

## Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele A felnőttkori vesedaganatok egységes pathológiai feldolgozásáról és értékeléséről

*Készítette: A Pathológus Szakmai Kollégium*

### Bevezetés

Ez a módszertani levél a vesedaganatok WHO klasszifikációja (7), az AJCC Cancer Staging Manual-ja (1), a UICC TNM-atlasza (8), a brit pathologusok nephrectomiás indítási ajánlása (2), valamint a a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetében vizsgált 469 felnőttkori vesedaganat szövettani elemzése alapján (4) készült. Magyarországon, más országok adataihoz hasonlóan, a felnőttkori vesedaganatok döntő többsége (87%) rosszindulatú, a gyakoriság csúcsa a 60. év körül van. A rosszindulatú tumorok nagy része (91%) vesesejtes carcinoma. A kezelés sebészi, a daganat ugyanis ellenáll a kemoterápiának és a radioterápiának. A műtéti eljárás a képpalkotó eljárások figyelembe vételével lehet radikális nephrectomia (a daganat ép zsíros tokkal történő eltávolítása), radikális nephrectomia regionális lymphadenectomiával, nephrectomia, ill. részleges nephrectomia (6).

### Anatómia

A vesét három tok veszi körül. Legfelül helyezkedik el a rostos tok, ezt övezi a zsíros tok (benne a mellékvese), melyet kívülről a laza szövésű fascia renalis (Gerota-fascia) övez. A zsíros tok szövete a vesekapunál befordul a veseöblbe (*sinus renalis*). A veseöbl képletei a vesét ellátó erek elsődleges elágazódásai (szövettan: az érfalban simaizom), a vesemedence, a vesekelyhek, továbbá a vesemedencei zsírszövet a benne elhelyezkedő kisvénákkal és nyirokerekkel. A regionális nyirokcsomók közé a vese hílusi, a v. cava melletti, az aorta melletti, ill. a sebész által másképpen nem jelölt retroperitonealis nyirokcsomók tartoznak.

### TNM stádium besorolás

A veserák legfontosabb kórijósló tényezője a sebészi eltávolítás időpontjában megállapított daganatos kiterjedtség, azaz a tumor TNM stádiuma (1. táblázat [1, 8]). A stádium szabja meg a betegkövetés vizsgálati stratégiáját, és az esetleges adjuváns immunterápiát (6). A besorolás alapja a gondos makroszkópos észlelés; a szövettani vizsgálatnak a szabad szemmel nem észlelhető korai extrarenalis terjedésben, a vena-invasio kimutatásában, ill. a nyirokcsomóba adott áttét igazolásában van szerepe. A besorolásnál nem szabad elfelejteni, hogy a veseöbl **extrarenalis**. A vesesejtes carcinoma igen gyakran áttokot képez, amely a daganatos terjedés során összekapaszkodik a capsula fibrosa-val, és ilyenkor a szövettani vizsgálat az áttokot nem tudja elkülöníteni a rostos toktól. Magányos daganatnál a **pT1-pT4** stádiumok megállapítása nem okoz gondot. Többgócú tumor esetén (a szövettani vizsgálat a közvetlen terjedést kizárta) a daganatos csomókat külön tumornak tekintjük. Ha nyirokcsomó vagy távoli áttét fennáll, feltételezzük, hogy az a legnagyobb primer tumorból származott. Tumortrombus: a v. cava inferior-ban elhelyezkedő daganatos növedék sebészi neve.

### A veserák a vesében helyezkedik el

A **pT1** stádiumon belül a daganat legnagyobb átmérője alapján 4 cm-nél kisebb (**pT1a**), ill. 4-7 cm közötti (**pT1b**) alcsoportot különítenek el.

A **pT2** stádium a 7 cm-nél nagyobb daganatot jelöli. Utóbbi esetben a daganat a zsírszövetbe boltosulhat, invasio gyanúját keltve. A helyes stádiumot a szöveti vizsgálat eldönti.

### A veserák túlterjed a vesén

#### pT3

**pT3a** stádium áll fenn, ha

- 1) a carcinomás sejtfészkek az áttok túlsó oldalán, a perinephricus zsírszövetben is megfigyelhetők;
- 2) a daganat beszűrte a veseöbl szövetét, vagy annak kisvénáit;

3) a tumor a mellékvesét szöveteileg igazolt közvetlen terjedéssel infiltrálja.

**pT3b** stádium. A daganat a v. renalis-ban, vagy annak nagy szegmentális ágaiban terjed.

**pT3c** stádium. A tumor thrombust a nephrectomiás készítménytől függetlenül külön küldik vizsgálatra. A pathologus dolga a daganatos növedék hisztológiai igazolása, ill. annak megtudakolása, hogy a növedék a rekeszizom alatt (**pT3b**), vagy a rekeszizom felett (**pT3c**) helyezkedett el.

