**Univerzita Karlova v Praze, Lékařská Fakulta v Plzni**

**Urologická klinika**

# Vzácné nádory ledvin - Cystické nádory ledvin

MUDr. Tomáš Pitra
Doktorská disertační práce

Plzeň 2018
Obor: Chirurgie
Školitel: prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA

## Předmluva

Tématem zde předkládané doktorské disertační práce jsou cystické nádory ledvin, které představují relativně malé procento v celku nádorů ledvin. Nádory ledvin obecně jsou oblastí s velmi širokým spektrem neoplásií, čehož důkazem je i fakt, že aktuální WHO klasifikace v sobě zahrnuje několik desítek nádorových jednotek a čtyři tzv. provizorní entity (emerging entities). Úmyslem autora v této práci tak není shrnout ani komentovat jednotlivé typy raritních tumorů, autor se úzce zaměřil na jednu z problematik renálních tumorů - na současný pohled na renální tumory prezentující se klinicky jako cystické léze. Vlastní práce je psána z pohledu urologa, oboru specializace autora, nicméně nemohla vzniknout bez spolupráce a pomoci kolegů z jiných oborů (především patologie a radiologie). V disertační práci je prezentován soubor cystických lézí Urologické kliniky LF UK v Plzni a FN Plzeň a na něj navazující výsledky autorova vědeckého působení.

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a vyznačil zde všechny prameny, ze kterých jsem čerpal. Jsem si vědom následků nepravdivosti těchto údajů.
V Plzni, 29. července 2018

MUDr. Tomáš Pitra

## Poděkování

Prof. MUDr. Milanu Horovi, Ph.D., MBA - svému školiteli, za poskytnutou příležitost, odborné vedení, věcné připomínky, provedení problematikou tématu, trpělivost a pomoc ve specializačním výcviku.

Prof. MUDr. Ondřeji Hesovi, Ph.D. - svému konzultantovi, za pomoc, vstřícný přístup, dobré rady a možnost zapojení se do jeho kolektivu a projektů.

Uropatologické sekci Šiklova ústavu patologie a kolektivu Urologické kliniky LF UK a FN Plzeň - za poskytnuté zázemí, čím se přímo i nepřímo podíleli na mém vědeckém snažení a umožnili mi tak studium dovést až k obhajobě předkládané disertační práce.

## Souhrn

**Cíl:** Kvantifikovat výskyt cystických nádorů ledvin v celkové populaci pacientů s nádory ledvin, komparovat výsledky zobrazovacích vyšetření s definitivní histologií, zhodnotit frekvenci výskytu maligních lézí v jednotlivých kategoriích dle Bosniaka a zhodnotit možnosti operační léčby cystických renálních tumorů. Determinovat přínos využití magnetické rezonance v diagnostickém algoritmu cystických lézí ledvin.

**Materiál a metody:** Byli vyhledáni a opětovně hodnoceni všichni pacienti léčení chirurgicky na Urologické klinice FN Plzeň pro renální tumor či cystickou lézi ledvin v letech 2009-17. Z celkového souboru byli vyčleněni pacienti s cystickou renální lézí (úvodně detekovanou radiologicky), u nichž byly následně standardizovaně přezkoumány výsledky zobrazovacích vyšetření a histologický nález. Ve standardním diagnosticko-léčebném algoritmu jsou léze radiologicky klasifikovány dle Bosniaka (na základě CT). U nejasných nálezů bylo v rámci klinické studie doplněno vyšetření MR. Všechny neoplásie byly při zpracování výsledků histologicky reklasifikovány dle recentní WHO klasifikace nádorů ledvin z roku 2016.

Vlastní soubor cystických lézí (n=247) byl následně stratifikován do dvou podsouborů. Kategorie Bosniak I-IIF (n=115), které byly operačně řešeny nikoliv z důvodu podezření na přítomnost malignity, ale z důvodu velikosti, lokalizace, klinických obtíží způsobujících pacientovi, či byly řešeny při operačním výkonu pro jinou renální patologii. Druhou kohortou byly pak kategorie Bosniak III-IV (n=132), kde byla jasná indikace k operačnímu řešení při podezření na přítomnost neoplasie.

**Výsledky:** V daném období bylo chirurgicky léčeno 1826 suspektních nádorů ledvin. Cystických lézí (Bosniak I-IV) bylo detekováno 247 (14 %). Zastoupení cystických lézí kategorie Bosniak I-IIF (n=115) operovaných z jiné indikace než podezření přítomnosti malignity bylo následující: Bosniak I - 74 případů, Bosniak II - 13 případů a Bosniak IIF - 28 případů. Léze jasně indikované dle guidelines EAU k operačnímu řešení (Bosniak III-IV) se vyskytly následovně: Bosniak III - 61 případů a Bosniak IV - 71 případů. Výskyt maligních lézí (malignity rate) v jednotlivých kategoriích dle Bosniaka hodnocených na CT byl následující: Bosniak I - 6 %, Bosniak II - 11 %, Bosniak IIF - 65 %, Bosniak III - 56 % a Bosniak IV - 72%. Vyšetření MR bylo provedeno u 110 cystických renálních lézí s následujícím zastoupením jednotlivých kategorií: Bosniak I - 10 případů, Bosniak II - 6 případy, Bosniak IIF - 10 případů, Bosniak III - 36 a Bosniak IV - 30 případů. Jako solidní tumor bylo na MR popsáno 18 případů, které byly dle předchozího CT vyšetření hodnoceny jako cystická léze. Malignity rate při hodnocení lézí dle MR byla následující: Bosniak IIF - 60 %, Bosniak III - 57 % a Bosniak IV - 87 %. Současné vyšetření jak CT tak MR bylo provedeno u 82 pacientů v souboru (33 %). Ke změně v kategorii dle Bosniaka došlo po provedení vyšetření MR u 43 případů (tj. u 52,4 % pacientů vyšetřených za použití obou

metod). Po doplnění MR po CT došlo k přesunu do kategorie vyšší (upgrade) u 35 případů (42,7 %). Přechod do kategorie nižší (downgrade) pak u 8 případů (9,7 %)

**Závěr**: Cystické tumory ledvin představují malé procento z celku nádorů ledvin (dle našeho souboru 14 %). Histologické spektrum cystických nádorů ledvin je na prvních dvou příčkách shodné se spektrem solidních nádorů ledvin (na prvním místě je světlobuněčný renální karcinom následovaný papilárním renálním karcinomem). Na třetím místě se pak u cystických lézí vyskytuje poměrně vzácná jednotka - multilokulární cystická renální neoplasie nízkého maligního potenciálu. Až 80% cystických lézí ledvin je možné rešit resekcí ledviny. Při využití MR v diagnostickém algoritmu dochází ke změnám v kategorizaci lézí dle Bosniaka s přímým vlivem na další terapeutický postup. Na základě získaných zkušeností jsme v rámci našeho pracoviště zařadili MR do standartního diagnostického algoritmu u cystických lézí ledvin - zejména v kategorii Bosniak IIF a III. Při nejasných nálezech popsaných na CT je pak pro nás výsledek zobrazení MR superiorním.

## Abstract

**Aim:** To quantify the occurrence of cystic tumours of the kidney in a population of patients with tumour of the kidney. Other goals of this study were to compare results of imaging studies with the results of final histology, to evaluate malignity rate in each Bosniak group and to evaluate the options of surgical treatment of cystic tumours of the kidney. The emphasis was placed to determine the benefits of magnetic resonance imaging in the diagnostic algorithm of cystic tumours of the kidney.

**Material and methods:** All patients, who underwent surgery for the tumour of the kidney or cystic lesion of the kidney at our department in the time period 2009-17 were evaluated and patients with radiologically described cystic lesion of the kidney were included in the cohort. Lesions were classified according to CT imaging in the Bosniak categories. The unclear findings were in clinical study consulted with the radiologist. In case of uncertainties, MRI was indicated. Histological classification of all neoplasias was done according to the WHO classification 2016.

The cohort of cystic lesions (n=247) was stratified into two groups. Categories Bosniak I-IIF (n=115), which were treated surgically not for suspicion of the malignity, but because of the size, localisation, clinical manifestation or were solved during the surgery for another renal pathology. The second cohort was categories Bosniak III-IV (n=132), there was a clear indication for the surgery because of suspicion of the neoplasia.

**Results:** 1826 surgically treated lesion suspected of a renal tumour. There were detected 247 (14 %) cystic lesions (Bosniak I-IV). The representation of cystic lesions in categories Bosniak I-IIF (n=115) surgically treated with other indication than suspicion of malignity was as followed: Bosniak I - 74 cases, Bosniak II - 13 případů and Bosniak IIF - 28 cases. Lesions strictly indicated for surgery according to EAU guidelines (Bosniak III-IV) were presented as followed: Bosniak III - 61 cases and Bosniak IV - 71 cases. Malignity rate in individual Bosniak categories described on CT was as followed: Bosniak I - 6 %, Bosniak II - 11 %, Bosniak IIF - 65 %, Bosniak III 56 % and Bosniak IV 72 %. MRI was performed in 110 cystic renal lesions with the occurrence of Bosniak categories as followed: Bosniak I - 10 cases, Bosniak II - 6 cases, Bosniak IIF - 10 cases, Bosniak III - 36 and Bosniak IV - 30 cases. As a solid tumour was described 18 cases firstly described on CT as a cystic lesion. Malignity rate according to MRI: Bosniak IIF - 60 %, Bosniak III - 57 % and Bosniak IV - 87 %. Both CT both MRI was performed in 82 cases (33 %). The change in Bosniak classification after MRI was done in 43 cases (52,4 % of patients investigated with both modalities). Upgrade in Bosniak classification was presented in 35 cases (42,7 %), downgrade in 8 cases (9,7%)

**Conclusion:** Cystic tumours of kidney represent a small percent of the kidney tumours (according to our cohort 14 %). Histological spectrum on the first two places is similar with the spectrum of solid tumours (first place clear cell renal cell carcinoma followed by

papillary renal cell carcinoma). On the third place is in the cohort of cystic tumours relatively rare entity - multilocular cystic renal neoplasia of low malignant potential. Up to 80 % of cystic renal lesions can be solved with nephron-sparing surgery. Using MRI in diagnostic algorithm lead to changes in Bosniak classification with direct impact on the next therapeutic management. Based on our experiences we included MRI in the standard diagnostic algorithm of cystic lesion of the kidney - especially in categories Bosniak IIF and III. In the ambiguous results described on CT, the MRI result is superior for us.

# Obsah

1 Úvod ..... 13
1.1 Incidence nádorů ledvin ..... 13
1.2 Klasifikace renálních neoplásií ..... 16
1.3 Cystické léze ledvin ..... 16
1.3.1 Světlobuněčný renální karcinom (CCRCC) ..... 17
1.3.2 Multilokulární cystická renální neoplázie nízkého maligního potenciálu (MCRNLMP) 19
1.3.3 Papilární renální karcinom (PRCC) ..... 24
1.3.4 Tubulocystický renální karcinom (TCRCC) ..... 28
1.3.5 Skupina smíšených epiteliálních a stromálních nádorů ledviny (MESTK family) ..... 28
1.3.6 Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu (hereditary leiomyomatosis RCC Syndrome - associated RCC – HLRCC) ..... 34
1.4 Klasifikace cystických lézí ledvin na základě zobrazovacích metod – Bosniakova klasifikace ..... 35
1.4.1 Bosniak I ..... 38
1.4.2 Bosniak II ..... 39
1.4.3 Bosniak IIF ..... 40
1.4.4 Bosniak III ..... 41
1.4.5 Bosniak IV ..... 42
1.5 Diagnostika cystických nádorů ledvin - Zobrazovací metody ..... 43
1.5.1 Ultrasonografie ..... 43
1.5.2 Ultrasonografie s podáním kontrastní látky (Contrast enhanced ultrasonography – CEUS) 43
1.5.3 Výpočetní tomografie (CT) ..... 44
1.5.4 Magnetická rezonance (MR) ..... 50
1.6 Punkční biopsie cystických lézí ledvin ..... 54
1.7 Léčba cystických lézí a nádorů ledvin ..... 54
2 Cíle ..... 56
3 Materiál a metody ..... 57
4 Výsledky ..... 58
5 Závěr ..... 75

6 Seznam použité literatury ..... 79
7 Publikace ..... 87
7.1 Seznam publikací autora se vztahem k tématu dizertační práce: ..... 87
7.2 Seznam publikací autora bez vztahu k tématu dizertační práce: ..... 88
7.3 Publikovaná abstrakta prezentovaná na vědeckých konferencích ..... 89
8 Přílohy ..... 91
8.1 Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF-III renal cysts: a multicenter study ..... 91
8.2 Cystické tumory ledvin ..... 99

