

## Σύγχρονα δεδομένα στην ταξινόμηση των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων

Παπανικολάου Α., Οικονομόπουλος Γ., Λεοντσίνη Μ.

### *Contemporary data on the classification of renal cell tumors*

Papanikolaou A., Ikononopoulos G., Leontsini M.

Department of Pathology, "Hippocraton" General Hospital of Thessaloniki,  
Thessaloniki, Greece

*Our understanding on the morphologic and cytogenetic features of renal cell neoplasms has brought about profound changes in the classification of these tumors. In the First International Workshop on renal epithelial tumors held by the World Health Organization (1997), it was accepted that the "granular" and "sarcomatoid" carcinomas are not distinct entities, since granular or spindle cell features may be seen in many tumor types. Furthermore, the term "clear cell carcinoma" was changed to "conventional carcinoma". It was accepted that an ideal grading system remains to be established and that the Fuhrman grading system is the most widely used. The TNM '97 staging system has been shown to correlate well with survival. This article describes the main tumor types in the new morphologic classification of renal tumors and emphasizes their clinical and genetic correlates.*

**Key words:** Renal epithelial tumors, renal cell carcinoma, classification, grading, staging

Η συνεχής διερεύνηση των ιστολογικών αλλοιώσεων και των γονιδιακών μεταβολών των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων οδήγησε σε ουσιαστικές αλλαγές στην ταξινόμησή τους, ικανές να προσεγγίσουν καλύτερα τη βιολογική τους συμπεριφορά. Στην πρώτη διεθνή συνάντηση που πραγματοποιήθηκε το 1997 υπό την αιγίδα της Παγκοσμίου Οργάνωσης Υγείας στο Rochester των Η.Π.Α. με αντικείμενο τα επιδηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού, έγιναν σημαντικές αλλαγές στα συστήματα ταξινόμησής τους. Στη νέα ταξινόμηση που προτάθηκε, μετονομάσθηκαν τα διαγοκυτταρικά (Grawitz) σε συμβατικά και έγινε αποδεκτό ότι τα "κοκκιοκυτταρικά" και "σαρκωματώδη" νεοπλάσματα δεν αποτελούν ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες, εφόσον νεοπλάσματα με κύτταρα με κοκκώδες κυτταρόπλασμα ή σαρκωματώδη κύτταρα

μπορούν να παρατηρηθούν σε όλους τους τύπους των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων. Αναγνωρίσθηκε επίσης ότι το ιδανικό σύστημα διαβάδμισης (*grading*) των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων μένει ακόμα να προσδιοριστεί και ότι το σύστημα με την ευρύτερη αποδοχή είναι το σύστημα κατά Fuhrman. Τέλος, μεταξύ των συστημάτων σταδιοποίησης (*staging*) αναγνωρίσθηκε ως πληρέστερο το σύστημα κατά TNM '97. Σε αυτό το άρθρο, με βάση τη νέα ταξινόμηση, περιγράφονται τα σημαντικότερα μορφολογικά χαρακτηριστικά των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων με ιδιαίτερη αναφορά στα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά τους.

**Λέξεις κλειδιά:** Επιδηλιακά νεοπλάσματα νεφρού, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ταξινόμηση, διαβάδμιση, σταδιοποίηση

Πρόσφατες ιστολογικές, κυτταρογενετικές και μοριακές μελέτες απέδειξαν οριστικά ότι τα επιδηλιακά νεοπλάσματα του νεφρού (ENN) δεν αποτελούν ένα μοναδικό όγκο, αλλά μια ομάδα ξεχωριστών νεοπλασμάτων με ιδιαίτερα ιστολογικά, γενετικά και κλινικά χαρακτηριστικά<sup>1-4</sup>. Η αφομοίωση αυτών των γνώσεων, οδήγησε στην καθιέρωση μιας νέας ταξινόμησης από την Union Internationale Contre le Cancer και την American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC 1997, Πίνακας 1), η οποία επιφέρει σημαντικές αλλαγές στις προηγούμενες ταξινομήσεις, σημαντικότερες από τις οποίες είναι η κατάργηση των όρων 'κοκκιοκυτταρικό' και 'σαρκωματώδες' ΝΚΚ<sup>5</sup>.

Στις νεώτερες μελέτες βρέθηκε ότι το 'κοκκιοκυτταρικό-ηωσινόφιλο' κυτταρόπλασμα δεν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα ενός ξεχωριστού ΝΚΚ, αλλά ότι μπορεί να παρατηρηθεί

σε ποικίλα νεοπλάσματα, με ευρύ φάσμα βιολογικής συμπεριφοράς, όπως στο συμβατικό ΝΚΚ, στο ογκοκύτωμα, στο θηλώδες και στο χρωμόφοβο ΝΚΚ<sup>1</sup>. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι η 'σαρκωματώδης' υφή δεν αποτελεί συστατικό στοιχείο ενός μόνο ΝΚΚ αλλά ότι μπορεί να αποτελέσει τμήμα πολλών ΝΚΚ και ότι η παρουσία της υποδηλώνει αποδιαφοροποίηση του νεοπλάσματος και επιδετική βιολογική συμπεριφορά<sup>5</sup>.

Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι στην πλειονότητα των νεοπλασμάτων της νέας ταξινόμησης υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της ιστολογικής εικόνας και των γενετικών αλλοιώσεων (Πίνακας 2), γεγονός που επιτρέπει τη συμπληρωματική χρήση των δύο μεθόδων στην ταυτοποίηση αυτών των νεοπλασμάτων<sup>6</sup>. Με τα σημερινά δεδομένα, στα αταξινόμητα ΝΚΚ εντάσσονται καρκινώματα μόνο μετά από λεπτομερή γενετικό έλεγχο, γεγονός που επιβάλλει τη φύλαξη νωπού τμήματος του όγκου σε βαθιά κατάψυξη για περαιτέρω μελέτη<sup>5</sup>.

**Πίνακας 1:** Ταξινόμηση των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων του νεφρού

(UICC/AJCC '97)

**Κακοήθη**

- Συμβατικό (διαυγοκυτταρικό) ΝΚΚ
- Θηλώδες ΝΚΚ
- Χρωμόφοβο ΝΚΚ
- Καρκίνωμα των αδρυστικών σωληναρίων
- Μυελοειδές καρκίνωμα
- Αταξινόμητα ΝΚΚ

**Αγνώστου κακοήθους δυναμικού**

- Πολύχωρο κυστικό ΝΚΚ

**Καλοήθη**

- Θηλώδες αδένωμα
- Ογκοκύτωμα
- Μετανεφρικό αδένωμα
- Μετανεφρικό αδενοίνωμα

ΝΚΚ: Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΝΚΚ) αποτελεί το 2% περίπου των καρκινωμάτων του ανθρώπου<sup>7</sup>. Προσβάλλει όλες της ηλικίες και κυρίως την 6<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση των κρουσμάτων και ταυτόχρονη επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών. Τα ανωτέρω ευρήματα αποδίδονται, τουλάχιστον εν μέρει, στη συχνή χρήση και στη σημαντική βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων ελέγχου της άνω κοιλίας. Σήμερα, τα περισσότερα ΝΚΚ ανακαλύπτονται τυχαία, στα πρώτα στάδια της νόσου και πριν ακόμα αναπτύξουν οποιαδήποτε συμπτωματολογία<sup>8</sup>.