**pT4**

A radikális nephrectomia a Gerota-fasciáig terjed. Ha a daganat ezt a fasciát áttöri (**pT4**), a nephrectomia onkológiai szempontból nem volt eredményes. A daganat per continuitatem beszűrheti a hasnyálmirigyet, ill. a vastagbelet.

## **N és M kiterjedtség**

A **pT1**, ill. a **pT2** tumorok az esetek 3-10%-ában regionális nyirokcsomó áttétellel járnak, amely nemritkán csupán mikroszkópos észlelet. A nyirokcsomók eltávolítására nem mindig kerül sor, ugyanis a lymphadenectomiával kombinált radikális nephrectomia postoperatív morbiditása és mortalitása rosszabb, mint a lymphadenectomia nélkül végzett műtété, valamint nincs kiforrott álláspont arra nézve, hogy a lymphadenectomia milyen mértékben befolyásolja a túlélést (2). A haematogen áttétek a tüdőben, a csontokban, a májban és az ellenoldali vesében jelentkeznek. Retrográd irányú metastasisok keletkezhetnek a vv. paravertebrales, a v. testicularis, a v. ovarica, az intrarenalis vénák, vagy az ureter vénái mentén. Ha a nephrectomia időpontjában haematogen áttétek igazolhatók, az öt éves túlélés nem éri el az 5%-ot.

## **A felnőttkori vesedaganatok szöveti típusai (2. táblázat)**

A gyakori és a ritka típusok epidemiológiai adatait, etiológiáját, klinikai jellegzetességeit, morfológiáját, immunfestődési sajátosságait és cytogenetikai jellegzetességeit a WHO-atlasz részletezi (7).

## **Rosszindulatú daganatok**

A vesesejtes carcinoma túlnyomóan **világossejtes carcinoma** (88%), a vesekéregből indul ki, és rendszerint egygócú. Többgócú és/vagy kétoldali megjelenés esetén, különösen ha a beteg fiatal, gondolni kell az örökletes von Hippel-Lindau syndromára. A makroszkóposan multilocularis cystákat képző carcinoma szöveteileg jól differenciált világossejtes carcinoma. A világossejtes carcinoma differenciáltságát a 3. táblázatban összegezett Fuhrman-fokozatok (3) alapján célszerű megadni. A grádust mindig a legsúlyosabb atypias látótér, nem pedig egy-egy sejt atypijája alapján állapítjuk meg. A világossejtes carcinomák többsége I vagy II grádusú. Számos tumorsejt cytoplasmája a magas grádusú daganatokban eosinophil szemcsézetszerű lehet. A sarcomatoid megjelenés (< 5%) rossz prognosztikai jel, a betegek rendszerint meghalnak 12 hónapon belül. A világossejtes carcinoma immunfestődési jellegzetessége az alacsony molsúlyú cytokeatinokkal, az epithelialis membran antigénnel, a CD10-el, ill. a vimentinnel adott pozitivitás. A veserákok 1997-es Heidelbergi klasszifikációja (5) a világossejtes carcinoma helyett a konvencionális carcinoma elnevezést használja abból a megfontolásból, hogy a növényi sejtekre emlékeztető, klasszikus világossejtes részletek mellett rendszerint megfigyelhetők ettől eltérő megjelenésű daganatos mezők. AWHO-klasszifikáció a konvencionális carcinoma elnevezést kerüli (7).

A multilocularis cysticus carcinoma szöveteileg világossejtes veserák. A benignus multilocularis cysticus nephromától (multilocularis cystától) való elkülönítése néha csak számos blokk vizsgálatával lehetséges. Célszerű legalább 8-10 kimetszést végezni, hogy a tömlőcskék falában elhelyezkedő világossejtes carcinoma-sejtcsoportok biztosan benne legyenek a metszetekben.

A **papillaris carcinomának** (6%) két variánsa ismeretes: a kissejtes basophil típus, valamint a nagysejtes eosinophil cytoplasmájú típus. Mindkét típus lehet többgócú és kétoldali (főként a basophil); egyaránt kifejeznek vimentint és hám markereket; lehetnek CD10- és S-100-pozitívok. A cytokeatin 7 festődés inkább a basophil típus sajátossága. A basophil típus általában alacsony grádusú, ezért jobb körjóslatú. Mindkét típusban keletkezhet sarcomatoid átalakulás. A WHO-definíció szerint (7) a 0.5 cm-nél kisebb basophil papillaris vesesejtes tumort adenomának, a nagyobbat pedig carcinomának kell nevezni. Egyesek a 0.5-2 cm közötti basophil papillaris carcinomát kérdéses malignitású papillaris vesesejtes tumornak leletezik ("papillary epithelial neoplasm of low malignant potential").