## Seznam použitých zkratek

| | |
|---|---|
| AML | angiomyolipom |
| BI-IV | cystická léze ledviny kategorie Bosniak I-IV |
| CA | karcinom |
| CCPRCC | světlobuněčný papilární renální karcinom - clear cell papillary renal cell carcinoma |
| CCRCC | světlobuněčný renální karcinom - clear cell renal cell carcinoma |
| CDC | karcinom ze sběrných kanálků - collecting duct carcinoma |
| CEUS | sonografie s použitím kontrastní látky - contrast enhanced ultrasonography |
| CT | výpočetní tomografie |
| CYST | prostá cysta ledviny |
| HE | hematoxylin-eosin |
| ESKD | end stage kidney |
| ChRCC | chromofóbní renální karcinom - chromphobe renal cell carcinoma |
| ISUP | Mezinárodní společnost urogenitální patologie (International Society of Urological Pathology) |
| LAPAB | laparoskopická ablace |
| LAPNE | laparoskopická nefrektomie |
| LAPRE | laparoskopická resekce |
| MA | metanefrický adenom |
| MCRNLMP | multilokulární cystická renální neoplázie nízkého maligního potenciálu - multilocular cystic renal neoplasia of low malignant potential |
| MESTK | smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny - mixed epithelial and stromal tumor of the kidney |
| META | metastáza |
| MR | magnetická rezonance |
| NE | nefrektomie |
| NET | neuroendokrinní tumor |
| NSS | nephron sparing surgery - ledvinu záchovný výkon |
| ONE | otevřená nefrektomie |
| OPRCC | onkocytický papilární renální karcinom - oncocytic papillary renal cell carcinoma |
| ORE | otevřená resekce |
| PA | papilární adenom - papillary adenoma |
| PECOM | epiteloidní angiomyolipom - perivascular epitheloid cell tumor of the kidney |
| PRCC | papilární renální karcinom - papillary renal cell carcinoma |
| PRCC 1 | papilární renální karcinom typ 1 - papillary renal cell carcinoma type 1 |
| PRCC 2 | papilární renální karcinom typ 2 - papillary renal cell carcinoma type 2 |
| PRCC NOS | papilární renální karcinom blíže nespecifikovaný - papillary renal cell carcinoma no other specified |
| RCC | renální karcinom - renal cell carcinoma |

| | |
|---|---|
| RCC NOS | renální karcinom blíže nespecifikovaný - renal cell carcinoma no other specified |
| RE | resekce |
| RO | renální onkocytom - renal oncocytoma |
| SESTL | smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny |
| SÚKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| TBC | tuberkulóza |
| TCRCC | tubulocystický renální karcinom - tubulocystic renal cell carcinoma |
| TLRCC | translokační renální karcinom |
| UC | uroteliální karcinom - urothelial carcinoma |
| USG | ultrasonografie |
| WHO | světová zdravotnická organizace - World Health Organisation |
| WILMS | Wilmsův tumor |
| XGPN | xantogranulomatózní pyelonefritida |
| VHL | von Hippel-Lindau |

# 1 Úvod

## 1.1 Incidence nádorů ledvin

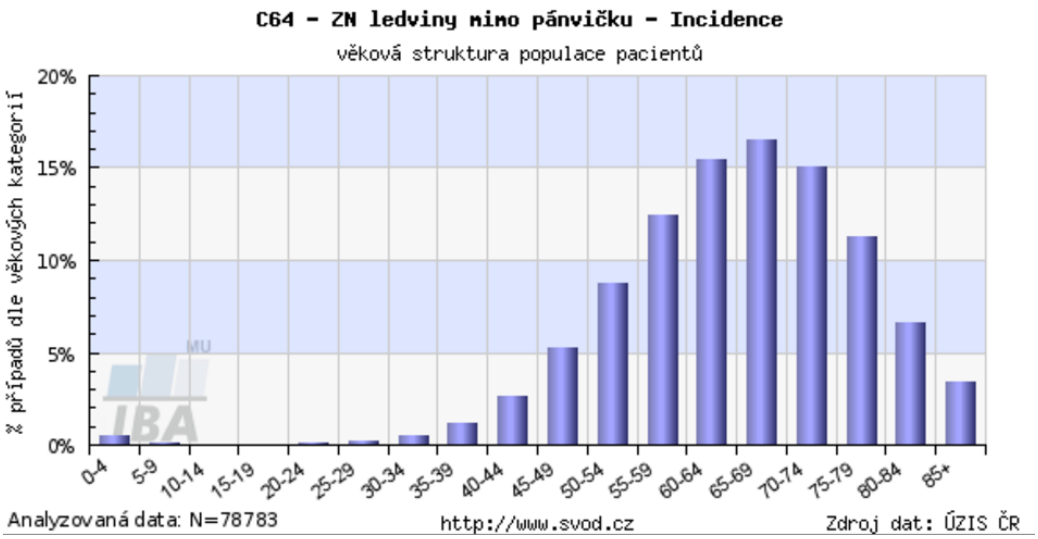
Nádory ledvin představují celkově 2-3% ze všech nádorových onemocnění v populaci a jsou celosvětově devátým nejčastěji se vyskytujícím nádorovým onemocněním u mužů a čtrnáctým u žen (dle dostupných údajů z roku 2012). Renální tumory postihují predominantně muže, poměr výskytu je 1,5:1 ve prospěch mužů (1). Maximum incidence je mezi šestou a sedmou dekádou života (obr. 1).

V rámci Evropy, ale i celosvětově, je incidence nádorů ledvin nejvyšší v České republice (obr. 2 a 3) (1) přičemž Plzeňský a Jihočeský kraj jsou regiony statistikám výskytu jasně vévodící (obr. 4).

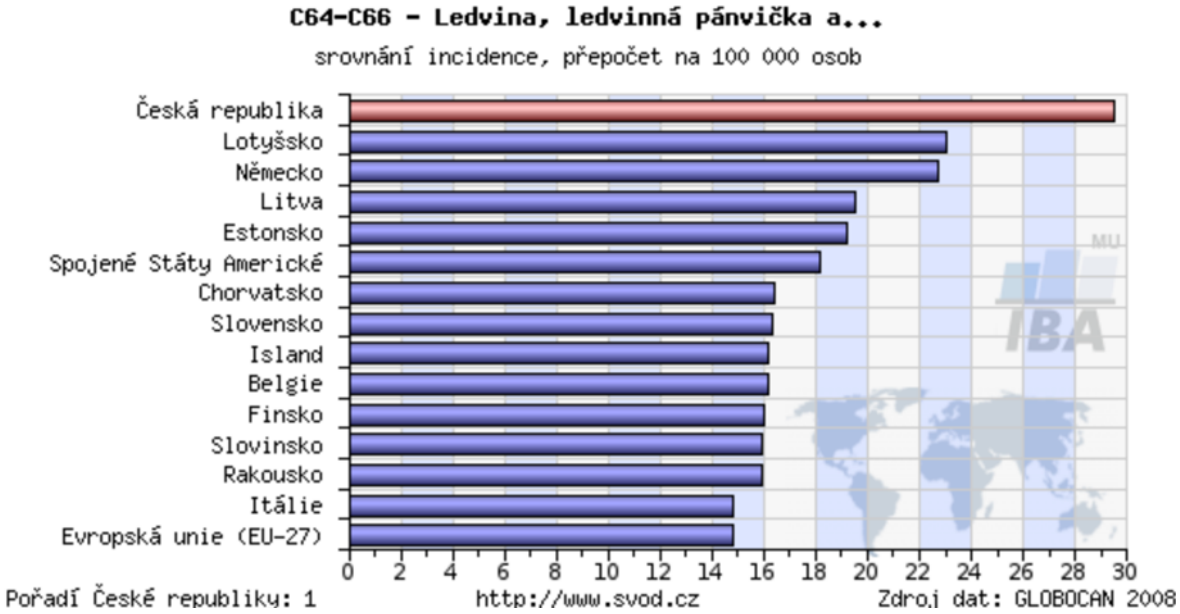
Mezi etiologické faktory uplatňující se při vzniku renálních neoplásií je řazeno kouření, obezita (2) a hypertenze. Zvýšené riziko výskytu renálního karcinomu představuje též renální karcinom u příbuzného v první linii (3).

Mezi nejčastěji se vyskytující histologické typy nádorů ledvin patří světlobuněčný renální karcinom (CCRCC), papilární renální karcinom (PRCC) a chromofobní renální karcinom (ChRCC), přičemž CCRCC představuje 65-70% ze všech nádorů ledvin (1). PRCC se svými podtypy tvoří až 18,5% (4) a ChRCC se vyskytuje až v 7% ze všech renálních neoplásií (5, 6).

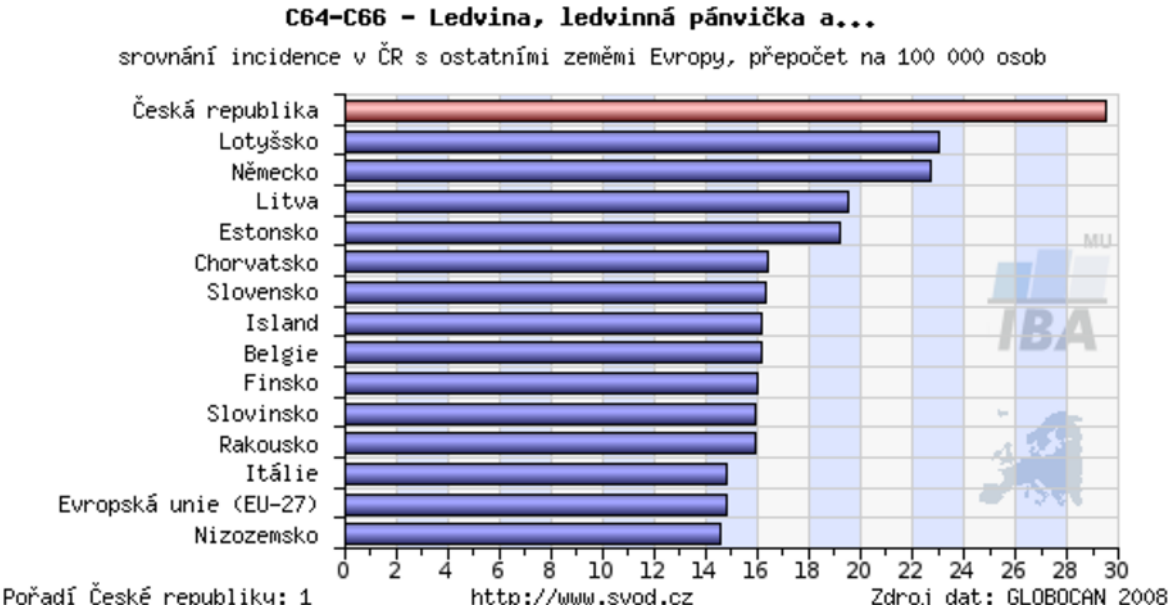
Mohutný rozvoj na poli zobrazovacích metod pak při přesnější diagnostice vede k brzkému záchytu nádorových onemocnění v časných stadiích (obr. 5) (7-9).