**Πίνακας 2.** Γενετικές αλλοιώσεις των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού

Τύπος του νεοπλάσματος	Γενετικές αλλοιώσεις
Συμβατικό ΝΚΚ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3p-</li> <li>Μεταλλάξεις στο γονίδιο VHL</li> <li>-άλλες προσθήκες ή ελλείψεις</li> </ul>
Θηλώδες ΝΚΚ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7+, 17+, 3+, Υ-,</li> <li>άλλες προσθήκες ή ελλείψεις</li> </ul>
Χρωμόφοβο ΝΚΚ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υ-, 1-</li> <li>2-, 6-, 10-, 13-, 17-, 21-</li> </ul>
Ογκοκύττωμα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υ-, 1-</li> <li>14-, t(14)</li> </ul>
Καρκίνωμα των αδραιοστικών σωληναρίων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-, 6-, 14-, 15-, 22-8p-, 13q-</li> </ul>
Μυελοειδές καρκίνωμα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Άγνωστες</li> </ul>
Μετανεφρικό αδένωμα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7+, 17+, Υ-, Χ-, (;)</li> </ul>

Οι βλαπτικοί παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη του ΝΚΚ διακρίνονται σε εξωγενείς και ενδογενείς. Μεταξύ των πρώτων ξεχωρίζουν το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η οιστρογονοθεραπεία και η παρατεταμένη έκθεση σε παράγωγα του πετρελαίου, βαρέα μέταλλα και ασβέστιο<sup>9</sup>.

Από τους ενδογενείς παράγοντες ξεχωρίζουν α) η νόσος του von Hippel-Lindau, στο 30%-55% των περιπτώσεων της οποίας παρατηρείται ανάπτυξη συμβατικού ΝΚΚ, β) η οζώδης σκλήρυνση στην οποία το 45%-65% αναπτύσσει αγγειομυολίπωμα και σπανιότερα συμβατικό ΝΚΚ, γ) ο πολυκυστικός νεφρός των ενηλίκων, με 24% ανάπτυξη δηλώδους "αδενώματος" και 1% περίπου δηλώδους καρκινώματος και τέλος δ) η επίκτητη πολυκυστική νόσος των νεφρών, στο 10% των περιπτώσεων της οποίας παρατηρείται ανάπτυξη νεοπλασμάτων, με συχνότερα το δηλώδες αδένωμα, το δηλώδες καρκίνωμα και το χρωμόφοβο και συμβατικό ΝΚΚ<sup>10</sup>.

## ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Η πρόγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (ΝΚΚ) καθορίζεται κυρίως από τον ιστολογικό τύπο, το στάδιο επέκτασης του νεοπλάσματος και τον βαθμό της ιστολογικής κακοήθειας<sup>11</sup>. Το καρκίνωμα των αδραιοστικών σωληναρίων και το μυελοειδές καρκίνωμα παρουσιάζουν τη χειρότερη πρόγνωση και ακολουθεί το συμβατικό (διαυκοκυτταρικό), το δηλώδες και το χρωμόφοβο ΝΚΚ<sup>12</sup>.

## Σταδιοποίηση

Τα σημαντικότερα συστήματα σταδιοποίησης των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι το σύστημα του Robson και το σύστημα της UICC/AJCC/TNM 1997, Πίνακας 3<sup>11-13</sup>.

Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη σήμερα ταξινόμηση είναι της UICC/AJCC/TNM '97 η οποία αποτελεί ουσιαστικά επέκταση της ταξινόμησης του Robson και της UICC/AJCC/TNM '92. Αρχικά η αδυναμία του συστήματος κατά Robson να αξιολογήσει νέα ερευνητικά δεδομένα όπως η συσχέτιση της πρόγνωσης με το μέγεθος του όγκου, καθώς επίσης η ανάγκη συστηματικότερης, ακριβέστερης και πλουσιότερης σε πληροφορίες ταξινόμησης οδήγησαν στην ανάπτυξη της TNM ταξινόμησης του '92<sup>13</sup>. Βρέθηκε ότι τα νεοπλάσματα της κατηγορίας 1 κατά Robson με διάμετρο μικρότερη των 2,5 εκατοστών παρουσίαζαν καλύτερη βιολογική συμπεριφορά από τα υπόλοιπα νεοπλάσματα της ίδιας κατηγορίας. Στην TNM ταξινόμηση του 1992 καθιερώθηκαν οι κατηγορίες pT1 και pT2 για τα ενδονεφρικά νεοπλάσματα με το ίδιο όριο των 2,5 εκ. Στη συνέχεια ωστόσο, σε μερικές μελέτες, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των κατηγοριών, γεγονός που οδήγησε στην μετακίνηση του ορίου από τα 2,5 στα 7εκ (TNM '97). Σε μια νέα πρόσφατη αναθεώρηση της ταξινόμησης του '97, προτάθηκε ο διαχωρισμός της κατηγορίας pT1 σε pT1a (<4 εκ.) και pT1b (>4-7εκ.). Ο διαχωρισμός κρίθηκε απαραίτητος για την προσαρμογή της ταξινόμησης σε νέα ερευνητικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία το όριο των 7 εκ κρίνεται πολύ υψηλό για προγνωστική αξιολόγηση<sup>3</sup>.

**Πίνακας 3.** Συστήματα παθολογοανατομικής σταδιοποίησης των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων

<i>Robson: 1969</i>	<i>UICC/AJCC/TNM: 1992</i>	<i>UICC/AJCC/TNM: 1997</i>
1. Ενδονεφρικό	pT1 Ενδονεφρικό, 0 <2,5 εκ	pT1 Ενδονεφρικό, 0 <7 εκ
2. Διήθηση περινεφ. ιστών	pT2 Ενδονεφρικό, 0 >2,5 εκ	PT2 Ενδονεφρικό, 0 >7 εκ
3. Όγκος στη Ν.Φ., Κ.Κ.Φ. ή στους επιχώριους λεμφαδένες	pT3a Διήθ. περινεφ. ιστών, όχι περιτονία Gerota pT3a Διήθ. περινεφ. ιστών, όχι περιτονία Gerota pT3b Όγκος στην Ν.Φ. ή Κ.Κ.Φ.	pT3b Όγκος στην Ν.Φ. ή Κ.Κ.Φ κάτω από διάφραγμα pT3c Όγκος στην Κ.Κ.Φ. πάνω από διάφραγμα pT4 Όγκος πέρα από Gerota
4. Διήθηση γειτονικών οργάνων, μετάσταση	pT4 Όγκος πέρα από Gerota	pT4 Όγκος πέρα από Gerota

Ν.Φ.: Νεφρική φλέβα, Κ.Κ.Φ.: Κάτω κοίλη φλέβα

Η προγνωστική αξία των υπόλοιπων σταδίων της νόσου με εξαίρεση την διήθηση της νεφρικής και της κάτω κοίλης φλέβας έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Ασθενείς με διήθηση του περινεφρικού λίπους, έχουν καλύτερη επιβίωση απ' ότι ασθενείς με λεμφαδενική συμμετοχή και χειρότερη απ' αυτούς με ενδονεφρική μόνο εντόπιση<sup>12</sup>. Η προγνωστική αξία της διήθησης της νεφρικής και της κάτω κοίλης φλέβας μένει ακόμα να προσδιοριστεί<sup>13</sup>.

