

Włodzimierz T. Olszewski

Zakład Patologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rak nerki — patomorfologia i uwarunkowania genetyczne

Renal cell carcinoma — patomorphology and genetic conditions

Wprowadzenie

Rak nerki jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych układu kanalików nerkowych. Jest on najczęstszym nowotworem złośliwym nerki (85%) i stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Stwierdza się go 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność wzrasta z wiekiem i osiąga szczyt w szóstej dekadzie życia [1]. W Polsce rejestruje się około 2500 nowych przypadków rocznie [2].

Wśród czynników predysponujących do występowania raka nerki wymienia się przede wszystkim palenie tytoniu, jak też ekspozycję środowiskową (zawodową) na związki arsenu oraz na kadm i azbest.

Rodziny (uwarunkowany genetycznie) rak nerki

Zmiany w nerkach stwierdza się w wielu zespołach nowotworowych uwarunkowanych genetycznie. Dotyczą one zarówno onkogenów, jak też genów supresorowych i w badaniach stwierdza się mutacje w komórkach linii zarodkowej. Każdy z tych zespołów wiąże się z występowaniem określonego typu raka nerki. Podobnie jak w odniesieniu do innych nowotworów uwarunkowanych mu-

tacjami obecnymi w komórkach zarodkowych, w przypadku raka nerki nowotwory te cechuje występowanie obustronne, wielogniskowe i w młodszym wieku [1, 3–5].

W tabeli I przedstawiono zespoły rodzinnego występowania raków nerki.

Zespół von Hippel-Lindau

Zespół ten wiąże się z mutacją germinálną genu supresorowego *VHL* zlokalizowanego na chromosomie 3 (3p25). Cechuje go występowanie nowotworów o różnej lokalizacji, w tym w nerkach, nadnerczach, trzustce, mózdzku, siatkówce i rdzeniu kręgowym. Zespół ten dziedziczony jest autosomalnie dominująco i jego zasadniczą cechą jest obecność nowotworu typu *hemangioblastoma* w mózdzku lub siatkówce oraz nowotworu o innej lokalizacji, w tym w nerce. Szczególną cechą tych nowotworów jest wysoka angiogenność.

W nerkach stwierdza się torbiele oraz wyłącznie raka jasnokomórkowego. Poza typem histologicznym charakterystyczne jest wielogniskowe występowanie tego nowotworu — do kilkuset ognisk w obu nerkach.

Wrodzony rak brodawkowaty nerki

Zespół ten przekazywany jest autosomalnie dominująco i jego cechą jest obustronne wielogniskowe występowanie raka brodawkowatego typu 1.

Powoduje go mutacja onkogenu *MET* zlokalizowanego na chromosomie 7 (7q31), który koduje receptor kinazy tyrozynowej. Czasem stwierdza się trisomię chromosomu 7. Penetracja mutacji jest duża i w rodzinach dotkniętych tym zespołem u osób do 55 roku życia stwierdza się występowanie raka brodawkowatego nerki u 50% członków rodziny.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Włodzimierz T. Olszewski
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Rentgena 5, 02-781
tel.: (022) 643 97 17
faks: (022) 546 29 84
e-mail: wtolszewski@coi.waw.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, tom 3, suplement A, A5–A9
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Tabela 1. Rodzinne zespoły uwarunkowane genetycznie, w których występują nowotwory nerek

Table 1. Genetically determined hereditary syndromes occurring in renal cell carcinoma