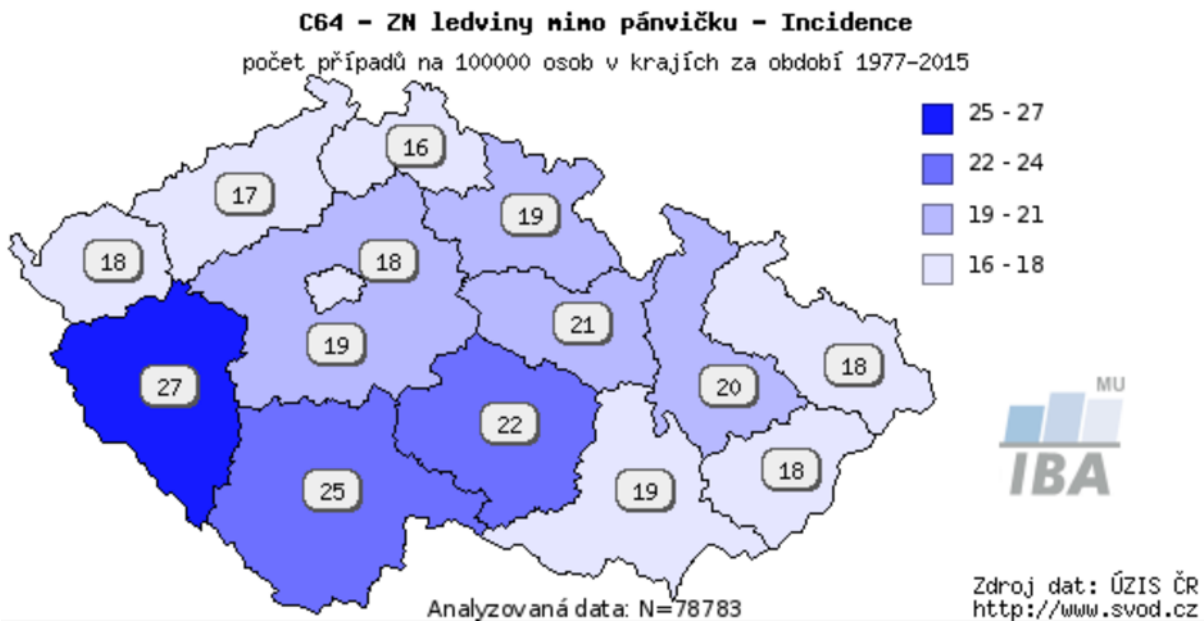

**Obr. 1** Incidence nádorů ledvin - věková struktura.



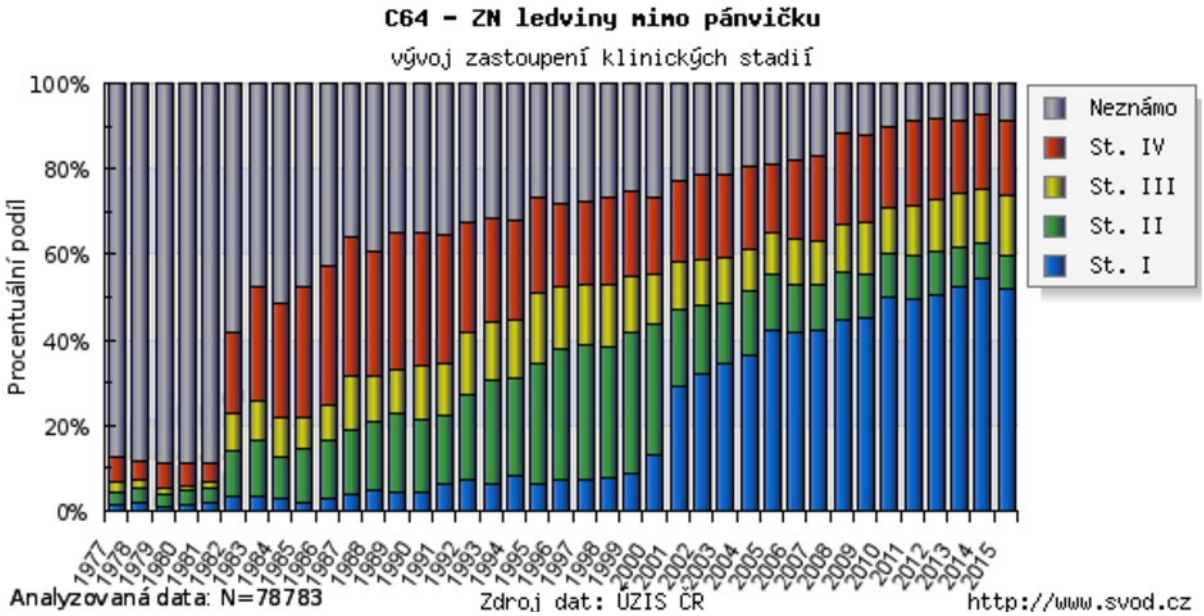

**Obr. 2** Incidence nádorů ledvin celosvětově




**Obr. 3** Incidence nádorů ledvin - Evropa




**Obr. 4** Incidence nádorů ledvin v rámci ČR




**Obr. 5** Zastoupení jednotlivých klinických stadií v průběhu let

## 1.2 Klasifikace renálních neoplásií

Klasifikace renálních neoplásií je postavena na současné Klasifikaci světové zdravotnické organizace (WHO) vydané v roce 2016 (1). Tato klasifikace vychází a navazuje na tzv. Vancouverskou klasifikaci nádorů ledvin z roku 2013, vydanou Mezinárodní společností urogenitální patologie (International Society of Urological Pathology - ISUP) (10).

Aktuální WHO klasifikace nádorů ledvin je již čtvrtým vydáním, kterému předcházela klasifikace z roku 2004 (11). WHO klasifikace renálních neoplásií v sobě zahrnuje několik desítek nádorových jednotek a čtyři tzv. provizorní entity (emerging entities) (1). Ve skupině provizorních jednotek jsou zahrnuty neoplásie, které by měly být striktně odlišeny, u nichž však prozatím nebyly jednoznačně charakterizovány morfologické, imunohistochemické a molekulárněgenetické znaky, neboť se jedná o léze vzácné.

## 1.3 Cystické léze ledvin

Nález cystické léze ledviny (popř. i přímo cystického renálního tumoru) je většinou nálezem incidentálním, detekovaným obyčejně při zobrazovacích vyšetřeních prováděných z jiných indikací. Cystickou je označovaná léze, která má na zobrazovacích vyšetřeních převažující tekutinovou složku, solidní složka nepřesahuje více než 25% z celkového objemu léze (12-14), či se jedná o lézi predominantně tvořenou prostory vyplněnými tekutinou (15).

Mezi benigní cystické léze řadíme prosté korové renální cysty, které jsou náhodným nálezem u 17% – 41% pacientů vyšetřovaných pro jiné obtíže (16, 17). V populaci nad 50 let věku se cystické léze ledvin nacházejí v průměru u 50 % jedinců. Většina těchto lézí je představována prostými renálními korovými cystami, jež nevyžadují žádnou intervenci či pravidelné sledování (follow-up) (18, 19). Pouze minoritní podíl cystických lézí představují léze neoplastické – cystické tumory (v literatuře udáváno 5 - 10% všech renálních nádorů) (15, 20, 21).

Cystické léze ledvin jsou na základě výsledků zobrazovacích vyšetření (CT) klasifikovány dle Bosniaka do jedné z pěti kategorií (Bosniak I, II, IIF, III, IV) (20, 22).

Histologické spektrum je u cystických renálních neoplásií poměrně široké, zahrnuje jak jednotky benigní, tak i entity maligní. Do tohoto spektra mohou být řazeny jak tumory primárně obsahující cystickou komponentu (MCRNLMP, MESTK), tak i nádory originálně solidní, sekundárně cysticky změněné (CCRCC, PRCC).

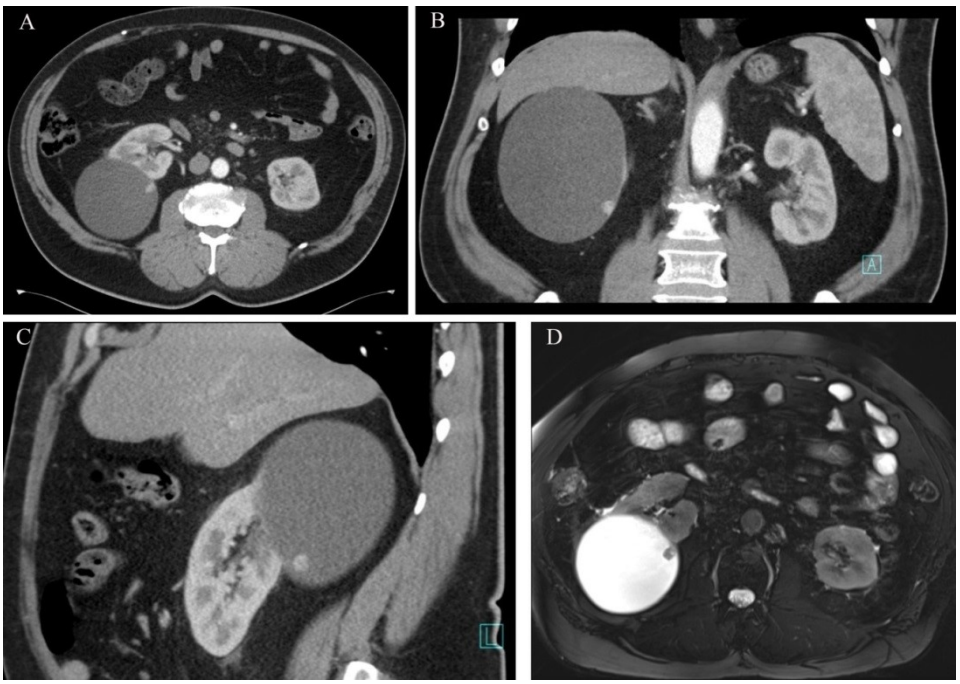
### 1.3.1 Světlobuněčný renální karcinom (CCRCC)

Je nejčastěji zastoupeným histologickým typem, představuje 65-70% všech renálních tumorů (1). Jedná se o maligní renální tumor, u něhož přítomnost cystických regresivních změn není ničím neobvyklým. Cystické změny mohou být zastiženy až u 15% CCRCC při zobrazovacích vyšetřeních (23) a až u 30% CCRCC při histopatologickém zpracování (14).

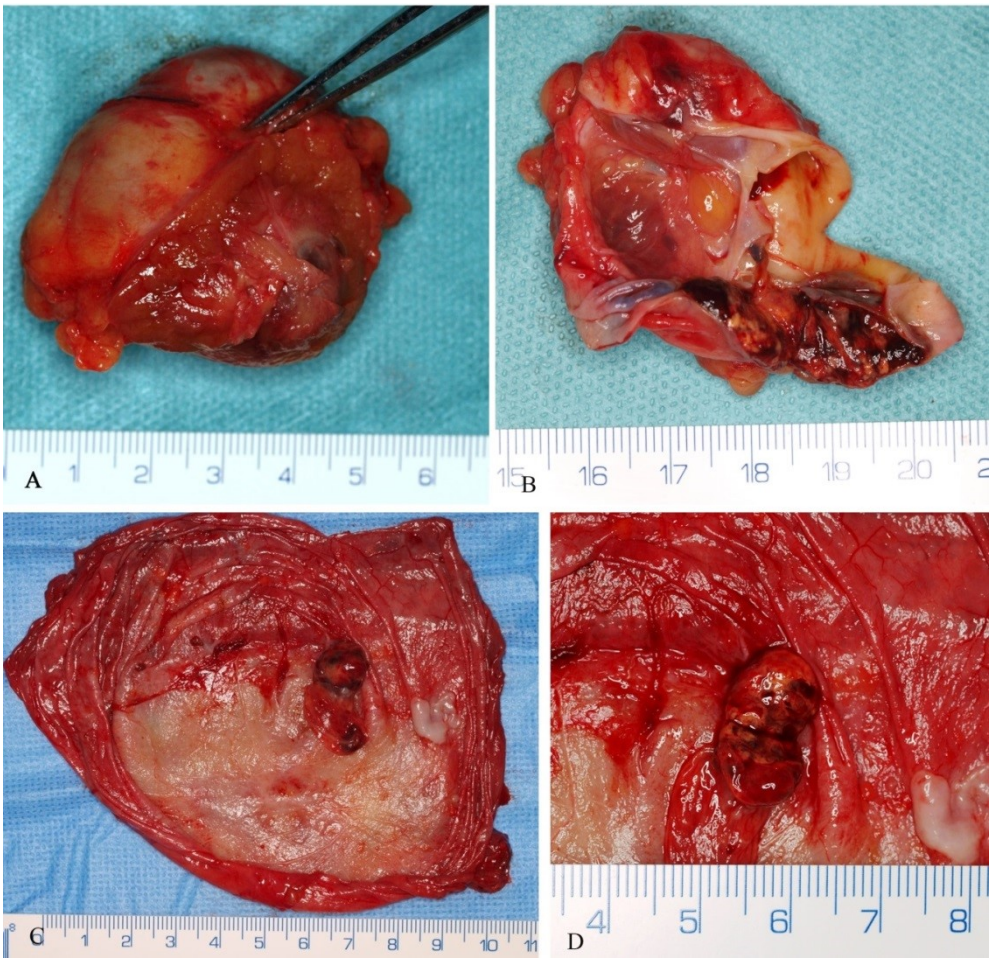
Makroskopický vzhled solidní varianty CCRCC je relativně typický - solidní tumorózní masa s hrbolatým povrchem, na řezu bílé až zlatavě žluté barvy s červenočernými ložisky krvácení a nekróz. Zlatavě žlutá barva je způsobena vysokým tkáňovým obsahem cholesterolu, neutrálních tuků a fosfolipidů (24).

Histologicky, CCRCC sestává z buněk se světlou či eosinofilní cytoplazmou (obr. 8). Léze má jasné molekulární pozadí s inaktivací von Hippel-Lindauova (*VHL*) genu, která je způsobená ztrátou heterozygozity krátkého raménka chromozomu 3 (LOH 3p). U tumoru je přítomna též upregulace hypoxií indukovaného faktoru (HIF) (1). Ztráta funkce VHL proteinu je spojována s iniciací, progresí a metastazováním CCRCC (25).