Σημαντικό είναι επίσης να τονιστεί ότι το στάδιο του νεοπλασματος θα πρέπει να εκτιμάται στα πλαίσια του ιστολογικού τύπου<sup>11</sup>. Για παράδειγμα, το μέγεθος του όγκου και η εξωνεφρική επέκταση δεν έχουν την ίδια προγνωστική αξία για το ογκοκύτωμα ή το χρωμόφοβο καρκίνωμα, όπως για το συμβατικό καρκίνωμα. Το ογκοκύτωμα, μολονότι είναι καλόηδες νεόπλασμα, συχνά (>20%) εμφανίζεται με εξωνεφρική επέκταση (pT3). Το χρωμόφοβο ΝΚΚ, μολονότι έχει τη μεγαλύτερη μέση τιμή διαμέτρου (8-9 εκ.) κατά την εμφάνισή του, παρουσιάζει τα καλύτερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μεταξύ των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων<sup>11</sup>.

### Διαβάθμιση

Μολονότι υπάρχουν πολλά συστήματα αξιολόγησης του βαθμού της ιστολογικής κακοήθειας του ΝΚΚ κανένα δεν έχει τύχει καθολικής αποδοχής<sup>12,13</sup>.

Η συγκριτική αξιολόγηση των κυριωτέρων συστημάτων διαβάθμισης του ΝΚΚ από διεθνή επιτροπή εργασίας<sup>15</sup> κατέληξε στα εξής συμπεράσματα:

1. Όλα τα συστήματα διαβάθμισης προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες πρόγνωσης

ιδιαίτερα στους ασθενείς του σταδίου I.

2. Το ιδανικό σύστημα διαβάθμισης μένει ακόμη να επινοηθεί.
3. Τα συστήματα διαβάθμισης τα οποία στηρίζονται σε πυρηνικούς χαρακτήρες υπερτερούν έναντι όλων των υπολοίπων συστημάτων.
4. Στα συστήματα πυρηνικής διαβάθμισης θα πρέπει να αξιολογείται η "χειρότερη" περιοχή, η έκταση της οποίας μένει ακόμη να προσδιοριστεί.
5. Η πυρηνική διαβάθμιση έχει προγνωστική αξία για το διαυγοκυτταρικό και το δηλώδες ΝΚΚ. Τα ερευνητικά δεδομένα για το χρωμόφοβο καρκίνωμα είναι ακόμα ανεπαρκή, ενώ το ογκοκύτωμα είναι ένα καλόηδες νεόπλασμα και δεν κρίζει διαβάθμισης
6. Το σύστημα με την ευρύτερη αποδοχή είναι το σύστημα κατά Fuhrman και συν. (1982) (Πίνακας 4)<sup>14</sup>. Παρουσιάζει μερικά προβλήματα αναπαραγωγιμότητας, τα σημαντικότερα των οποίων εστιάζονται στην αδυναμία αναγνώρισης των πυρηνίων και στην εκτίμηση του μεγέθους τους, ιδιαίτερα όταν η μονιμοποίηση είναι ανεπαρκής, ή όταν το μονιμοποιητικό υγρό δεν είναι η φορμόλη.
7. Η διαβάθμιση παραμένει πάντα υποκειμενική.

Η ενσωμάτωση πρόσθετων μορφολογικών παραμέτρων όπως ο αριθμός των μιτώσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερα συστήματα διαβάθμισης. Η ανάπτυξη ενός σύνθετου προγνωστικού δείκτη που θα συνδύαζε την πυρηνική διαβάθμιση με αντικειμενικότερες παραμέτρους, όπως τον δείκτη πολλαπλασιασμού και την πυρηνική μορφομετρική ανάλυση, θα πρέπει μελλοντικά να διερευνηθεί<sup>15</sup>.

**Πίνακας 4.** Διαβάθμιση του ΝΚΚ κατά Fuhrman και συν<sup>14</sup>

Βαθμός	Μέγεθος πυρήνα	Μορφολογία πυρήνα	Πυρήνια	Μεγέθυνση
1	10µm	Στρογγυλός και ομοιόμορφος	Απόντα ή μικρά	×400
2	15 µm	Ανώμαλος	Παρόντα	×400
3	20 µm	Εμφανώς ανώμαλος	Μεγάλα	×100
4	20+ µm	Bijarre ή πολύλοβος	Μεγάλα	×100

## ΣΥΜΒΑΤΙΚΟ (ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ) ΝΚΚ

Το συμβατικό ΝΚΚ περιλαμβάνει το 60-62% των επιδηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές, ετερόπλευρες και μονήρης. Γενετικά, στο 60% των σποραδικών περιπτώσεων παρατηρείται μερική ή πλήρης εξάλειψη του βραχέως σκέλους του χρωμοσώματος 3. Στους ασθενείς με νόσο του von Hippel-Lindau, που αναπτύσσουν και ΝΚΚ, παρατηρείται στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων, μερική ή πλήρης εξάλειψη του βραχέως σκέλους του χρωμοσώματος 3, με σημείο ρήξης πολύ κοντά στο γονίδιο του von Hippel-Lindau<sup>11</sup>.

Το συμβατικό ΝΚΚ αφορά κυρίως ενήλικες της 6<sup>ης</sup> και 7<sup>ης</sup> δεκαετίας ωστόσο σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Το κληρονομούμενο συμβατικό ΝΚΚ αφορά κυρίως την 4<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής και συχνά είναι πολυεστιακό και αμφοτερόπλευρο. Στις σποραδικές περιπτώσεις οι νεφροί προσβάλλονται με την ίδια περίπου συχνότητα και μόνο το 3,2% είναι πολυεστιακό<sup>11</sup>.

Το συμβατικό ΝΚΚ έχει την χειρότερη πρόγνωση μετά από το καρκίνωμα των αδριοστικών σπληναρίων και το μυελοειδές καρκίνωμα. Το 38% των ασθενών καταλήγει στους πρώτους 62,5 μήνες από τη διάγνωση της νόσου. Η ελεύθερα νόσου περίοδος και η γενικότερη πορεία του ασθενούς επηρεάζεται σημαντικά από το βαθμό διαφοροποίησης και το στάδιο του νεοπλάσματος. Η ιστολογική διαβάθμιση κατά Fuhrman και η κατά TNM σταδιοποίηση έχουν την καλύτερη εφαρμογή στο συμβατικό ΝΚΚ<sup>7</sup>.

### Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά

Μακροσκοπικά, το νεόπλασμα, στην κλασική του εμφάνιση, παρουσιάζει χρυσοκίτρινη χροιά λόγω της άφθονης παρουσίας λίπους και γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων. Στα χαμηλότερης διαφοροποίησης νεοπλάσματα η μικρή παρουσία

λίπους και γλυκογόνου προσδίδει ποικίλη μακροσκοπική εικόνα<sup>7</sup>.

Μικροσκοπικά, το 50% των νεοπλασμάτων παρουσιάζει αμιγές νησιδώδες ιστολογικό πρότυπο, ενώ το υπόλοιπο 50% παρουσιάζει μικτή ιστολογική εικόνα αποτελούμενη από κύστεις, δηλές ή ψευδοδηλές, σωληνάρια και σαρκωμάτωδεις περιοχές. Χαρακτηριστικό γνώρισμα όλων των ιστολογικών προτύπων – εκτός του σαρκωμάτωδους- αποτελεί η άφθονη παρουσία στο υπόστρωμα του νεοπλάσματος κολπωδών τριχοειδών αγγείων. Ο τρόπος ανάπτυξης των νεοπλασματικών κυττάρων σχετίζεται μερικώς με τον βαθμό διαφοροποίησης του καρκινώματος. Τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα τα χαρακτηρίζει κυρίως το νησιδώδες ιστολογικό πρότυπο, ενώ τα χαμηλής το συμπαγές, το δηλές/ψευδοδηλές και το σαρκωμάτωδες<sup>7</sup>.