A **chromophob carcinoma** (4%) körülírt, magányosan jelentkező, nemritkán világosbarna metszlapú, általában alacsony malignitású tumor. A daganatsejtek jobbra solid mezőket képeznek, érátmetszetek körül helyezkednek el, a sejthatárok élesek, szögletesek, a cytoplasma finoman reticularis, perinuclearisan feltisztult ("halo" jelenség). A tumorsejtek egy jelentős része eosinophil szemcsézettségű lehet. A sejtmagok szabálytalanok, nemritkán gyűrődéseket mutatnak. A sejtmagvacskák kicsinyek. Sarcomatoid átalakulás előfordulhat. A daganatsejteket a Hale-féle kolloid-vas szelektíven festi, a sejtek az esetek 80%-ában diffúzan festődnek cytokeratin 7-ellenes savóval. A CD10- és a vimentin-reakció negatív. Elektronmikroszkóppal a cytoplasmában nagyszámú microvesicula figyelhető meg.

Az igen ritka és rendkívül rosszindulatú **gyűjtőcsatorna carcinoma** a vesevelőben helyezkedik el, szövetségtileg jobbra tubuláris, vagy tubulopapilláris szerkezetű; többnyire magas grádusú. Kiválthat desmoplasiát. A daganatsejtek Ulex europeus lektinnel reagálnak, és ez a festődési sajátosság segít a kórisme felállításában.

A nem-vesesejtes rosszindulatú tumorok közül leggyakrabban a vesemedence-hámból kiinduló **urothelsejtes carcinomával** (7%) találkozunk.

### Jóindulatú daganatok

Nem túl gyakoriak (13%), a vese eltávolítását leginkább oncocytooma, ill. angiomyolipoma miatt végzik.

Az **oncocytooma** jól körülírt, mahagóni barna, közepén heges. Összekapaszkodhat a v. renalis-szal, benyomulhat a vesemedencei zsírszövetbe; valamint keletkezhet a tumorsejtekben reaktív atypia. Mindezek miatt összetéveszthető a vesesejtes carcinomával. Az oncocytooma jobbra cytokeratin 7-negatív, néha pozitív. Utóbbi esetben a festődés többnyire csak egy-egy sejtre, vagy sejtek kis csoportjaira szorítkozik. A vimentin-reakció rendszerint negatív.

Az **angiomyolipoma** kiindulhat a kéregből, a velőből, ill. az extrarenalis szövetekből; lehet többgócú. Többnyire klasszikus trifázisos megjelenésű. Az ettől eltérő formák kórismézésében segít a melanocita és a simaizom markerek együttes kifejeződése.

A **papillaris adenoma**, a **metanephricus adenoma**, ill. az egyéb jóindulatú tumor nephrectomiás preparátumban nemigen fordul elő, ezért részletezésüktől itt eltekintünk.

### A patológiai feldolgozás szempontjai

A műtéti készítményt, a műtétet követően lehetőleg haladéktalanul, rögzítetlenül a patológiai osztályra kell szállítani. 1-2 órás hűtőszekrényben 4 C-on történő tárolás még elfogadható. A preparátum rögzítésére a patológiai osztályon kerül sor. A szervkimetszés előtt a vesetokot nem szabad levonni. Az indítás során a tumort a környező perinephricus szövetekkel együtt kell kimetszeni, hogy az általon mikroszkópikusan túlterjedő daganatos beszűrődés megállapítható legyen (**pT2** versus **pT3**). Szervkéssel a legnagyobb domborulat mentén megnyitjuk a zsíros tokot, majd a vesét a legnagyobb domborulat mentén felvágjuk. Fél cm-ként hosszanti metszéseket ejtünk a daganaton keresztül a külső felszíntől a hílusig. A makroszkópos észleletet írásban rögzítjük, ezután a preparátumot 10%-os formalint bőséggel tartalmazó edénybe helyezzük. A készítmény felszínére papírtörölköző rétegeket teszünk, hogy a formalin a zsíros tok miatt lebegő készítményt biztosan ellepje. A minimális rögzítési idő 20 óra.

Ha a digitális képkészítés és archiválás feltételei adottak, célszerű minden nephrectomiás preparátumról fotódokumentációt készíteni.