Zespół	Typ histologiczny raka nerki	Gen	Locus	Inne manifestacje choroby
Zespół von Hippel-Lindau	Rak jasnokomórkowy	<i>VHL</i>	3p25	Naczyniaki zarodkowe mózdzku, siatkówki, rdzenia kręgowego, guz chromochłonny, <i>paraganglioma</i> (rzadkie), guz worka endolimfatycznego (ELST), torbiele trzustki, guzy neuroendokryne trzustki
Dziedziczny rak brodawkowaty nerkowokomórkowy	Rak brodawkowaty (typ 1)	<i>MET</i>	7q31	Brak
Dziedziczne mięśniaki gładkokomórkowe i rak nerkowokomórkowy, HLRCC	Rak brodawkowaty (typ 2)	<i>FH</i>	1q42	Liczne mięśniaki gładkokomórkowe (<i>leiomyoma</i>) skóry i macicy
Zespół Birta, Hogga i Dube'go	Różne typy histologiczne raka (zwłaszcza chromofobny)	<i>BHD</i>	17p11	Włókniakozziarniszczaki (<i>fibrofolliculoma</i>), torbiele płuc, samoistna odma opłucnowa

Wrodzona leiomiomatoza (mięśniakowatość gładkokomórkowa) i rak nerkowokomórkowy

Ten dziedziczny autosomalnie dominująco zespół charakteryzuje się występowaniem mnogich mięśniaków gładkokomórkowych skóry i macicy. Zmiany te uwarunkowane są mutacją genu *FH* zlokalizowanego na chromosomie 1 (1q42). W części przypadków tego zespołu występują mięsaki gładkokomórkowe macicy i rak brodawkowaty nerki typu 2. Rak nerki stwierdza się jako zmianę jednostronną, pojedynczą. Typowy obraz mikroskopowy tego guza to obecność dużych komórek nowotworowych o obfitej, kwasochłonnej cytoplazmie i dużych jądrach z bardzo dużymi, kwasochłonnymi jąderkami. Uwzględniając stopień złośliwości histologicznej według klasyfikacji Furmana, są to zwykle guzy trzeciego lub czwartego stopnia.

Zespół Birt-Hogg-Dube

Zespół ten jest autosomalnie dominującą zmianą z niecałkowitą penetracją, a genem odpowiedzialnym za jego występowanie jest gen *BHD* zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 17 (17p11). Zespół ten charakteryzuje się występowaniem mnogich, łagodnych nowotworów skóry, torbiele płuc oraz nowotworów nerki różnego typu. Wśród nowotworów nerki występujących jako zmiany mnogie i obustronne stwierdza się onkocytoma, jak też raki brodawkowate, chromofob-

ne i raki mieszane typu raka jasnokomórkowego i kwasochłonnego. Nowotwory występują stosunkowo późno (około 50 rż.) i zwykle jako kilka guzów. Zmiany skórne nie mają istotnego znaczenia klinicznego, natomiast w płucach często dochodzi do odmy samoistnej.

Klasyfikacja histopatologiczna

Pomimo wykazania ścisłego związku pomiędzy zaburzeniami genetycznymi a określonymi typami raków nerki klasyfikacja histopatologiczna tych nowotworów ma nadal istotne znaczenie nie tylko w rozpoznawaniu tych nowotworów, ale również w określeniu typu histologicznego, jego zaawansowania, jak też oceny zabiegów chirurgicznych. Odmienność uwarunkowań genetycznych znajduje swoje odzwierciedlenie w obrazie morfologicznym (makroskopowym i mikroskopowym) oraz biologii tych nowotworów [1].

Aktualną klasyfikację raków nerki według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przedstawiono w tabeli II.

Rak jasnokomórkowy

Jest to najczęstszy typ histologiczny i stanowi on 70–80% wszystkich raków tego narządu. Cechą charakterystyczną obrazu mikroskopowego jest występowanie komórek o obfitej, jasnej cytoplazmie — co stanowi podstawę nazwy tego nowotworu. Rak jasnokomórkowy występuje

Tabela 2. Histopatologiczna klasyfikacja raków nerki według WHO

Table 2. Histopathologic classification of renal carcinoma according to WHO

Klasyfikacja

Rak jasnokomórkowy
 Wieloogniskowy (torbielowaty) rak jasnokomórkowy
 Rak brodawkowaty
 Rak chromofobny
 Rak z przewodów Belliniego
 Rak rdzeniasty nerki
 Rak związany z translokacją Xp11
 Rak śluzotwórczy cewkowy i wrzecionowatokomórkowy
 Rak towarzyszący nerwiakowi zarodkowemu
 Rak nerki niesklasyfikowany

zwykle jako pojedyncza, dobrze odgraniczona zmiana, lecz niekiedy są to zmiany mnogie. Obustronność i wieloogniskowość wiąże się występowaniem tego nowotworu w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau.