Η μορφολογία των νεοπλασματικών κυττάρων ποικίλει. Παρατηρούνται πολυγωνικά, κυβικά, πολύμορφα και ατρακτόμορφα κύτταρα. Το κυτταρόπλασμα τους είναι διαυγές, εωσινόφιλο ή αμφίφιλο. Ο βαθμός διαφοροποίησης του καρκινώματος συνδυάζεται μερικώς με την μορφολογία των κυττάρων του νεοπλάσματος. Τα καρκινώματα βαθμού 1 αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από διαυγή κύτταρα, ενώ στα καρκινώματα υψηλότερου βαθμού ανευρίσκονται και ηωσινόφιλα-κοκκώδη κύτταρα. Μερικά, καρκινώματα βαθμού 3 και 4, αποτελούνται μόνο από ηωσινόφιλα-κοκκώδη κύτταρα και στις προηγούμενες ταξινομήσεις κατ'άσπονται στα κοκκιοκυτταρικά καρκινώματα. Με τα νέα ερευνητικά δεδομένα αυτά τα νεοπλάσματα θα πρέπει να ταξινομούνται ως συμβατικά και όχι ως κοκκιοκυτταρικά λόγω του ότι τα τελευταία δεν εκφράζουν πλέον ειδικό τύπο ΝΚΚ. Η κατανόηση ότι η μορφολογία των κυττάρων του κλασικού διαυκυτταρικού ΝΚΚ μπορεί να είναι και αμιγώς ηωσινόφιλη-κοκκώδης οδήγησε στην αλλαγή της ονομασίας αυτών των νεοπλασμάτων από διαυκυτταρικά σε συμβατικά ΝΚΚ. Κρίθηκε ωστόσο απαραίτητη η προσθήκη σε παρένθεση του όρου (διαυκυτταρικό) για την αποφυγή συγχύσεων<sup>7</sup>.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει συχνά το δηλώδες ΝΚΚ (ΘΝΚΚ), σπάνια το χρωμόφοβο ΝΚΚ (ΧΝΚΚ) και σπανιότερα το αγγειομυολίπωμα του νεφρού, τα μεταστατικά καρκινώματα και το καρκίνωμα της φλοιώδους μούρας του επινεφριδίου<sup>11</sup>.

Η λήψη πολλών τομών και η καλή γνώση των ποικίλων ιστολογικών προτύπων που παρουσιάζει το ΣΝΚΚ προσφέρουν τα καλύτερα εχέγγυα για την σωστή ταξινόμηση. Στις δύσκολες περιπτώσεις σημαντική βοήθεια προσφέρει η ανοσοϊστοχημεία, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και πρόσφατα η γενετική ανάλυση<sup>11</sup>.

Στη διαφορική διάγνωση από το ΘΝΚΚ θα πρέπει να προσεχθεί ιδιαίτερα η μορφή των δηλών, αληθείς ή ψευδείς, και η παρουσία αφρωδών ιστοκυττάρων στο στρώμα και κοκκίων αιμοσιδηρίνης στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων. Όλα τα ανωτέρω, εκτός από τις ψευδείς δηλές, αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα του δηλώδους καρκινώματος. Το δηλώδες καρκίνωμα, σε αντίθεση με το συμβατικό, παρουσιάζει δετική αντίδραση στην κυτοκερατίνη 7 (cyt 7). Ωστόσο, η πρακτική αξία αυτής της ανοσοχρώσης είναι περιορισμένη λόγω της σπάνιας έκφρασης στα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα. Στις δύσκολες περιπτώσεις, ο ασφαλέστερος τρόπος διαφορικής διάγνωσης είναι η γενετική ανάλυση (Πίνακας 2)<sup>11</sup>.

Το συμβατικό ΝΚΚ σπάνια παρουσιάζει μεγάλα, πολύμορφα, διαυγή κύτταρα παρόμοια με εκείνα του χρωμόφοβου καρκινώματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις σημαντική βοήθεια προσφέρει η ιστοχημική χρώση Hale's colloidal iron, χαρακτηριστικά δετική στο χρωμόφοβο καρκίνωμα, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Η.Μ.) με την ανάδειξη των μικροκυστιδίων στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του χρωμόφοβου καρκινώματος και στις δύσκολες περιπτώσεις η γενετική ανάλυση (Πίνακας 2)<sup>11</sup>.

Πολύ σπάνια, ο επιδηλιοειδής υποτύπος του αγγειομυολιπώματος έχει παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά με το συμβατικό ΝΚΚ. Η ανοσοϊστοχημεία προσφέρει σημαντική βοήθεια σε αυτές τις περιπτώσεις. Το ΣΝΚΚ, σε αντίθεση με το αγγειομυολίπωμα, είναι δετικό στις κερατίνες (CAM 5,2) και στο επιδηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (EMA) και αρνητικό στην ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (SMA) και στην HMB-45. Στη διαφορική διάγνωση από τα μεταστατικά καρκινώματα σημαντική βοήθεια

προσφέρει η καλή γνώση του ιστορικού. Τέλος, ο διαφορετικός ανοσοφαινότυπος συμβάλλει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση από το καρκίνωμα του φλοιού του επινεφριδίου. Το τελευταίο, σε αντίθεση με το ΣΝΚΚ, είναι δετικό στην ανασταλίνη (inhibin) και αρνητικό στο EMA<sup>11</sup>.

## ΘΗΛΩΔΕΣ (ΧΡΩΜΟΦΙΛΟ) ΝΚΚ

Το δηλώδες ΝΚΚ (ΘΝΚΚ) αποτελεί το 7%-14% των ΝΚΚ<sup>11</sup>. Μολονότι πρώιμες κλινικές μελέτες είχαν επισημάνει τα ιδιαίτερα κλινικά του χαρακτηριστικά η οριστική ιστολογική ταυτοποίηση του νεοπλάσματος έγινε το 1976 από τους Mancilla-Jimenez και συνεργάτες<sup>17</sup>. Παρουσιάζει ιδιαίτερες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις οι οποίες το διαχωρίζουν από τα υπόλοιπα ΝΚΚ (Πίνακας 2).

Το ΘΝΚΚ προσβάλλει άτομα από την 3<sup>η</sup> έως και την 8<sup>η</sup> δεκαετία με συχνότερη εμφάνιση κατά την 6<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> δεκαετία. Όπως όλα τα άλλα νεοπλάσματα του νεφρού συχνά αποτελεί τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς εμφανίζουν ετερόπλευρο όγκο, ωστόσο είναι το κατ' εξοχήν νεόπλασμα του νεφρού με αμφοτερόπλευρη ή πολυεστιακή εμφάνιση<sup>17</sup>.