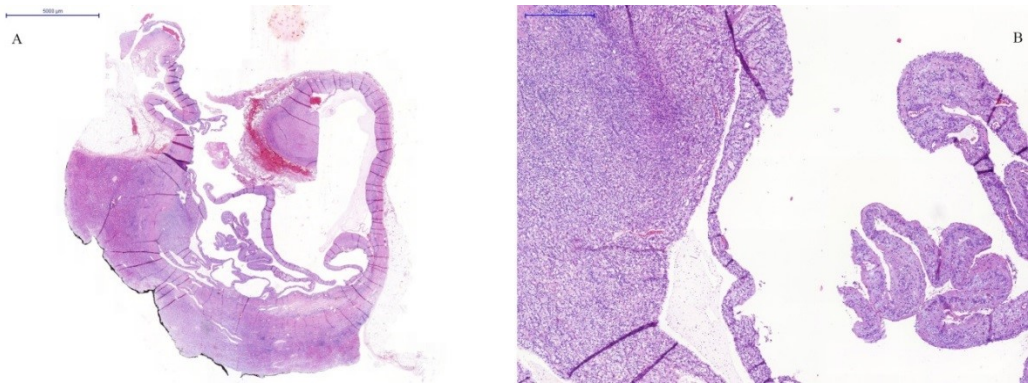
Prognóza CCRCC se odvíjí od patologického stage onemocnění (26, 27) - u tumorů se stejným stadiem onemocněním (stagem) se u prognózy přihlíží k dalším faktorům, kterými jsou stupeň diferenciace (grade), přítomnost nekrózy, sarkomatoidní či rhabdoidní diferenciace. Cystický CCRCC je obecně spojován s lepší prognózou ve srovnání s jeho čistě solidní variantou (12, 28-30)(obr. 6, 7).



**Obr. 6** Cysticky změněný světlobuněčný renální karcinom - CT zobrazení v axiálním **(A)**, koronárním **(B)** a sagitálním **(C)** řezu. MR zobrazení v T2 váženém obraze **(D)**. Zastižena je tenkostěnná „cysta“ s jedním drobným enhancujícím solidním ložiskem, zvyšujícím svoji denzitu po i.v. aplikaci kontrastní látky jak při CT, tak i MR vyšetření (nativní preparát od tohoto případu viz obr. 7 C a D).




**Obr. 7** Fotografie nativních preparátů cysticky změněného světlobuněčného renálního karcinomu (dva různé případy - A, B + C, D). Jednokomorová cystická dutina s hladkou bledou výstelkou, fokálně do lumina cysty protruduje solidní tumorózní nodulus **(C, D).**




**Obr. 8** Histologický vzhled cysticky změněného světlobuněčného renálního karcinomu (HE) – přítomna je vícekomorová cystická léze, důležitá a diagnostická je fokální přítomnost solidních nodulů tvořených neoplastickými buňkami se světlou cytoplazmou.

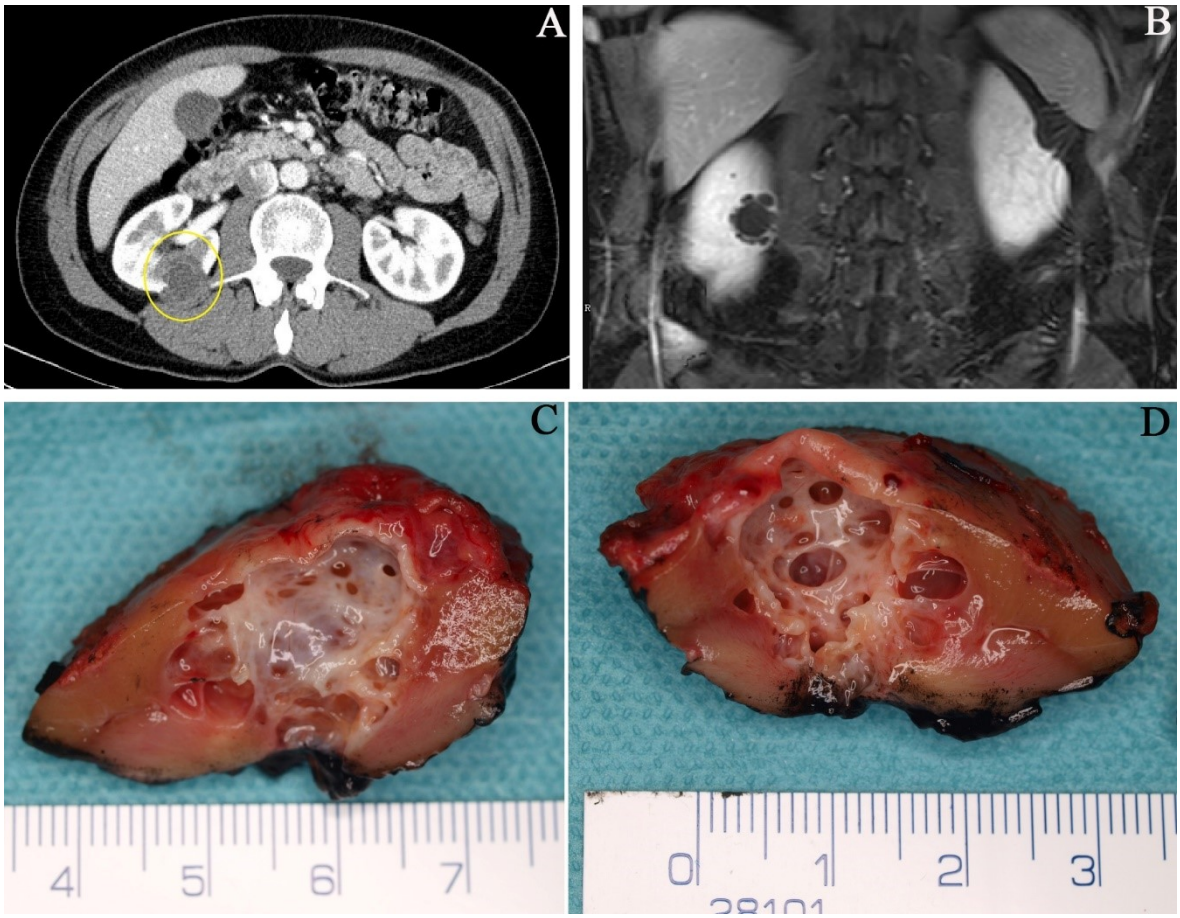
### 1.3.2 Multilokulární cystická renální neoplázie nízkého maligního potenciálu (MCRNLMP)

MCRNLMP je současnou WHO klasifikací vyčleněna jako samostatná jednotka. V předchozí WHO klasifikaci (z roku 2004) byla léze označována jako multilokulární cystický renální karcinom a byla řazena k CCRCC, jako jeho podtyp (11). MCRNLMP s CCRCC sdílí obdobné morfologické a totožné imunohistochemické a molekulárně genetické rysy (LOH 3p, mutace *VHL* genu) a je tak některými autory chápána stále jako možná varianta CCRCC (31). MCRNLMP představuje méně jak 1% všech renálních tumorů (1).

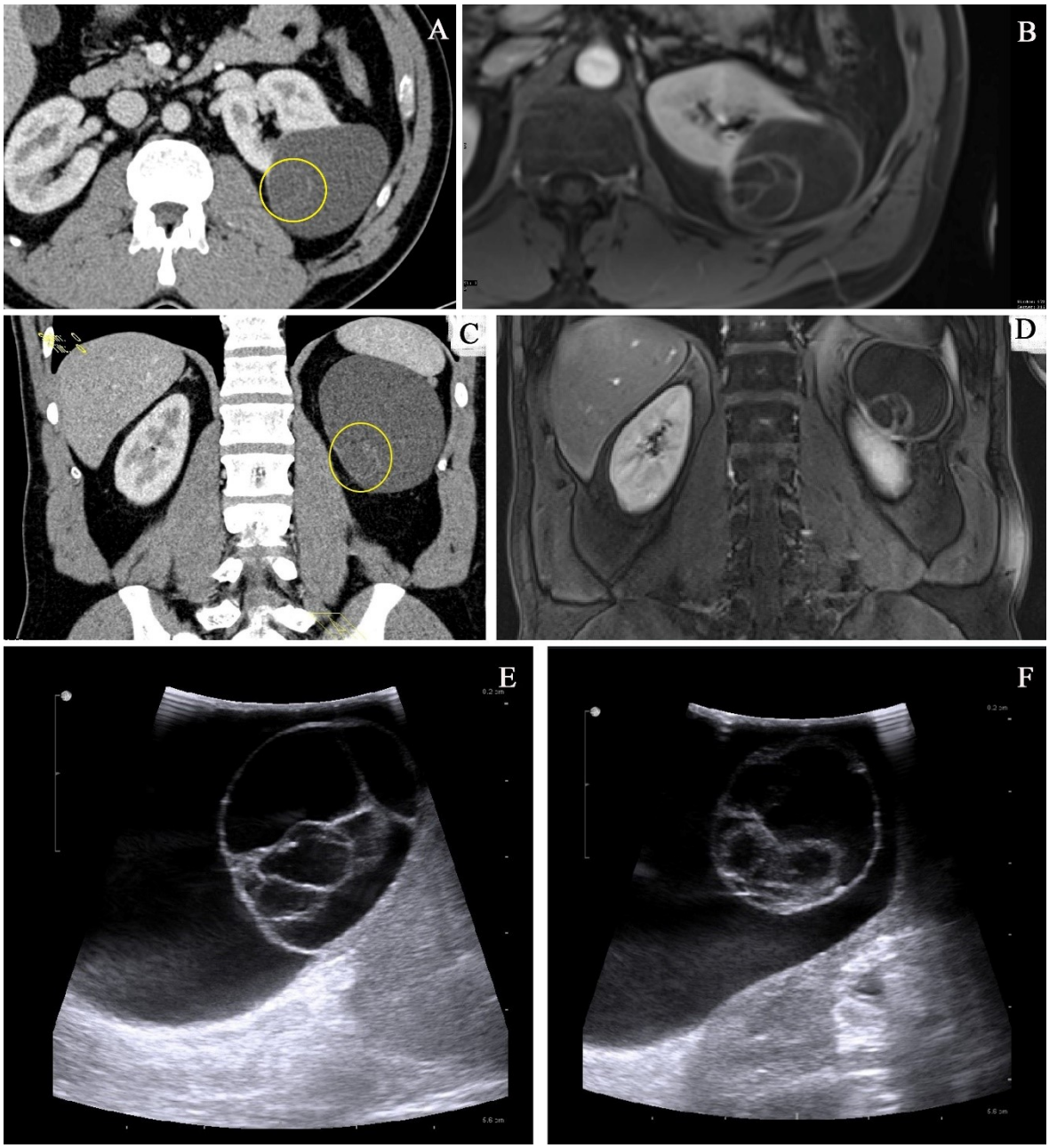
Makroskopicky se tumor sestává z multikomorové cystické dutiny s hladkou bledou výstelkou, s tenkými septy, bez přítomnosti solidních tumorózních struktur (obr. 9, 10). Přítomnost solidních nádorových hmot jasně vylučuje možnost diagnózy MCRNLMP.

Histologicky se jedná se o tumor složený z mnohočetných cyst různé velikosti, separovaných vzájemně tenkými septy (obr. 12). Septa jsou lemována buňkami se světlou cytoplazmou, bez známek expanzivního (solidního) růstu. Přítomnost nodulů či solidní nádorové tkáně je v rozporu s diagnózou MCRNLMP (32-34).