W obrazie mikroskopowym oprócz komórek o jasnej cytoplazmie mogą występować komórki kwasochłonne. Przejaśnienia cytoplazmy wynikają z nagromadzenia się znacznej ilości glikogenu, a kwasochłonność z występowania licznych mitochondriów w komórkach tego nowotworu. Komórki nowotworowe tworzą zwykle lite pola, których składową jest sieć delikatnych, cienkościennych naczyń krwionośnych. Oprócz pól litych stwierdza się rozrost komórek z tworzeniem struktur pęcherzykowych, zrazikowych lub niekiedy torbielowatych. Jądra komórek nowotworowych są zwykle okrągłe lub owalne, o równomiernie rozmieszczonej chromatynie.

W niewielkim odsetku (5%) przypadków stwierdza się obraz mikroskopowy różnicowania mięsaka, co wiąże się z gorszym rokowaniem.

Większość raków jasnokomórkowych mimo biologicznych cech złośliwości (występowanie przerzutów) wykazuje mikroskopowo nieznaczny polimorfizm, dlatego też przyjmuje się, że każdy guz jasnokomórkowy nerki, niezależnie od stopnia atypii komórkowej, powinno się traktować jako nowotwór potencjalnie złośliwy.

Morfologia jąder komórkowych stanowi w tym nowotworze podstawę określania stopnia złośliwości histologicznej (G). Wprowadzona przez Furmana [6] i dość powszechna jest czterostopniowa skala złośliwości histologicznej. W klasyfikacji tej ocenia się cechy jąder komórek nowotworowych (wielkość, barwliwość) oraz jąder (obecność, wielkość). W przypadku heterogenicznej struktury guza stopień złośliwości histologicznej określa się, uwzględniając obszar o najwyższym stopniu złośliwości.

Raka jasnokomórkowego cechuje nietypowy przebieg kliniczny. Niekiedy stwierdza się odległe przerzuty drogą krwi przy braku objawów miejscowych lub wystąpienie przerzutu wiele lat po radykalnym usunięciu guza pierwotnego. Rak ten charakteryzuje się skłonnością do tworzenia przerzutów drogą krwi.

Ten typ histologiczny stwierdza się w zespole von Hippel-Lindau i w innych zespołach rodzinnych. Większość raków jasnokomórkowych występuje jednak jako nowotwory sporadyczne i cechuje je delecja chromosomu 3.

Rak brodawkowaty

W obrazie histologicznym tego nowotworu stwierdza się struktury brodawkowate lub brodawkowato-cewkowe. Stanowi około 10% raków nerki. Pod względem obrazu klinicznego i różnic występowania u kobiet i mężczyzn, jak i obrazu radiologicznego, przypomina raka jasnokomórkowego.

Makroskopowo na przekroju często stwierdza się zmiany torbielowate, krwotoczne i martwicze. Nowotwór ten częściej występuje wieloogniskowo i obustronnie niż inne typy histologiczne raka nerki. W obrazie mikroskopowym stwierdza się komórki nowotworowe pokrywające zrąb włóknisto-naczyniowy, tworzące struktury brodawkowate. Wyodrębnia się dwa podtypy histologiczne tego typu raka:

- typ 1 — smukłe brodawki, pokryte zwykle jedną warstwą komórek o skąpej cytoplazmie leżących na wąskim paśmie błon podstawnych. Ten podtyp znacznie częściej występuje wieloogniskowo;
- typ 2 — znacznie większe komórki o obfitej, kwasochłonnej cytoplazmie i jądra komórkowe o wyższym stopniu złośliwości. Charakterystyczny jest również pseudowarstwowy układ tych komórek na zrębie brodawek.