Η πρόγνωση του ΘΝΚΚ είναι πολύ καλύτερη από το ΣΝΚΚ και χειρότερη από το ΧΝΚΚ. Η ελεύθερα νόσου πενταετής επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται από 79% έως 92%<sup>11</sup>. Η αξία της ιστολογικής διαβάθμισης του νεοπλάσματος αποτελεί σημείο τριβής μεταξύ των ερευνητών. Η επικρατέστερη άποψη είναι ότι ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της βιολογικής του συμπεριφοράς<sup>12</sup>. Σε πρόσφατες μελέτες μάλιστα, υποστηρίζεται ότι ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος συνδυάζεται με δύο ιστολογικούς υποτύπους του όγκου. Τα καλής διαφοροποίησης ΘΝΚΚ παρουσιάζουν βασίφιλο κυτταρόπλασμα ενώ τα χαμηλής διαφοροποίησης ηωσινόφιλο<sup>11</sup>.

## Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά

Χαρακτηριστικό μακροσκοπικό εύρημα αποτελεί η πολυεστιακότητα του νεοπλάσματος. Τα περισσότερα των νεοπλασμάτων παρουσιάζουν ποικίλη μακροσκοπική εμφάνιση η οποία μερικώς συνδυάζεται με τα μικροσκοπικά τους χαρακτηριστικά. Η παρουσία αφρωδών ιστο-

κυττάρων στο υπόστρωμα προσδίδει χρυσοκίτρινη όψη, ενώ οι αιμορραγίες και η νέκρωση ερυθρόφαιη και καφεοειδή χροιά. Πολύ συχνά το νεόπλασμα περιβάλλεται από κάψα και παρουσιάζει κυστική εκφύλιση<sup>6</sup>.

Μικροσκοπικά, οι δηλές με τα ψαμμώδη σωμάτια και τα αφρώδη ιστιοκύτταρα στον μίσχο των δηλών και τα κοκκία αιμοσιδηρίνης στο κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων αποτελούν το χαρακτηριστικότερο εύρημα του νεοπλάσματος. Συχνά ωστόσο, ο πολύ λεπτός ινοαγγειακός μίσχος των δηλών, η απουσία των αφρώδων ιστιοκυττάρων και η πυκνή διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων προσδίδει δηλώδη/δοκιδώδη ή δηλώδη/συμπαγή όψη στο νεόπλασμα καθιστώντας δύσκολη την ταυτοποίησή του. Επίσης, η παρουσία σε μεγάλο αριθμό νεοπλασμάτων συμπαγούς, σωληνώδους ή δίκην νεφρικού σπειράματος αρχιτεκτονικής δομής καθιστά δύσκολη την ανεύρεση του δηλώδους ιστολογικού προτύπου το οποίο ωστόσο, έστω και σε μικρό ποσοστό, αποτελεί σταθερό εύρημα του νεοπλάσματος<sup>6</sup>.

Διχογνωμία υπάρχει όσον αφορά το ποσοστό συμμετοχής του δηλώδους ιστολογικού προτύπου για τον χαρακτηρισμό του νεοπλάσματος ως δηλώδους<sup>18</sup>. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) στην τελευταία της ταξινόμηση για τα νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων θεωρεί απαραίτητη προϋπόθεση την παρουσία, τουλάχιστον στο 50% του νεοπλάσματος της δηλώδους αρχιτεκτονικής δομής. Οι

Renshaw και συν. (1997) έδειξαν ότι και ο συμπαγής υποτύπος του νεοπλάσματος παρουσιάζει τις ίδιες γενετικές αλλοιώσεις με το κλασικό δηλώδες καρκίνωμα<sup>19</sup>.

Τα κύτταρα του νεοπλάσματος είναι συνήθως κυβικά ή κυλινδρικά και σπάνια στις συμπαγείς περιοχές πολυγωνικά. Το κυτταρόπλασμά τους είναι βασίφιλο, αμφίφιλο ή ηωσινόφιλο. Τα διαυγή κύτταρα αποτελούν εσιακό εύρημα και μόνο σε συμπαγείς περιοχές. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των πυρήνων ποικίλουν, με πυρήνες μικρούς ομοιόμορφους και χωρίς πυρήνιο έως μεγάλους σχετικά πολύμορφους με έντονα πυρήνια<sup>6</sup>.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το δηλώδες/ψευδοδηλώδες ΣΝΚΚ, το καρκίνωμα των αδραιοειδών σωληναρίων και το ουροθηλιακό καρκίνωμα. Τα διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία από το ΣΝΚΚ αναφέρθηκαν λεπτομερώς στο αντίστοιχο κεφάλαιο ενώ τα στοιχεία από τα υπόλοιπα καρκινώματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5<sup>11</sup>.

## ΧΡΩΜΟΦΟΒΟ ΝΚΚ

Το χρωμόφοβο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ΧΝΚΚ) αποτελεί το 6-11% των επιδηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρού<sup>11</sup>. Η ηλικία και η συχνότητα με την οποία προσβάλλονται τα δύο φύλα είναι παρόμοια με εκείνη του ΣΝΚΚ<sup>11</sup>. Η ταυτοποίησή του το 1985 από τους Thoenes και συν<sup>1</sup>, έδωσε το ερέθισμα στην ομάδα αυτή των ερευνητών ώστε να προβούν στη συνολική

**Πίνακας 5.** Στοιχεία διαφορικής διάγνωσης μεταξύ του δηλώδους ΝΚΚ, του καρκινώματος των αδραιοειδών σωληναρίων και του ουροθηλιακού καρκινώματος

	Θηλώδες ΝΚΚ	Ca αδραιοειδών	Ca ουροθηλίου
Θηλές/σωληνάκια	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Πυρηνικό grade	Ποικίλο	Συνήθως μεγάλο	Συνήθως μεγάλο
Δεσμοπλασία στρώματος	Σπάνια	Συχνή	Συχνή
Ιστιοκύτταρα	Συχνά	Σπάνια	Σπάνια
΄Δυσπλαστικά΄ σωληνάκια	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ενδοκυττάρια βλέννη	ΟΧΙ	Συχνή	Σπάνια
Πολυεστιακότητα	Συχνή	Σπάνια	Σπάνια
<b>ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ</b>			
CEA	Αρνητική	± <sup>a</sup>	± <sup>a</sup>
PNA	Αρνητική	± <sup>a</sup>	± <sup>a</sup>
UEA	Αρνητική	± <sup>a</sup>	± <sup>a</sup>
CK 7	± <sup>a</sup>	± <sup>a</sup>	± <sup>a</sup>

CEA: Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, PNA: Λεκτίνη Peanut, UEA: Λεκτίνη Ulex

CK 7: Κυτοκερατίνη 7.

<sup>a</sup> Μπορεί να είναι θετική ή αρνητική.

επανεκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων, γεγονός που αποτέλεσε τη βάση της ταξινόμησης του Mainz και της σημερινής ταξινόμησης του Rochester (UICC/AJCC 1997)<sup>5</sup>.

Πιθανολογείται ότι το ΧΝΚΚ έχει κοινή προέλευση με το ογκοκύτωμα του νεφρού προερχόμενο από τα εμβόλιμα κύτταρα των αδροιστικών σωληναρίων του φλοιού. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ των δύο νεοπλασμάτων με παρουσία και υβριδικών μορφών μεταξύ των δύο<sup>21</sup>.

Έχει την καλύτερη πρόγνωση από όλα τα καρκινώματα του νεφρού. Μολονότι το κλασικό ΧΝΚΚ μπορεί να δώσει μεταστάσεις και να προκαλέσει τον θάνατο του ασθενή, επιδεικτική βιολογική συμπεριφορά εκφράζουν κυρίως εκείνα που παρουσιάζουν και σαρκωμάτωδες περιοχές<sup>11</sup>.