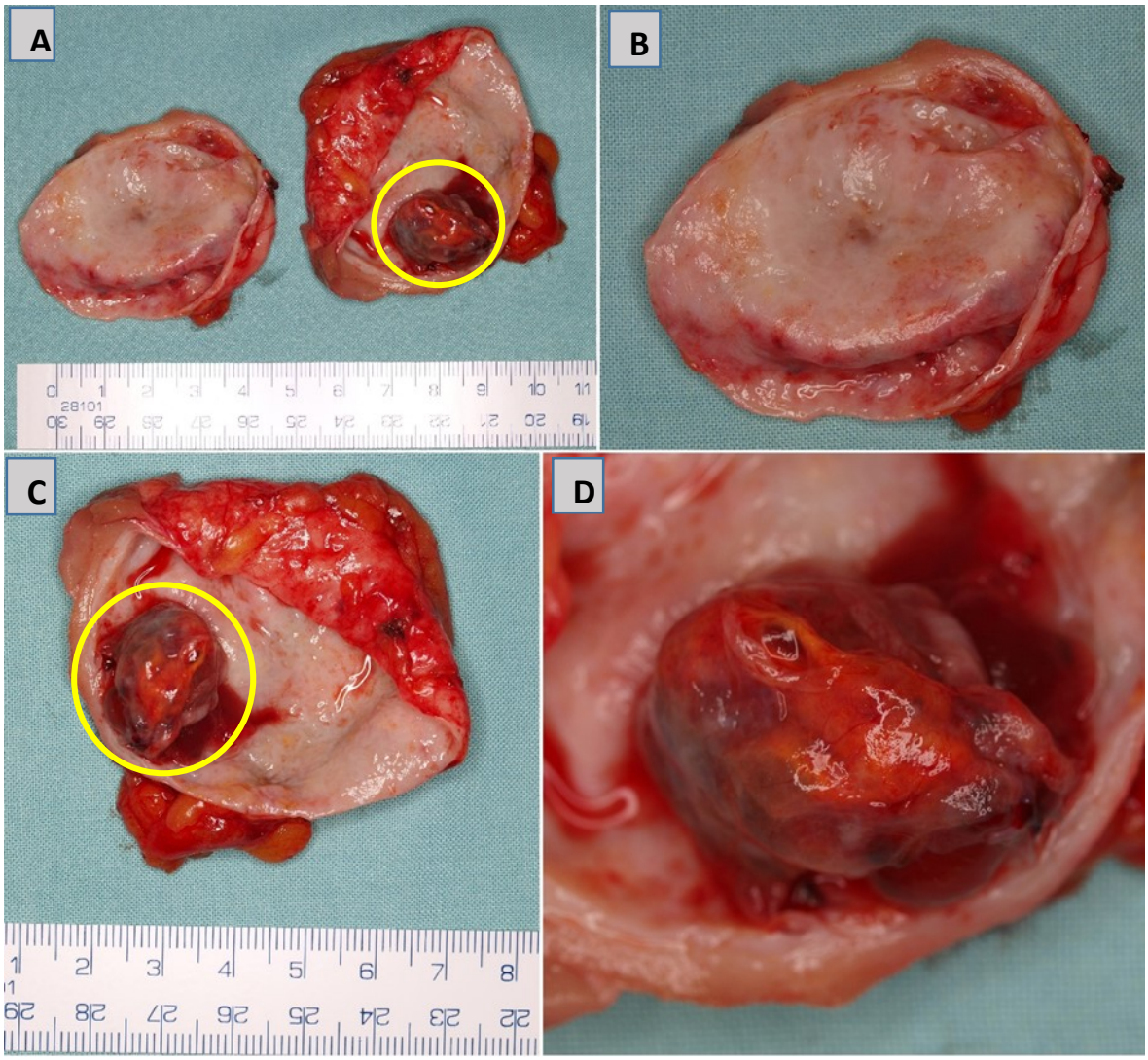
Prognóza u této jednotky je zcela excelentní. Doposud nebyly popsány pacienti s recidivou či metastazováním (soubory s více než 200 pacienty s dobou follow-up delší než 5 let) (10, 35, 36). Je však stále nezodpovězenou otázkou, zda a jaké riziko maligní progrese představuje pro pacienta chirurgickou intervencí neřešený MCRNLMP.



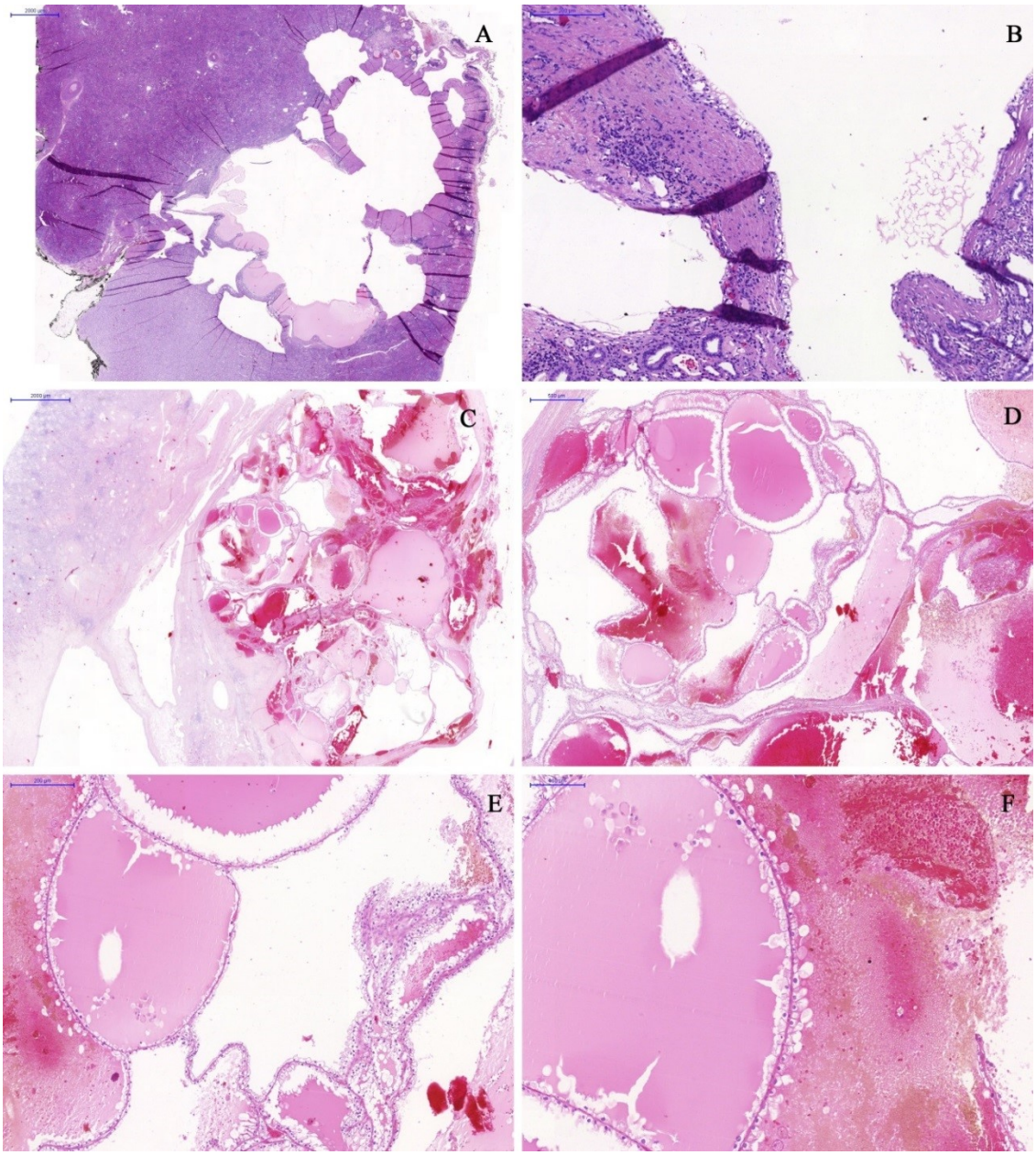

**Obr. 9** MCRNLMP v axiálním řezu na CT **(A)**, v koronárním řezu v T1 váženém MR obraze **(B)**. Fotografie nativního preparátu MCRNLMP - tumor sestává z četných cystických prostor různé velikosti, stěna cyst má hladkou bledou výstelku, solidní (expanzivní) nádorové struktury nejsou přítomny **(C, D)**.




**Obr. 10** CT zobrazení MCRNLMP v axiálním řezu **(A)**, MR zobrazení stejné léze v T1 váženém obraze **(B)**, koronární řez na CT **(C)**, MR zobrazení v T1 váženém obraze **(D)**, peroperační sonografie **(E, F).**




**Obr. 11** Fotografie preparátu MCRNLMP zobrazeného na obr. 10. V souladu s výsledky MR vyšetření a peroperační sonografie (obr. 10) se jednalo o objemnou cystickou lézi s dalším drobnějším multicystickým ložiskem uvnitř (v žlutém kroužku **A, C**, detail léze před rozříznutím **D**).




**Obr. 12** Histologický vzhled MCRNLMP (HE) – jedná se o multicysticky uspořádaný tumor, jednotlivé cystické prostory jsou odděleny tenkými vazivovými septy **(A, B, C, D)**, které lemovány jednou vrstvou buněk se světlou (jasnou) cytoplasmou **(E, F)**, bez solidních ložisek.

### 1.3.3 Papilární renální karcinom (PRCC)

PRCC je druhým nejčastěji se vyskytujícím typem renální neoplásie (1), představuje zhruba 18,5% ze všech renálních tumorů (4).

Tradičně je PRCC na základě histomorfologických znaků dělen na dva základní podtypy – PRCC typ 1 a PRCC typ 2 (37, 38). Existují však i PRCC jež podle tradiční klasifikace zařadit nelze - mají překryvnou morfologii, či jsou dokonce histologicky zcela odlišné od PRCC typu 1 a 2. V současné době tak začíná být jasné, že skupina PRCC je ve skutečnosti velmi heterogenní a spektrum PRCC je oproti původním předpokladům mnohem širší (39). Tradiční dělení začíná být nedostatečné, neboť dostatečně neodráží morfologickou variabilitu PRCC, molekulárně genetické pozadí nedovoluje zcela přesně stratifikovat pacienty z hlediska prognózy onemocnění.

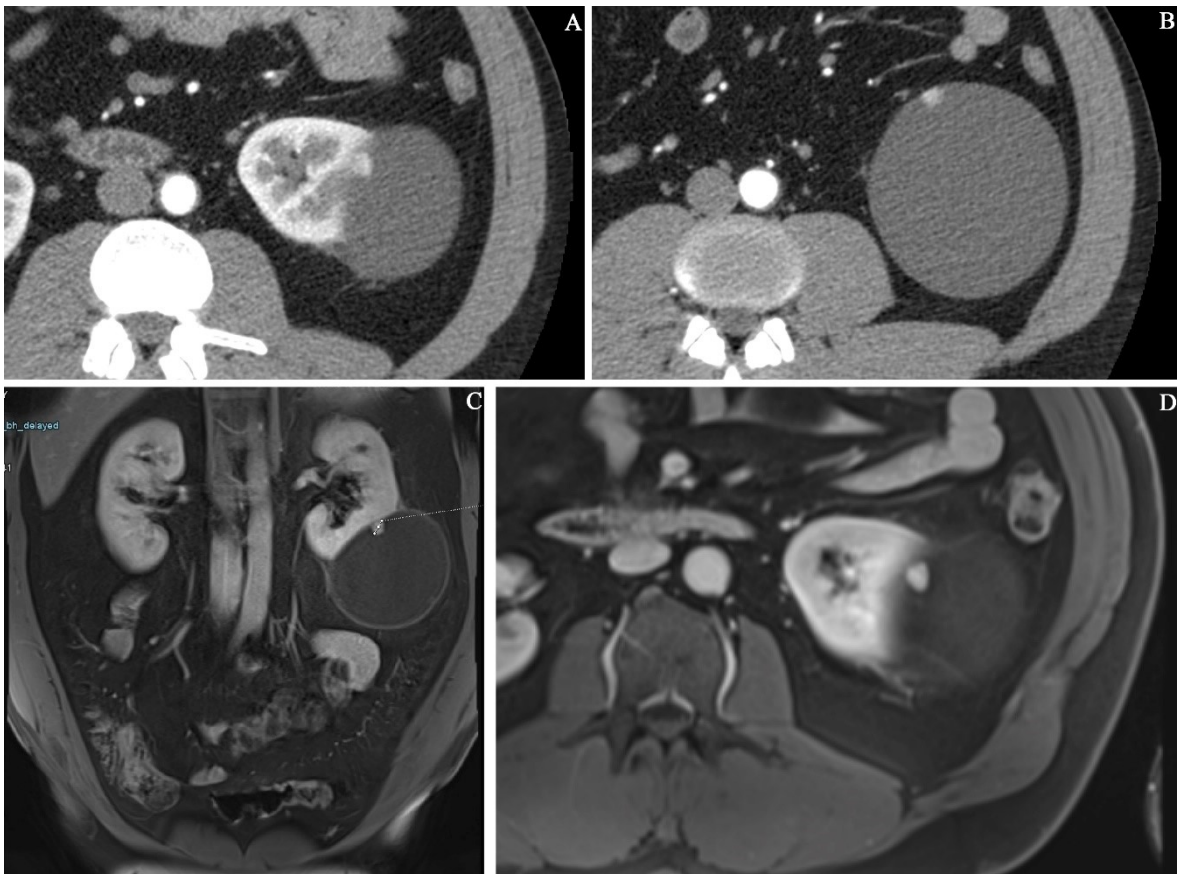
Klasicky je PRCC přisuzován charakteristický numerický aberační status - trisomie/polysomie chromozomů 7 a 17 a ztráta chromozomu Y u mužských pacientů. Po pečlivé revizi dostupné literatury se však zdá, že tento tradičně uznávaný genetický profil u PRCC bude nejspíše „typický“ pouze pro podskupinu PRCC typ 1 (40-45).

PRCC se obyčejně makroskopicky prezentuje jako rozsáhlá cystická léze (často jednokomorová cystická dutina) s nekrotickým či hemorrhagickým obsahem, obklopená fibrozním pouzdrem (46).