### Makroszkópos észlelés

Bár a TNM-rendszer nem foglalkozik a vesekelyhek, ill. a vesemedence daganatos érintettségével, a makroszkópos leírás során ki kell térni arra, hogy ezek a képletek tumormentesek-e vagy sem.

A leírás rögzítse

- a vese méretét, a hílusi státuszt, az ureter hosszát, továbbá, hogy a zsíros tokban fellelhető-e a mellékvese
- a tumor méretét és jellegzetességeit: elhelyezkedés, tok, áltok, szín, vérzés, elhalás, tömlős elfajulás, centrális heg, egy daganatos góc, több daganatos góc, sarcomatoid átalakulásra gyanús szürkésfehér vagy halhússzerű terület
- a daganatnak a vesetokhoz, a vesemedencei zsírszövethez, a vesemedencehámhoz, ill. a v. renalishez való viszonyát
- a veseöböl állapotát
- a tumortól távoli veseparenchyma jellegzetességeit

A resectiós széleket tussal, tintával, stb. jelezzük. A külön érkezett szöveteket (pl. lymphadenectomia) külön írjuk le. A lymphadenectomiás készítmény nyirokcsomóit tapintással kell megtalálni. A megfelelően végzett blokk-disszekció legalább 8 nyirokcsomót tartalmaz.

### Kimetszések fénymikroszkópos vizsgálat céljára

Legalább annyi kimetszést kell végezni, ahány cm a tumor. A daganatnak az egyes anatómiai képletekkel való folytonosságát (zsírszövet, vesemedence, sinus, stb.) meg kell őrizni. A veseöblöt akkor is vizsgálni kell, ha az szabad szemmel idegenszövettől mentes. A v. renalis-ban lévő daganatos növedék esetén az érlekötés szintjéből is indítunk kimetszést. Részleges nephrectomia esetén a festékkel jelölt sebészi rezekciós vonal teljes feldolgozása szükséges. Radikális nephrectomia esetén a Gerota-fascia vizsgálata csak akkor szükséges, ha az makroszkóposan indokolt. A tumor-mentes veseparenchyma vizsgálata kötelező. A HE-metszet mellett ajánlott a PAS-festés, ugyanis a kor-specifikus elváltozások, a hipertensív vesebetegség, a diabeteses nephropathia, stb. HE-metszetben elnézhetőek. A mellékvesét, uretert (urotheliumot) minden esetben vizsgálni kell. Az indítandó minimális blokkszámot a 4. táblázat foglalja össze.

A **mikroszkópos vizsgálat** során megállapítjuk

- a daganat hisztológiai típusát (2. táblázat),
- a sejtmag-atypia mértékét (3. táblázat),
- a tumor kiterjedtségét (a v. renalis, a capsula adiposa, továbbá a veseöböl tumormentességéről nyilatkozni kell),
- a mikroszkópikus érinvasio jelenlétét (kétes esetben hám- és endothelmarker alkalmazandó), valamint
- a tumortól távoli veseparenchyma jellegzetességeit.

Ha a microvascularis invasio **csak intrarenalisan** figyelhető meg, a stádium nem változik (**pT1** vagy **pT2**).

A **diagnosisban** feltüntetjük

- a daganat hisztológiai típusát (kerülendő a hypernephroma, a Grawitz-tumor, az adenocarcinoma renis, ill. a szemcséssejtes carcinoma kórisme),
- a sarcomatoid átalakulást (kedvezőtlen prognosztikai jel),
- a sejtmag-atypia fokozatát,
- a daganat kiterjedtségét a TNM-kritériumok szerint,
- és nyilatkozunk a rezekciós vonalokról. Ha a rezekciós vonal daganatszöveten halad át, megadjuk, hogy melyik rezekciós vonalról van szó, és a pozitivitás milyen kiterjedtségű (mm-cm).

## **Irodalomjegyzék**

1. American Joint Committee on Cancer. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (eds): AJCC Cancer Staging manual. 6<sup>th</sup> edition, Springer, New York, 2002, 323-328
2. Fleming S, Griffiths DFR: Nephrectomy for renal tumour; dissection guide and dataset. J Clin Pathol 58:7-14, 2005
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 6: 655-663, 1982
4. Németh I, Sükösd F, Béli L, Kiss A, Pajor L, Iványi B: A felnőttkori vesedaganatok a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetében anyagában. Orv Hetil 146:653-658, 2005
5. Kovacs Gy, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 183:131-133, 1997
6. Pajor L, Kisbenedek L, Buzogány I, Romics I, Holman E, Iványi B: A felnőttkori vesedaganatok kezelése. Módszertani levél. Készült a Szakmai Kollégium és az Országos Urológiai Intézet megbízásából. Magyar Urologia 15:237-246, 2003
7. WHO Classification of tumours. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I (eds): Pathology and Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004, 10-87
8. Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH: TNM Atlas: Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. 5<sup>th</sup> edition, Springer, Berlin, 2004, 307-316