### **Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά**

Στην τυπική μακροσκοπική του εμφάνιση το ΧΝΚΚ είναι καλά περιγεγραμμένο, ομοιογενές, ελαστικό, χαλκόχρωμο με συμπαγή σύσταση. Το 15% των όγκων παρουσιάζει κεντρική ίνωση. Είναι συνήθως ευμέγεθες με διάμετρο που φθάνει και τα 23 εκ.

Ο τρόπος ανάπτυξης του νεοπλάσματος είναι κυρίως συμπαγής με περιοχές σωληνώδους, δοκιδώδους, κυστικής και σπάνια σαρκωματώδους αρχιτεκτονικής δομής. Το τυπικό κύτταρο του νεοπλάσματος αποτελείται από αραιοχρωματικό-χρωμόφοβο κυτταρόπλασμα στο οποίο, στις μεγάλες μεγεθύνσεις, αναγνωρίζονται λεπτοφυή ινίδια ή μικροκύστες. Είναι μεγάλα κύτταρα, με σαφή κυτταρικά όρια και άφθονο κυτταρόπλασμα το οποίο σε αρκετές περιπτώσεις είναι έντονα διογκωμένο από την παρουσία πολλαπλών μικροκύστεων, οι οποίες στη συνήδη χρώση της αιματοξυλίνης-ηωσίνης του προσδίδουν όψη φυτικού κυττάρου. Αρκετά συχνά αναγνωρίζεται και ένα δεύτερο είδος ηωσινόφιλων κυττάρων τα οποία συνήθως αποτελούν τη μειονότητα. Όταν υπερέχουν τα ηωσινόφιλα κύτταρα -περίπου στο 30% των περιπτώσεων- δημιουργούνται σοβαρά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από το ογκοκύτωμα. Σταθερό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο του ΧΝΚΚ αποτελεί η παρουσία περιπυρηνικής άλω στα κύτταρα του όγκου και η δετική αντίδρασή τους στην ιστοχημική χρώση Hale's colloidal iron. Η πρακτική αξία ωστό-

σο της τελευταίας είναι περιορισμένη λόγω της δύσκολης εφαρμογής και ερμηνείας της. Σημαντική βοήθεια προσφέρει το ΗΜ με το οποίο αναγνωρίζονται πολλαπλές μικροκύστες κυρίως γύρω από τον πυρήνα των κυττάρων οι οποίες πιθανώς αποτελούν κυστικές διατάσεις των μιτοχονδρίων ή του ενδοπλασματικού δικτύου.

Πολλά νεοπλάσματα του παρελθόντος με διάγνωση 'κοκκιοκυτταρικού καρκινώματος' σήμερα θα ταξινομούντο ως ΧΝΚΚ, ΣΝΚΚ ή και ως ογκοκυτώματα. Η σαφής διαφορά στην βιολογική τους συμπεριφορά επιβάλλει τη λεπτομερή αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων σε πολλαπλές τομές για τη σωστή διάγνωση. Στις δύσκολες περιπτώσεις σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει το ΗΜ και η γενετική ανάλυση (Πίνακας 2).

### **ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΩΝ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ**

Το καρκίνωμα των αδροιστικών σωληναρίων αποτελεί σπάνιο νεόπλασμα που περιλαμβάνει λιγότερο από 1% των επιδηλιακών νεοπλασμάτων του νεφρικού παρεγχύματος. Επειδή το φάσμα των ιστολογικών αλλοιώσεων που μπορεί να παρουσιάσει το νεόπλασμα δεν έχει ακόμα πλήρως καθοριστεί, συχνά στην κατηγορία αυτή των καρκινωμάτων εντάσσονται αποδιαφοροποιημένα νεοπλάσματα με δηλώδη και σωληνώδη αρχιτεκτονική δομή που δεν μπορούν να ενταχθούν σε κάποια άλλη κατηγορία ΝΚΚ. Ωστόσο, σύμφωνα με την άποψη των περισσοτέρων, στα καρκινώματα των αδροιστικών σωληναρίων θα πρέπει να εντάσσονται μόνο εκείνα με την κλασική ιστολογική εμφάνιση και όλα τα υπόλοιπα στα αταξινόμητα<sup>6</sup>.

Οι γενετικές αλλοιώσεις που το χαρακτηρίζουν παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Καμία ωστόσο από τις γενετικές αλλοιώσεις που αναγράφονται δεν αποτελεί σταθερό γνώρισμα όλων των καρκινωμάτων αυτών. Επειδή το καρκίνωμα των αδροιστικών σωληναρίων είναι σπάνιο και τα δημοσιευμένα περιστατικά παρουσιάζουν μορφολογική ετερογένεια, είναι λογικό να μην υπάρχει ακόμη ένα σταθερό γενετικό πρότυπο. Σημαντικό ωστόσο είναι το γεγονός ότι από όλα τα νεοπλάσματα που μελετήθηκαν μέχρι σήμερα κανένα δεν παρουσίασε ελλείψεις στο χρωμόσωμα 3 και τρισωμία στα χρωμοσώματα 7/17, γενετικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο ΣΝΚΚ και στο

ΘΝΚΚ αντίστοιχα.

Το καρκίνωμα των αδραιοστικών σωληναρίων προσβάλλει όλες τις ηλικίες με μέση ηλικία εμφάνισης τα 52 έτη. Παρουσιάζει έντονα επιδεδική βιολογική συμπεριφορά με μεταστάσεις στο 50% των περιπτώσεων κατά την εμφάνιση της νόσου και θάνατο των περισσότερων ασθενών στους πρώτους 24 μήνες.

### **Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά**

Το καρκίνωμα των αδραιοστικών σωληναρίων στην τυπική μακροσκοπική του εμφάνιση είναι μονήρες, συμπαγές και λευκόφαιο νεόπλασμα, με ασαφή όρια και σπάνια συνδυάζεται με κύστες, νεκρώσεις και αιμορραγίες. Στην κλασική μικροσκοπική του εμφάνιση παρουσιάζει σωληνάρια, μικροκύστες, δηλές ή μικροκύστες με δηλές και πυκνό ινώδες στρώμα συχνά με φλεγμονή. Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν ηωσινόφιλο, βασίφιλο ή αμφίφιλο κυτταρόπλασμα με άτυπους πυρήνες και έντονο πυρήνιο. Συχνά είναι ατρακτόμορφα και σε σπάνιες περιπτώσεις η υφή του νεοπλασματος είναι διάχυτα σαρκωματούδης. Χαρακτηριστικό μικροσκοπικό εύρημα αποτελεί επίσης η δυσπλασία του επιθηλίου των παρακείμενων στο νεόπλασμα αδραιοστικών σωληναρίων.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως το ΘΝΚΚ και το δηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου.

### **ΜΥΕΛΟΕΙΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

Το 1995, οι Davis και συνεργάτες<sup>20</sup> και στη συνέχεια και άλλοι ερευνητές, παρουσίασαν έναν ιδιαίτερο τύπο νεοπλασματος του νεφρού, που αφορούσε νεαρούς ασθενείς των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, καταγόμενους από κράτη της Μεσογείου και της Αφρικής, φορείς του στίγματος της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Το νεόπλασμα εντοπιζόταν στη μυελώδη μοίρα του νεφρού, είχε ιδιαίτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά και ήταν ιδιαίτερα κακόηδες. Οι ασθενείς είχαν ηλικία από 11 έως 39 έτη, με μέση ηλικία τα 22 έτη<sup>20</sup>.