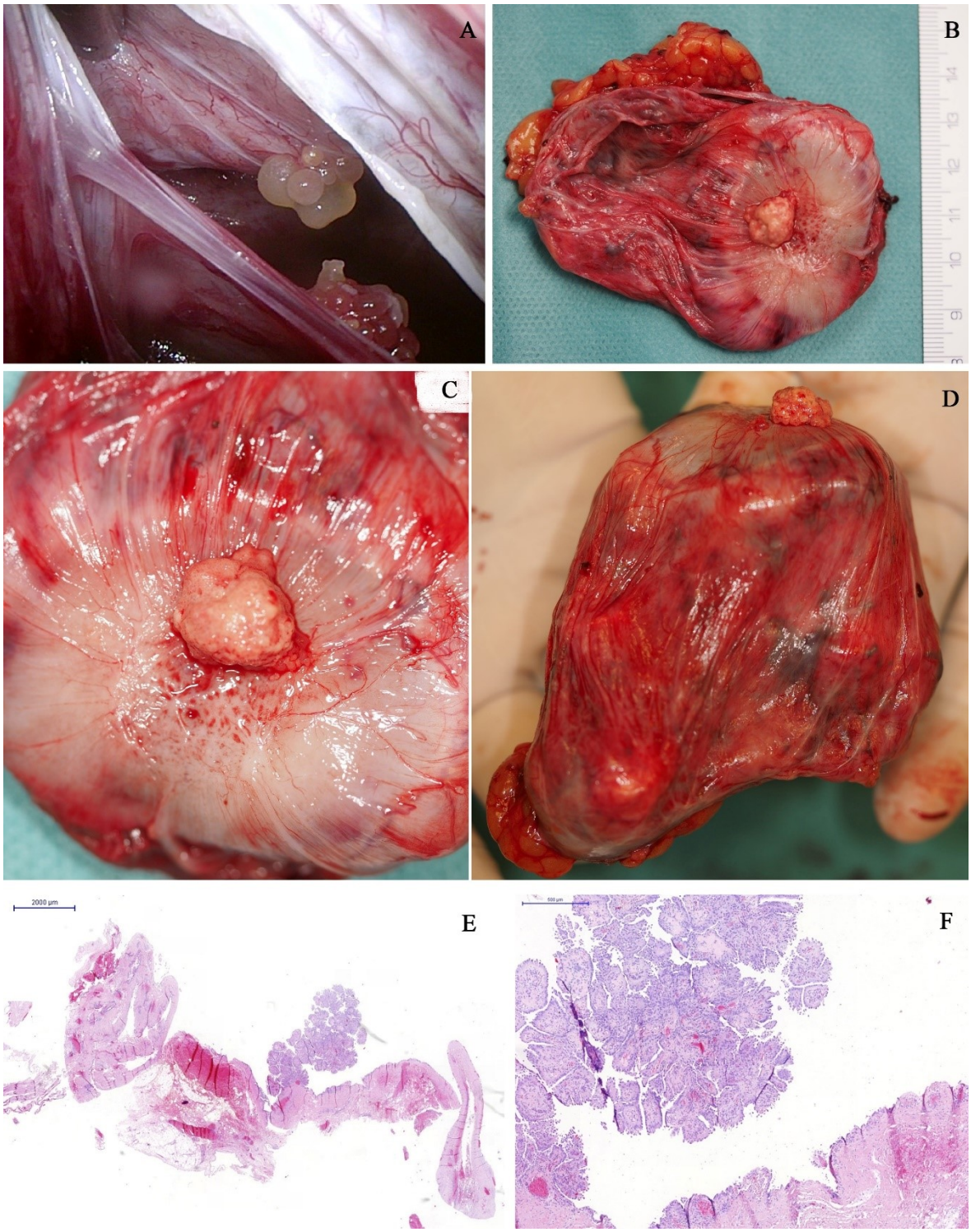
V rámci cystických renálních neoplásiií je PRCC typ 1 jedním z nejčastěji zastoupených histologických podtypů (viz výsledky) (19). Při zobrazovacích vyšetřeních má PRCC typ 1 charakteristické znaky - na ultrasonografii se může jevit jako patologicky změněná cysta s hyperdenzním obsahem, při CT či MR vyšetření je přítomna kulovitá léze, vykazující pouze minimální postkontrastní sycení, nejčastěji bývá klasifikována jako Bosniak IIF či Bosniak III (47, 48) (obr.13). V resekátech získaných operačním řešením těchto lézí je PRCC většinou kulovitého tvaru s naznačenou pseudokapsulou. Nádory jsou šedivé/žluté/až hnědé barvy (v závislosti na přítomnosti hemoragických změn v tumoru) (obr. 14, 15). Intratumorální hemoragie se nacházejí až u dvou třetin PRCC, což dobře koreluje s radiografickým nálezem snížené či nepřítomné vaskularizace (24). Vlastní nádorová tkáň je křehká a u velkých tumorů je velmi častá právě přítomnost sekundárních cystických změn a nekróz ve tkáni tumoru (1) (obr. 14, 15). Obecně je přítomnost nekrózy v tumoru často považována za negativní prognostický znak, avšak Pecková a kol. ve své práci prokazují, že ani přítomnost rozsáhlé kolikvační nekrózy u PRCC typ 1 nemusí být nutně považována za negativní prognostický ukazatel (46).

PRCC typ 2 je definován histologicky – přítomna je pseudostratifikace jader a vyšší nukleární grade. Častěji se vyskytuje u starších pacientů a bývá lokalizován v blízkosti renálního hilu. Typ 2 také bývá též častěji spojován s přítomností nekrózy a invaze do kapsuly ledvin než PRCC typ 1 (49).

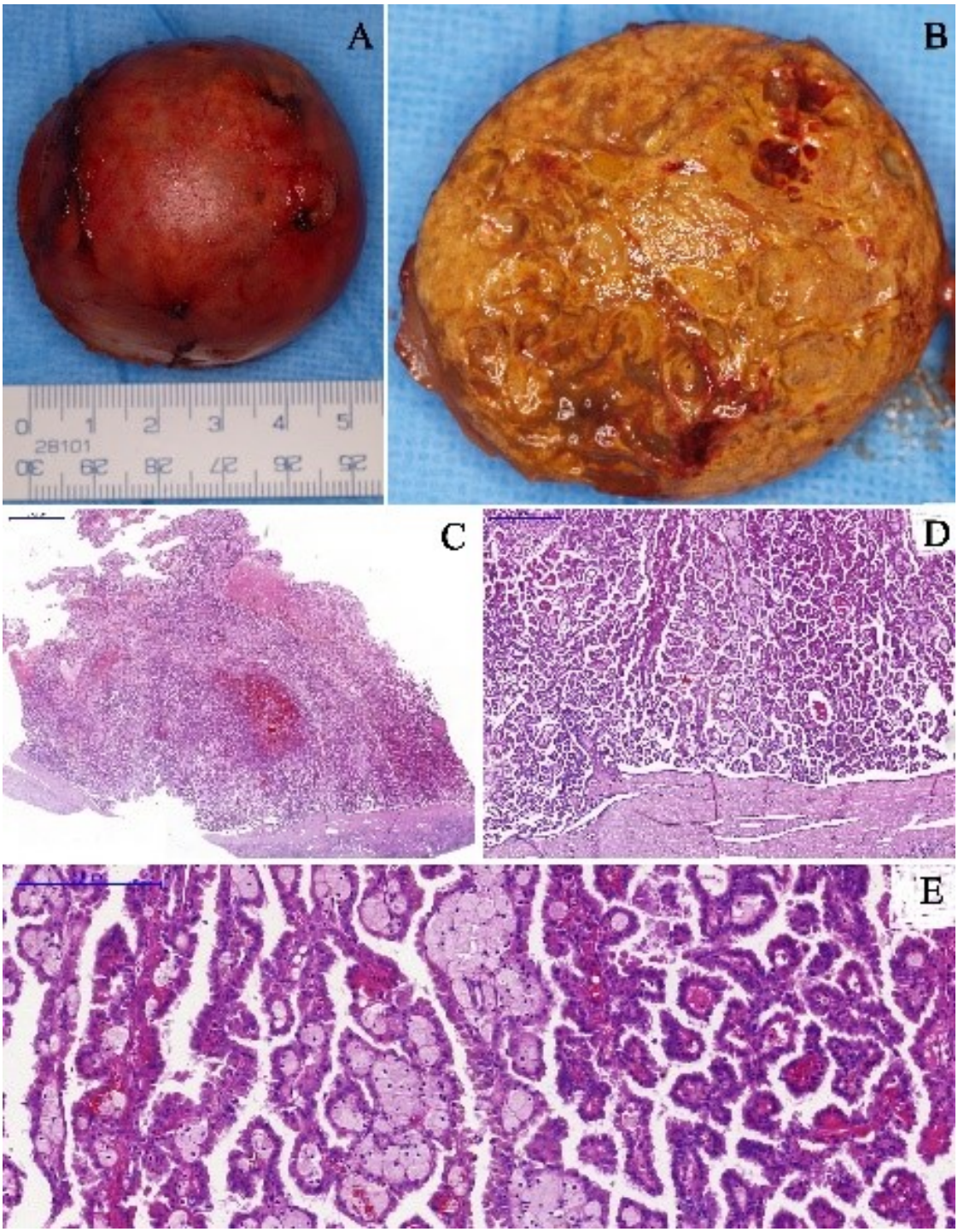
V rámci skupiny PRCC je PRCC typ 1 často považován za tumor s lepší prognózou než PRCC typ 2. Recentní práce s velkými soubory pacientů však ukazují, že samotná stratifikace na PRCC typ 1 a typ 2 nemá vliv na pooperační onkologický výstup a že vedoucím nepříznivým prognostickým faktorem pro tzv. cancer-free survival je stage onemocnění vyšší než pT1 (49-51). Obecně, PRCC vykazuje lepší prognózou než CCRCC (36).




**Obr. 13** Cystický PRCC **-** CT zobrazení v axiálním řezu **(A, B)**, MR zobrazení v koronárním řezu v T1 váženém obraze **(C),** axiální řez T1 vážený obraz **(D).**




**Obr. 14** Nález u stejného pacienta - pohled do cystické léze během laparoskopického výkonu (peroperační fotografie) **(A)**. Resekovaný tumor se sestával z cystické dutiny s drobným nodulárním okrskem solidního PRCC fokálně pevně adherujícím ke stěně cystické léze (nativní preparát) **(B, C, D)**, histologický vzhled (HE) **(E, F).**




**Obr. 15** Typický makroskopický vzhled PRCC - solidní žlutavá ostře ohraničená nodulární léze, nádorová tkáň je velmi křehká, sekundárně často dochází k hemoragiím, nekrozám a cystickým změnám **(A, B)**. Histologicky tumor sestává z papilárních struktur (papily centrálně s fibromuskulárním stromatem, často s přítomností hojných pěnitých makrofágů), lemovaných nádorovými buňkami (HE) **(C, D, E).**

### 1.3.4 Tubulocystický renální karcinom (TCRCC)

TCRCC je relativně vzácnou cystickou renální malignitou (52), celkově tato nádorová entita představuje méně než 1% ze všech renálních tumorů. Nádor se predominantně vyskytuje v mužské populaci, poměr výskytu muži/ženy je 7 : 1 (52-55), věkové rozmezí výskytu tumoru 30 - 94 let (56, 57).

Makroskopicky se jedná o solitární, dobře ohraničený multicystický nádor, tvořený malými či středně velkými cystami, na řezu má nádor bělavou barvu a houbovitou strukturu (10, 53, 58).

Molekulárně genetický profil TCRCC s trisomií/polysomií chromosomů 7 a 17 a ztrátou chromozomu Y u mužských pacientů může naznačovat určitý vztah TCRCC k PRCC (59-61).

Na zobrazovacích vyšetřeních bývají některé z těchto nádorů zařazovány do kategorií Bosniak III a IV (62-64).

Většina TCRCC má indolentní vzorec chování. V dostupné literatuře jsou popsány 4 případy metastazování TCRCC a 1 případ recidivy (52, 60, 61, 65)

### 1.3.5 Skupina smíšených epiteliálních a stromálních nádorů ledviny (MESTK family)

Jedná se o skupinu vzácně se vyskytujících nádorů, které mohou být dominantně cystické (cystický nefrom dospělého věku – ACN), či se může jednat o nádory obsahující variantně solidní i cystickou složku (smíšený epiteliální a stromální nádor ledvin – MESTK) (1).