W odniesieniu do raka brodawkowatego nerki stosuje się, podobnie jak w raku jasnokomórkowym, określanie stopnia złośliwości według klasyfikacji Furmana. Dotyczy to w praktyce typu 2, ponieważ typ 1 z definicji jest to pierwszy stopień według klasyfikacji Furmana.

Pomimo pewnego podobieństwa w obrazie mikroskopowym raki brodawkowate typu 1 i typu 2 mają odmienne uwarunkowanie genetyczne. Raka brodawkowatego typu 1 stwierdza się w rodzinnym zespole tego raka, natomiast typ 2 występuje we wrodzonej leiomiomatозie.

Rak chromofobny

Nowotwór ten zbudowany jest z dużych komórek o jasnej, obfitej cytoplazmie z wyraźnie zaznaczonymi błonami komórkowymi. Stanowi około 5% raków nerki. W obrazie klinicznym nie stwierdza się charakterystycz-

nych cech w porównaniu z rakiem jasnokomórkowym, z wyjątkiem jednakowej częstości występowania u kobiet i mężczyzn. Makroskopowo prezentuje się jako lity, zwykle dobrze odgraniczony guz, na przekroju barwy jasnobrażowej. Większość nowotworów tego typu histologicznego wykrywana jest w pierwszym lub drugim stopniu zaawansowania klinicznego. Rokowanie jest z reguły lepsze niż w rakach nerki o innych typach histologicznych.

W obrazie mikroskopowym stwierdza się lite, czasem gruczołowe utkanie zbudowane z wielobocznych komórek o obfitej, jasnej, kłaczkowej cytoplazmie, z wyraźnym zaznaczeniem błon komórkowych. Wśród tych komórek występują mniejsze komórki o ziarnistej, kwasochłonnej cytoplazmie.

Nowotwór ten stwierdza się w zespole Birt-Hogg-Dube. W postaciach sporadycznych zwraca uwagę utratę chromosomów, głównie 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 20. Znaczny ubytek chromosomów prowadzi do hipodiploidii indeksu DNA.

Rak z komórek przewodów wyprowadzających (Belliniego)

Uważa się, że ten rzadki typ histologiczny raka nerki (mniej niż 1%) wywodzi się z komórek głównych przewodu zbiorczego Belliniego. W przypadkach wcześniej wykrytego nowotworu guz zlokalizowany jest w środkowym obszarze nerki. W obrazie mikroskopowym stwierdza się nieregularne struktury cewkowe i brodawkowate utworzone przez komórki nowotworowe wykazujące wyraźne cechy atypii. Rozrostowi nowotworowemu towarzyszy wyraźny odczyn desmoplastyczny. Przerzuty nowotworowe z reguły występują i stwierdza się je zarówno w węzłach chłonnych, jak w płucach, wątrobie, kościach i nadnerczach. Rokowanie jest złe. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zarówno pierwotne raki nerki (o wysokim stopniu złośliwości histologicznej), jak i przerzuty gruczolakoraka do nerki. Zmiany genetyczne na poziomie molekularnym w tym nowotworze słabo poznano ze względu na rzadkość tego nowotworu.

Inne raki nerki

Do złośliwych nowotworów nabłonkowych nerki wyodrębnionych w aktualnej klasyfikacji WHO [1], należy kilka typów histologicznych występujących bardzo rzadko. Nowotworami tymi są: wieloogniskowy torbielowaty rak z komórek nerkowych (*multilocular cystic renal cell carcinoma*), rak rdzeniasty nerki (*carcinoma medullare*), rak nerki towarzyszący translokacji Xp11.2 i genowi fuzyjnemu TFE3 (*renal carcinoma associated with Xp.11.2*

translocatio/TFE3 gene fusions), rak śluzowo-cewkowy i wrzecionowa-tokomórkowy (*mucinous tubular and spindle cell carcinoma*) oraz rak towarzyszący nerwiakowi zarodkowemu (*neuroblastoma*).