**A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.**

## **Melléklet**

## 1. táblázat. A vesesejtes carcinoma TNM kiterjedtsége

### Primer tumor (T)

- pT1** 7 cm-nél kisebb daganat, csak a vesére lokalizálódik
- pT1a** 4 cm vagy kisebb
  - pT1b** 4-7 cm közötti
- pT2** 7 cm-t meghaladó tumor, csak a vesére lokalizálódik
- pT3** A daganat a perinephricus szövetekre terjed; a mellékvesére terjed; vagy vénába tör
- pT3a** A daganat per continuitatem beszűri a perinephricus szöveteket, beleértve a veseből zsírszövetét, ill a mellékvesét
  - pT3b** A tumor a v. renalisban, ill. annak nagy szegmentális ágaiban szabad szemmel megfigyelhető; bekúszott a v. cava inferiorba, de a rekeszizom vonalát nem haladja meg
  - pT3c** A tumor a v. cava inferiorban növekszik, a növedék a rekeszizom vonalát meghaladja
- pT4** A daganat közvetlen terjedés révén áttöri a Gerota fasciát.

### Nyirokcsomó (N)

- Nx Regionális nyirokcsomó feldolgozás nem történt
- N0 A regionális nyirokcsomókban áttét nincs
- N1 1 regionális nyirokcsomóban áttét van
- N2 2 vagy több regionális nyirokcsomóban áttét van

### Metastasis (M)

- Mx Távoli áttét irányában nem történt vizsgálat
- M0 Nincs távoli áttét
- M1 Van távoli áttét

## 2. táblázat. A felnőttkori vesedaganatok WHO-szerinti szöveti típusai és SNOMED kódjai

### Benignus

Papillaris adenoma	8260/0
Oncocytoma	8290/0
Metanephricus adenoma	8325/0

### Malignus

Vesesejtes carcinoma	
Világossejtes	8310/3
Papilláris	8260/3
Chromophob	8317/3
Gyűjtőcsatorna carcinoma	8319/3
Nem osztályozható carcinoma	8312/3

### Mesenchymalis daganatok

Angiomyolipoma	8660/0
JGA tumor	8361/0
Haemangioma	9120/0
Leiomyoma	8890/0
Solitaer fibrosus tumor	8815/0
Vesevelő interstitialis sejtes tumora	8966/0
Haemangiopericytoma	9150/1
Leiomyosarcoma	8890/3
Malignus fibrosus histiocytoma	8830/3
Osteosarcoma	9180/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3

### Kevert mesenchymalis és epithelialis tumorok

Cysticus nephroma	8959/0
Kevert epithelialis és stromalis tumor	
Synovialis sarcoma	9040/3

### Neuroendocrin tumorok

Carcinoid	8240/3
Neuroendocrin carcinoma	8246/3

### Haematopoieticus és lymphoid tumorok

Lymphoma	
Plasmocytoma	9731/3
Leukaemia	

### Csírasejt tumorok

## Áttétek

### Daganatszerű elváltozások

Multilocularis cysticus nephroma  
Xanthogranulomatosus pyelonephritis  
Malakoplakia  
Fibroepithelialis polyp  
Gyulladásos pseudotumor

**3. táblázat. A sejtmag-atypia Fuhrman-kritériumai**

<b>Grádus</b>	<b>Sejtmag mérete</b>	<b>Sejtmag alakja</b>	<b>Nucleolus</b>
I	Kicsi (10 µm)	Szabályos	Nem észlelhető
II	Kicsi; valamivel nagyobb (15 µm)	Szabálytalan	40x nagyításnál megfigyelhető
III	Közepesen nagy (20 µm)	Szabálytalan	10x nagyításnál megfigyelhető
IV	Nagy	Bizarr	Feltűnő

**4. táblázat. A minimálisan indítandó blokkszám**

- 1 blokk/cm a primer daganatból
- 2-3 blokk a capsula adiposára terjedt tumorból
- 1 blokk/cm a tumor-veseöböl találkozásából
- 1 blokk a v. renalisból, az a. renalisból és az ureterből
- Blokkok a vénára, ill. vesekehelyre/vesemedencére terjedésből
- Legalább 1 blokk a tumor-ép vese határról
- Minden nyirokcsomó beágyazandó
- 1 blokk a mellékveséből
- Blokkok bármilyen egyéb vese rendellenességéből
- 1 blokk a szabad szemmel eltérés nélküli vese parenchymából