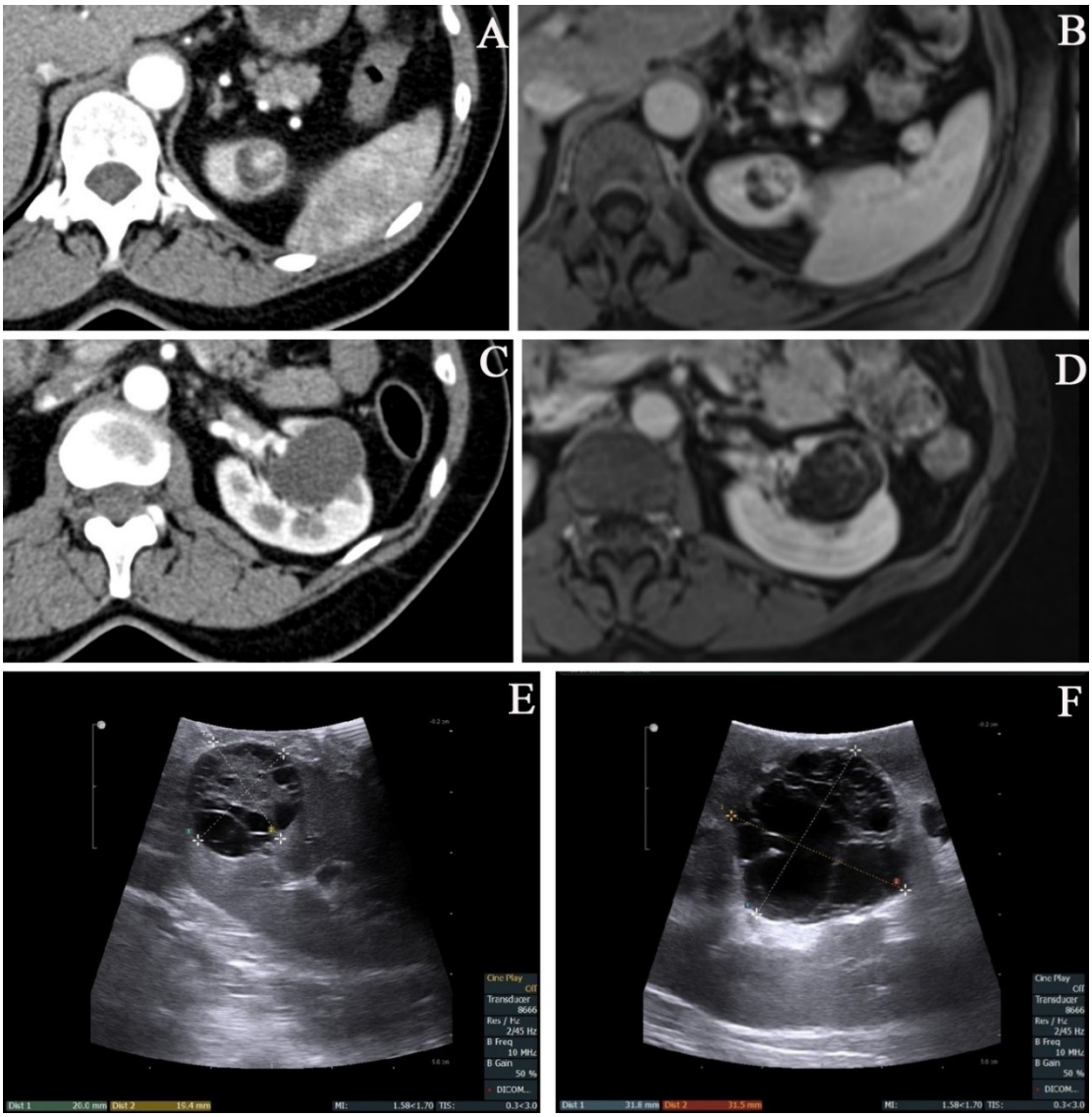
Cystický nefrom dospělého věku (ACN) společně s cystickým nefromem dětského věku (PCN) tvořili v předchozích klasifikacích nádorů ledvin samostatnou jednotku (zcela mimo skupinu MESTK) (11). ACN představuje lokalizované nádory, multicystické bez komunikace mezi cystami, jejichž septa obsahují stromální složku připomínající ovariální stroma (ovarian-like stroma) (66, 67) (obr. 17,19). Objevily se i snahy některých autorů o zařazení jednotek cystického nefromu a MESTK pod jeden sjednocující termín - renal epithelial and stromal tumour (REST), tento termín se však nikdy neujal (68).

Recentně, na podkladě výsledků publikovaných studií zabývajících se genetickým profilem byl PCN vyčleněn jako samostatná jednotka mimo MESTK rodinu (1, 69). Při genetickém profilování ACN a MESTK Vaněček a kol. neprokázali u žádného z nádorů (0/33) přítomnost mutace *DICER 1 genu*, která bývá typicky přítomná u PCN (69). PCN tak zůstává samostatnou jednotkou bez zjevné spojitosti s ACN (1). Samotný pojem smíšený epiteliální a stromální nádor ledviny (MESTK) byl poprvé použit Michalem a Syrůčkem v roce 1998 (70) a vlastní koncept MESTK byl navržen Michalem v roce 2000 (71) a později tentýž rok potvrzen Adsayem (72).

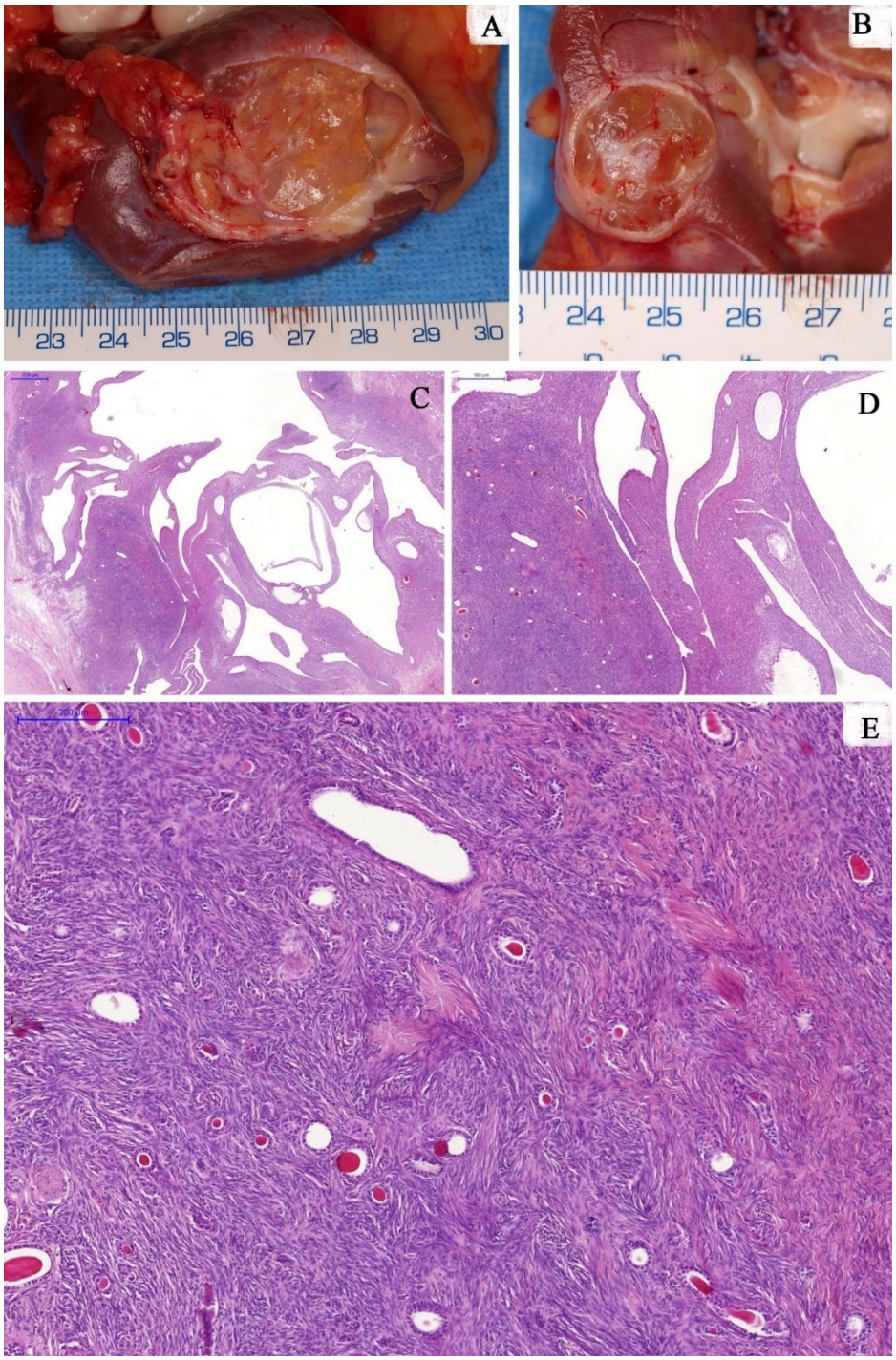
MESTK se predominantně vyskutuje u žen, poměr výskytu ženy/muži je 7:1 a typickou pacientkou je perimenopauzální žena (průměrný věk pacientek 52 let). Anamnesticky mají často postižené ženy v osobní anamnéze dlouhodobé užívání estrogenů (72). Výskyt u mužů je poměrně raritní (68, 72-74), jsou publikovány případy výskytu MESTK u mužů (72, 75-77), u nichž je možné anamnesticky zjistit předchozí léčbu karcinomu prostaty prostřednictvím dlouhodobé estrogenové terapie (72).

Při zobrazovacích vyšetřeních jsou nádory skupiny MESTK nejčastěji popisovány jako cystické nádory kategorie Bosniak III a IV a bývají velmi často centrálně uloženy s patrnou herniací do ledvinné pánvičky, může se však jednat i o čistě exofyticky se propagující nádory (75, 78-80) (obr. 16,18).

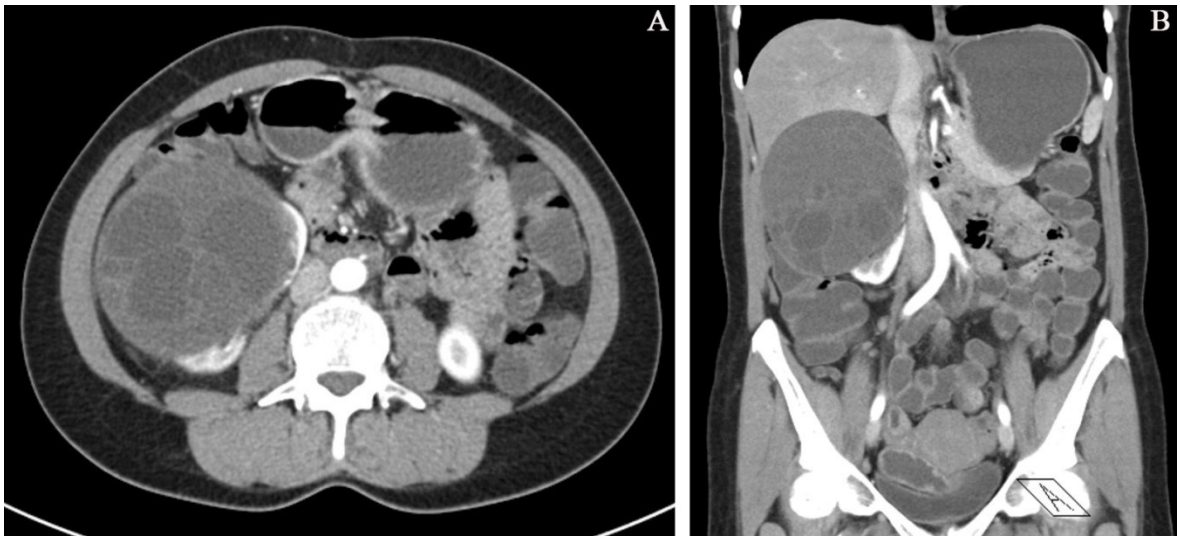
Prognóza MESTK rodiny je velmi dobrá. Nádory se chovají benigně (1), ačkoliv v literatuře jsou popsány i ojedinělé případy s maligním zvratem a agresivním chováním (81-84).