Μικροσκοπικά, τα νεοπλασματα αυτά είχαν πολλά κοινά ιστολογικά χαρακτηριστικά με το καρκίνωμα των αδραιοστικών σωληναρίων και γι' αυτό πιθανολογήθηκε ότι αποτελούν μια ιδιαίτερη υποκατηγορία αυτού του νεοπλασματος. Στη συνέχεια ωστόσο, η ανεύρεση ιστολογικών στοιχείων παρόμοιων με εκείνων του

όγκου του λεκιδικού ασκού και σπανιότερα του αδενοκυστικού καρκινώματος καθώς επίσης η χαρακτηριστική κλινική εικόνα των ασθενών τα ξεχώρισε από τα καρκινώματα των αδραιοστικών σωληναρίων και τα αξιολόγησε ως ξεχωριστά νεοπλάσματα<sup>20</sup>.

### **ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΑ ΝΚΚ**

Στην κατηγορία αυτή των καρκινωμάτων, σύμφωνα με την ταξινόμηση της UICC/AJCC 1997, θα πρέπει να εντάσσονται νεοπλάσματα που δεν πληρούν τα ιστολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά των γνωστών μέχρι σήμερα καρκινωμάτων του νεφρού. Από τις διάφορες δημοσιευμένες σειρές προκύπτει ότι αποτελούν το 6-7% των καρκινωμάτων του νεφρού<sup>11,5</sup>. Επειδή αυτή η κατηγορία εξ ορισμού περιέχει νεοπλάσματα με έντονη ιστολογική και γενετική πολυμορφία τα όριά της δεν μπορούν να καθοριστούν με σαφήνεια. Ωστόσο, σύμφωνα με την επιτροπή ταξινόμησης της UICC/AJCC 1997<sup>5</sup> τα νεοπλάσματα αυτής της κατηγορίας θα πρέπει να έχουν: α) περιοχές με μικρή έστω ομοιότητα με κάποιο από τα γνωστά καρκινώματα του νεφρού, β) μόνο σαρκωματούδη κύτταρα, γ) παραγωγή βλέννης, ε) μίξη επιθηλιακών και στρωματικών στοιχείων με αδυναμία αναγνώρισης του κυτταρικού τύπου.

### **ΠΟΛΥΧΩΡΟ ΚΥΣΤΙΚΟ ΝΚΚ**

Το πολύχωρο κυστικό ΝΚΚ αποτελεί μια σπάνια ποικιλία του συμβατικού (διαυγοκυτταρικού) ΝΚΚ. Η βιολογική του συμπεριφορά δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Από τα περιστατικά που μέχρι σήμερα έχουν ανακοινωθεί κανένα δεν παρουσίασε κακοήδη βιολογική συμπεριφορά, ωστόσο ο μικρός αριθμός των περιστατικών και η ελλιπής παρακολούθηση αυτών δεν επιτρέπει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων<sup>16</sup>.

Μακροσκοπικά, εμφανίζεται ως μια καλά περιγεγραμμένη πολυκυστική ογκόμορφη εξεργασία που περιβάλλεται από ινώδη ψευδοκάψα. Η διάμετρος του όγκου μπορεί να φθάσει και τα 13 εκ. Οι κύστες είναι λεπτοτοιχωματικές με λεία έσω και έξω επιφάνεια και πληρούνται από ορώδες ή οροαιματηρό υγρό. Συμπαγείς ογκόμορφες περιοχές δεν παρατηρούνται<sup>16</sup>.

Μικροσκοπικά, τα λεπτά ινώδη τοιχώματα των κύστεων επενδύονται από μονόστιβο ή

πολύστιβο επιδήλιο το οποία συχνά αποπίπτει. Σπάνια, παρατηρούνται δηλές. Το κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων είναι διαυγές με βαθμό διαφοροποίησης κατά Furhman 1 ή 2. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το κυστικό νέφρωμα και τις πολύχωρες κύστεις του νεφρού<sup>16</sup>.

### **ΘΗΛΩΔΕΣ (ΧΡΩΜΟΦΙΛΟ) ΑΔΕΝΩΜΑ**

Το θηλώδες αδένωμα είναι το συχνότερο νεφροκυτταρικό νεόπλασμα και συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα των νεφρών των ενηλίκων. Εξ ορισμού η διάμετρος του κυμαίνεται μεταξύ των 3 mm και των 5mm<sup>5</sup>. Τα ιστολογικά του χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με το καλά διαφοροποιημένο (grade 1) θηλώδες καρκίνωμα. Η καλοήθης βιολογική του συμπεριφορά συνάγεται από το γεγονός ότι μολονότι είναι συχνό, σπάνια συνδυάζεται με θηλώδες καρκίνωμα<sup>5</sup>. Ωστόσο, μολονότι συχνά το μέγεθος του νεοπλάσματος προδικάζει την βιολογική του συμπεριφορά, ο χαρακτηρισμός ενός νεοπλάσματος ως καρκίνωμα ή αδένωμα μόνο από το μέγεθός του είναι επιστημονικά επισφαλής. Καλό είναι, σύμφωνα με τους Reuter και Gaudin (1999), σε μεμονωμένες περιπτώσεις να χρησιμοποιείται ο όρος "το αποκαλούμενο αδένωμα"<sup>11</sup>. Παρουσιάζει τις ίδιες γενετικές αλλοιώσεις με το θηλώδες καρκίνωμα (Πίνακας 2).

### **ΟΓΚΟΚΥΤΩΜΑ**

Τα ογκοκυτώματα αποτελούν το 7 έως 10% των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων του νεφρού. Οι περισσότερες σειρές αναφέρουν ευρύ φάσμα ηλικιακής κατανομής με συχνότερη εμφάνιση κατά την 7η δεκαετία. Συχνότερα προσβάλουν τους άνδρες, σε αναλογία 2/1 σε σχέση με τις γυναίκες. Συχνά, η ανεύρεση του νεοπλάσματος αποτελεί τυχαίο απεικονιστικό εύρημα<sup>22</sup>.

Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα νεφροκυτταρικά νεοπλάσματα δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικές χρωμοσωμικές αλλοιώσεις. Οι συχνότερες γενετικές αλλοιώσεις του παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Η βιολογική συμπεριφορά των ογκοκυττάρων του νεφρού είναι καλοήθης. Το συμπέρασμα αυτό συνάγεται από σχολαστικές, κλινικοεργαστηριακές μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι μόνο ένα καλά τεκμηριωμένο ιστολογικά ογκοκύττωμα ανέπτυξε μεταστάσεις στο ήπαρ

που ωστόσο παρέμειναν σταθερές σε μέγεθος για περισσότερο από 10 χρόνια<sup>23</sup>. Παλαιότερες δημοσιεύσεις μεταστατικών ή 'κακοήδων' ογκοκυττάρων, χωρίς αμφιβολία, αποτελούν νεοπλάσματα που με τα σημερινά ιστολογικά δεδομένα θα εταξινομούτο ως ΧΝΚΚ ή ΣΝΚΚ<sup>22</sup>.

