoid Renal cell Carcinoma of Papillary Origin: A case Report and Cytogenetic Evaluation . Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2000, 124: 1830-1832