Omawiając raki nerki, należy wymienić również nowotwór z komórek nabłonkowych tego narządu określany mianem onkocytoza. Jest to nowotwór łagodny zbudowany z komórek o obfitej, kwasochłonnej cytoplazmie, którą wypełniają liczne mitochondria. Nowotwór ten cechuje charakterystyczny obraz makroskopowy (brązowo-mahoniowy kolor na przekroju oraz obecność centralnie zlokalizowanej, gwiaździstej blizny). W badaniach genetycznych wykazano w tym nowotworze różne zaburzenia kariotypu.

Wymieniono ten nowotwór, ponieważ stanowi on ważny składnik diagnostyki różnicowej, szczególnie w diagnostyce mieszanych postaci, takich jak rak jasnokomórkowy (zawierający komórki kwasochłonne) czy kwasochłonna postać raka brodawkowatego oraz raka chromofobnego.

Patomorfologiczne czynniki prognostyczne i predykcyjne

Rak nerki (rak nerkowokomórkowy) jest znany z licznych przypadków o nietypowym przebiegu klinicznym. Oceniając czynniki prognostyczne i predykcyjne tego nowotworu, należy pamiętać, że są to nowotwory różniące się zarówno obrazem morfologicznym, jak też uwarunkowaniem etiopatogenetycznym. Szczególnie istotne są uwarunkowania genetyczne i wynikające z nich różnice w biologii tych nowotworów.

Należy podkreślić, że wprowadzenie nieinwazyjnych metod badania (np. USG) wpłynęło na zmianę obrazu raka nerki w chwili jego wykrycia i rozpoznania [7]. Podstawową metodą leczenia tego nowotworu jest nadal chirurgia, dlatego też istotne jest podkreślenie, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym pozostaje stan zaawansowania nowotworu, a w szczególności cecha T [8]. Chociaż poszczególne typy histologiczne wykazują różnice pod względem biologii, to jednak ze względu na fakt, że zdecydowana większość tych nowotworów to raki jasnokomórkowe, ważnym czynnikiem prognostycznym jest nadal stopień złośliwości histologicznej G (wg Furmana). Zrozumienie uwarunkowań genetycznych w kancerogenezie raka nerkowokomórkowego stanowi nie tylko podstawę aktualnej klasyfikacji raków nerki według WHO, ale stwarza również podstawy do zróżnicowanego leczenia, tak zwanej terapii celowanej. Przykładem tego może być odmienne postępowanie w raku jasnokomórkowym i raku brodawkowatym. Komórki pierwszego z tych nowotworów wytwarzają naczyniowy czynnik wzrostu (VFGF, *vascular endothelial growth factor*), szybko

dochodzi do rozsiewu, a rak ten wykazuje odpowiedź na immunoterapię. Rak brodawkowy ma przebieg powolny, nie wytwarza VEGF i nie cechuje go odpowiedź na immunoterapię.

Określenie typu histologicznego staje się więc obecnie istotnym czynnikiem predykcyjnym i podstawą wyboru skutecznej metody leczenia.

Piśmiennictwo

1. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I. A. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press 2004: 9–88.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W. i wsp. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa, Centrum Onkologii — Instytut.
3. Takahashi M., Yang X. J., Sugimura J. i wsp. Molecular subclassification of kidney tumors and discovery of new diagnostic markers. *Oncogene* 2003; 22: 6801–6818.
4. Linehan W.M., Vasseli J., Srinivasan R. i wsp. Genetic basis of cancer of the kidney: Disease-specific approaches to therapy. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6282–6289.
5. Yang X.J., Sugimura J., Schafernak K.T. i wsp. Classification of renal neoplasms based on molecular signatures. *J. Urology* 2006; 175: 2302–2306.
6. Furman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 655–663.
7. Pantuck A.J., Zisman A., Belldrgrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2001; 166: 1611–1632.
8. Ghysel C., Joniau S., van Poppel H. Renal cell cancer. W: Gospodarowicz M.K., O'Sullivan B., Sobin L.H. (red.). *Prognostic Factor in Cancer*. Wiley-Liss, New York 2006: 257–260.