### **Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά**

Μακροσκοπικά τα ογκοκυτώματα είναι περιγεγραμμένα,, συμπαγή και ομοιογενή νεοπλάσματα με χαρακτηριστική καφεκόκκινη ή κιτρινόφαιη χροιά και συχνή κεντρική ίνωση. Η κεντρική - αστεροειδούς σχήματος ουλή δεν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα μόνο των ογκοκυττάρων όπως παλαιότερα επιστεύετο. Την εμφανίζουν νεοπλάσματα με βραδεία ανάπτυξη όπως το ΧΝΚΚ ή ακόμα και τα καλά διαφοροποιημένα ΣΝΚΚ<sup>23</sup>.

Μικροσκοπικά ο τρόπος ανάπτυξης του νεοπλάσματος είναι ποικίλος με παρουσία συμπαγών περιοχών, φωλεών, κυψελίδων, σωληναρίων και μικροκύστεων. Το υπόστρωμα είναι υποκυτταρικό, υαλοειδοποιημένο και κατά θέσεις οιδηματώδες. Τα κλασικά ογκοκύτταρα, με το άφθονο μικροκοκκώδες κυτταρόπλασμα, τους στρογγυλούς μικρούς ομοιόμορφους πυρήνες και το μικρό πυρήνιο, αποτελούν τα κατ' εξοχή κύτταρα του νεοπλάσματος. Σπάνια ανευρίσκονται ογκοβλάστες. Η μιτωτική δραστηριότητα του νεοπλάσματος είναι πολύ ήπια και ποτέ δεν παρατηρούνται άτυπες μιτώσεις ή νεκρώσεις. Επέκταση του νεοπλάσματος στο περινεφρικό λίπος και διήθηση αγγείων παρατηρείται στο 20% και 5% των περιπτώσεων αντίστοιχα<sup>23</sup>.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει όλα τα νεοπλάσματα του νεφρού με κοκκώδες-ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και κυρίως το ΧΝΚΚ και το επιδηλιοειδές αγγειομυολίπωμα. Η διαφορική διάγνωση από το πρώτο περιγράφηκε λεπτομερώς στο αντίστοιχο κεφάλαιο ενώ στο δεύτερο σημαντική βοήθεια προσφέρει η ανοσοϊστοχημική χρώση ΗΜΒ-45, στην οποία το αγγειομυολίπωμα σε αντίθεση με το ογκοκύττωμα παρουσιάζει δετική αντίδραση<sup>6</sup>.

### **ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΟ ΑΔΕΝΩΜΑ ΚΑΙ ΑΔΕΝΟΪΝΩΜΑ**

Το μετανεφρικό αδένωμα και το, στενά σχετιζόμενο με αυτό, αδενοϊνώμα έχουν περιγραφεί σχετικά πρόσφατα<sup>24</sup>. Προσβάλουν όλες τις

ηλικίες, συχνότερα τις γυναίκες (αναλογία γυναικών προς άνδρες 2/1). Η συμπτωματολογία είναι η συνήθης των ογκόμορφων καλοήδων νεοπλασματικών εξεργασιών του νεφρού. Σπάνια, συνδυάζεται με πολυκυτταραιμία. Οι γενετικές του αλλοιώσεις είναι μη ειδικές (Πίνακας 2).

### **Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά**

Μακροσκοπικά, και τα δύο νεοπλάσματα είναι καλά περιγεγραμμένα, συμπαγή, υποκίτρινα/λευκόφαια, με παρουσία, σε ορισμένες περιπτώσεις, εστιακής αιμορραγικής νέκρωσης ή κυστικής εκφύλισης. Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζονται από μικρού διαμετρήματος σωληνάρια, σε πυκνή διάταξη, διαχωριζόμενα από ελάχιστο λεπτοφυές υπόστρωμα. Στο μισό περίπου των περιπτώσεων αναγνωρίζονται δηλές ή του τύπου του νεφρικού σπειράματος σχηματισμοί, συχνά με εναποθέσεις αλάτων ασβεστίου. Σπάνια, η πολύ συμπαγής ανάπτυξη και η συμπίεση των σωληναρίων προσδίδει εικόνα νεφρικού βλαστήματος η οποία θα πρέπει να αξιολογείται λεπτομερώς για να προσδιορίζεται επακριβώς η φύση του νεοπλάσματος. Το κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων είναι ελάχιστο, οι πυρήνες μικροί και ομοιόμορφοι και οι πυρηνοκίνησιες σπάνιες. Το μετανεφρικό αδενώωμα είναι διφασικό νεόπλασμα αποτελούμενο από επιθηλιακό και μεσεγχυματογενές στοιχείο. Το επιθηλιακό στοιχείο είναι παρόμοιο με το μετανεφρικό αδένωμα. Το μεσεγχυματογενές στοιχείο αποτελείται από διαπλεκόμενες δεσμίδες ατρακτόμορφων κυττάρων μορφολογίας ινοβλαστών. Εστιακά μπορεί να παρουσιάσει ίνωση και μυξοειδή μετατροπή.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. 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* 181:125-143, 1986.
2. Kovaks G. Molecular differential pathology of renal tumors. *Histopathology* 22:1-8, 1993.
3. Fleming S. The impact of genetics on the classification of renal carcinoma. *Histopathology* 22: 89-92, 1993.
4. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865-875, 1996.
5. Storcel S, Eble JN, Adlakha K. et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 80: 987-989, 1997.
6. Reuter VE, Presti JC. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 27(2):124-37, 2000.
7. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335:865-875, 1996.
8. Bryant DA, Scheinfeld AG Russo P et al. Conventional renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 183 cases from 1991 to 1994. *Mod Pathol* 11:77a (abst), 1998.
9. Mallemaard A, Lindblad P, Schlehofer B, et al. International renal cancer study. III. Role of weight, height, physical activity and use of amfetamines. *Int J Cancer* 60:350-354, 1995.
10. Bonsib MS. Risk and prognosis in renal neoplasms. A pathologist's prospective. *Urol Clin North Am* 26:643-660, 1999.
11. Reuter EV and Gaudin BP. Adult renal tumors. In: Sternberg SS. (ed) *Diagnostic surgical pathology* (ed 3). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999:1785-1824.
12. Gelb AB. Renal cell carcinoma. Current prognostic factors. *Cancer* 80:981-986, 1997.
13. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 15(1): 68-76, 1998.
14. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655-663, 1982.
15. Medeiros JL, Jones EC, Aizawa S. Grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 80:990-991, 1997.
16. Eble JN, Bonsib SM. Extensive cystic renal neoplasms: Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol* 15:2-20, 1998.
17. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 38:2469-2480, 1976.
18. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LG. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 103:624-635, 1995.
19. Renshaw AA, Zhang H, Corles CL, et al. Solid variant of papillary renal cell carcinoma: clinicopathologic and genetic features. *Am J Surg Pathol* 21:1203-1209, 1997.
20. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 19:1-11, 1995.
21. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, et al. Renal oncocytosis; morphologic spectrum and mor-

- phogenetic considerations: A study of 10 cases  
Am J Surg Pathol 23: 1094-1101, 1999.
22. 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 21: 1-12, 1997.
23. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, et al. Renal oncocytoma: A clinicopathologic study of 70 cases. Am J Surg Pathol 21: 871-883, 1997.
24. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA, et al. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. Am J Surg Pathol 19:1101-1114, 1995.

---

**Corresponding author:**  
Papanikolaou A.  
3 Paridos str., GR 55134  
Thessaloniki  
Tel. 2310-892048

---

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:**  
Παπανικολάου Αθανάσιος  
Πάριδος 3 ΤΚ 55134  
Καλαμαριά Θεσ/νίκη  
Τηλ: 2310- 892048