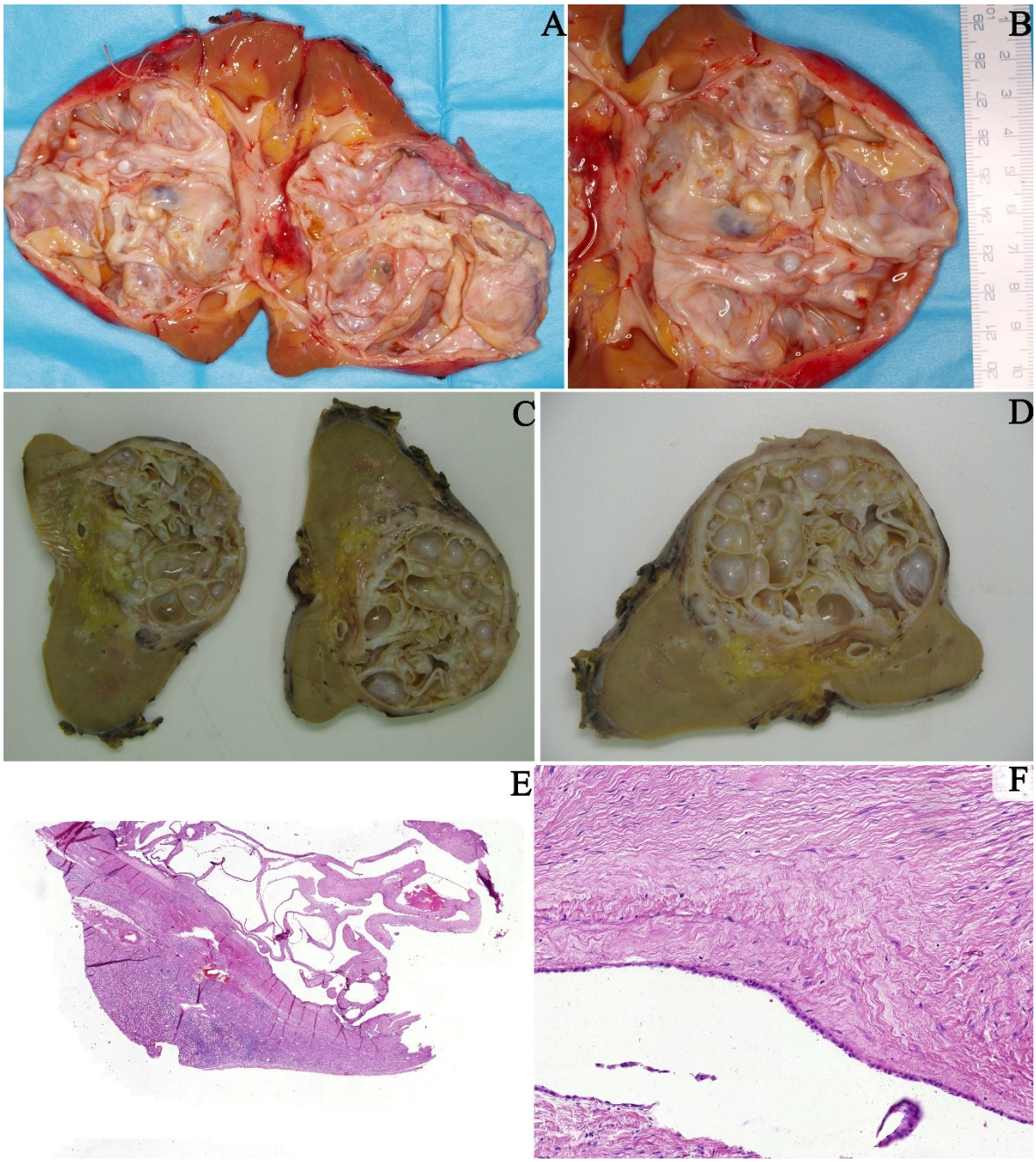

**Obr. 16** MESTK - CT zobrazení v axiálním řezu **(A, C)**, MR zobrazení v axiálním řezu, T1 vážený obraz **(B, D),** peroperační ultrasonografie **(E, F).**




**Obr. 17** Nález MESTK u stejného pacienta - zachycena vícekomorová cystická léze bez solidní komponenty (nativní preparát) **(A,B)**. Histologicky (HE), při malém zvětšení bývá tumor dobře ohraničen, je tvořen různě velkými cystami, vzájemně od sebe oddělených stromatem **(C, D).** Stromální komponenta může typicky připomínat ovariální stroma, epiteliální komponenta vytváří cystické prostory/tubuly/žlázky, které jsou vystlány kolumnárními buňkami s "cvočkovitým" (hobnail) vzhledem **(E).**




**Obr. 18** Nález u jiného pacienta s diagnózou MESTK - CT zobrazení v axiálním **(A)** a koronárním řezu **(B).** Jako u většiny nálezů MESTK (75%) nález nedovoloval záchovný chirurgický výkon.




**Obr. 19** Nález u téhož pacienta - multikomorová cystická dutina, bez přítomnosti solidních nádorových změn, jednotlivá septa jsou tenkostěnná, s hladkou výstelkou - fotografie preparátu z nefrektomie nativně **(A, B),** tkáň nádoru po fixaci formaldehydem **(C, D).** Histologicky (HE) léze sestává ze stromální komponenty s nádorovými buňkami vřetenitého tvaru a epiteliální komponenty vystýlající stěnu cystických prostor, buňky mají typický "cvočkovitý" (hobnail) vzhled **(E, F).**

### 1.3.6 Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu (hereditary leiomyomatosis RCC Syndrome - associated RCC – HLRCC)

HLRCC je poměrně vzácné onemocnění s autosomálně dominantním vzorcem dědičnosti. První kompaktní práce o výskytu renálního karcinomu ve spojitosti s přítomností uterinních a kožních leiomyomů byla publikována Launonenem v roce 2001 u dvou finských rodin (85). Syndrom jako takový byl zařazen do WHO klasifikace nádorů ledvin v roce 2004 (11). Nikoliv však jako samostatný podtyp RCC, ale jako hereditární protipól PRCC (86). Současná WHO klasifikace již HLRCC vyčlenila jako samostatnou nádorovou jednotku.

Renální karcinomy spojené s HLRCC histologicky představují širokou škálu morfologického vzhledu od papilární architektoniky až po nádory cystické, tubulární, tubolocystické či solidní (87). Trpkov a kol. prokázali, že velká část HLRCC byla originálně klasifikována jako tzv. neklasifikovatelné RCC (high grade NOS RCC) (86). Charakteristicky popisovaným morfologickým znakem v nádorové tkáni je přítomnost prominentních eosinofilních jadérek a perinukleolární haló, tyto znaky jsou však přítomny variabilně, nelze na ně spoléhat absolutně. Dalším pomocným diagnostickým nástrojem je imunohistochemické vyšetření k průkazu deficitu fumaráthydratázy (FH), i to však má svá úskalí (1).

Pro diagnózu HLRCC je tak stěžejním diagnostickým nástrojem molekulárně genetický průkaz zárodečné mutace v genu pro *FH*. Gen pro *FH* je nádorový supresorový gen, u něhož ztráta zdravé alely je považována za tzv. “second hit” vedoucí ke ztrátě heterozygosity (88, 89). Mutace genu *FH* může zapříčinit vznik dvou různých onemocnění. Jedním z nich je právě HLRCC, druhým je autosomálně recesivně dědičný deficit FH – fumarová acidurie – závažné metabolické onemocnění vedoucí ke smrti postiženého během několika prvních let života (85, 90, 91).

Pacienti s HLRCC se mohou klinicky manifestovat výskytem bolestivých kožních afekcí, nejčastěji na rukou či hrudníku (familiární leiomyomatóza kůže a dělohy či Reedův syndrom). Ženy postižené HLRCC jsou ve zvýšeném riziku výskytu mnohočetných leiomyomů dělohy s časným nástupem výskytu. U HLRCC je též zvýšené riziko rozvoje renálního karcinomu a renálních cystických lézí (92).

Renální karcinomy spojené s HLRCC se manifestují jako solitární, jednostranná léze, což je velký rozdíl oproti jiným dědičně podmíněným RCC (např. VHL). U části pacientů s HLRCC je popisována i jednostranná či oboustranná hyperplazie nadledvin (93). Prognóza pacientů s HLRCC je špatná, nádor se vyznačuje velmi agresivním chováním a sklonem k časné diseminaci onemocnění. Metastatické postižení bylo popsáno i u velmi drobných nádorů (94), je proto doporučována časná chirurgická léčba a genetické vyšetření u příbuzných postiženého pacienta (1).

## 1.4 Klasifikace cystických lézí ledvin na základě zobrazovacích metod – Bosniakova klasifikace

Klasifikace cystických renálních lézí je postavena na tzv. Bosniakově klasifikaci, vycházející ze zobrazení při CT vyšetření. Tento klasifikační systém je v klinické praxi užíván již přes tři desetiletí a je uznáván jak radiology, tak urology. V současnosti neexistuje žádný konkurenční klasifikační systém cystických renálních lézí. Na podkladě tohoto systému lze odhadnout riziko záchytu maligní léze a navrhnout adekvátní způsob jeho další léčby.

Původní klasifikace byla poprvé představena radiologem Bosniakem v roce 1986 (20). Původně tato klasifikace rozdělovala cystické léze ledvin do čtyř základních kategorií (Bosniak I – IV). Hodnocení a klasifikace cystických lézí ledvin do jednotlivých kategorií bylo založeno na výsledcích výpočetní tomografie (CT) s podáním kontrastní látky.

V průběhu let, jak docházelo k rozvoji a zdokonalování na poli zobrazovacích metod, i Bosniakova klasifikace doznala postupně určitých změn. Nejdůležitější modifikací klasifikačního systému bylo jeho rozšíření o pátou kategorii (v roce 1993) – Bosniak IIF, která měla sloužit k jasnějšímu odlišení kategorií Bosniak II a III, kde často docházelo k nejasným výsledkům (95). Dalším milníkem ve vývoji Bosniakovi klasifikace bylo snížení významu přítomnosti nodulárních kalcifikací u cystických lézí, které vedlo ke změně zařazování takových lézí do kategorie Bosniak II a IIF, namísto původní kategorie Bosniak III (96). Zatím poslední update klasifikace byl publikován v roce 2005 (22).

Vlastní hodnocení léze dle Bosniaka je založeno na hodnocení strukturálních změn cystických lézí. Hodnocena je přítomnost sept, ztluštění stěny či sept, přítomnost kalcifikací ve stěně či septech, přítomnost hyperdenzních ložiskových změn a zejména přítomnost sycení po podání kontrastní látky.

Na základě přítomnosti a počtu jednotlivých sept v cystické renální lézi je možné provést hodnocení a zařazení dané léze dle Bosniaka do kategorie Bosniak I (léze bez přítomnosti sept), kategorie Bosniak II (několik vlasově tenkých sept) či do kategorie Bosniak IIF (zvýšené množství vlasově tenkých sept či minimální ztluštění sept). Zařazení cystické léze do kategorie Bosniak III pouze na základě počtu sept není možné (97).

Hodnocení samotné stěny léze či septa je taktéž důležitým kritériem při klasifikaci cystické léze dle Bosniaka. Stěna či septum cystické léze vlasově tenké struktury je dle Bosniaka diagnostickým kritériem kategorie Bosniak I a Bosniak II. V kategorii Bosniak IIF může být pozorováno minimální ztluštění stěny či septa, nicméně vždy se jedná pouze o velmi jemné a diskrétní zesílení. Naopak nepravidelné a hrubé zesílení stěny či septa je typické pro lézi kategorie Bosniak III a IV (97).

Přítomnost či nepřítomnost sycení po podání kontrastní látky (KL) je zcela nejzásadnějším kritériem při stratifikaci cystických lézí dle Bosniaka. Cystická renální léze je považována za maligní (kategorie Bosniak IV) v případě přítomnosti solidní, měkkotkáňové, sytící se komponenty. Sycení hrubě ztluštělé stěny či sept je pozorovatelné i u cystických lézí kategorie Bosniak III, kdy jakákoliv nepravidelnost či ztluštění stěny či septa, vykazující sycení po podání KL řadí cystickou lézi do této kategorie (Bosniak III). Kategorie Bosniak II a Bosniak IIF nevykazují měřitelné sycení stěny či sept po podání KL. Nicméně určité minimální sycení (ač neměřitelné) může být patrné při srovnávání nativního snímku a snímku po podání KL.

Přítomnost kalcifikací má zcela minimální vliv na Bosniakovu klasifikaci a nemá takový význam jako přítomnost solidní, měkkotkáňové sytící se složky uvnitř cystické léze (96).

Na základě zhodnocení všech výše popsaných znaků je cystická léze zařazena do jedné z pěti Bosniakových kategorií – Bosniak I, II, IIF, III nebo IV (tabulka 1).

Riziko výskytu maligní léze (malignity rate) roste společně se zvyšující se kategorií dle Bosniaka. Na základě v literatuře dostupných dat je prokázáno poměrně široké rozmezí malignity rate zejména u kategorií Bosniak III a Bosniak IV (25-81% u Bosniak III, resp. 67-100% u Bosniak IV) (98-101), v jedné z recentněji publikovaných přehledových studií je udáváno riziko malignity u skupiny Bosniak IIF 18%, u Bosniak III 51% a u Bosniak IV až 86% (102).

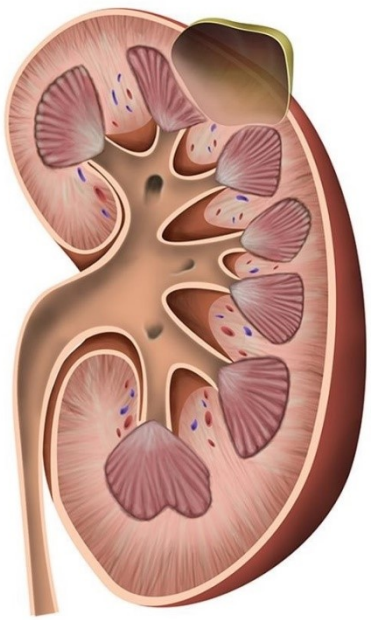
S rozvojem na poli zobrazovacích metod vyvstala otázka možnosti využití Bosniakovy klasifikace při vyšetření za pomoci i jiných zobrazovacích metod, kterými jsou magnetická rezonance a ultrasonografie s využitím kontrastní látky (CEUS) (97, 103-105).

| Bosniak | Charakteristika | Management | Poznámka |
|---|---|---|---|
| Kategorie I | Benigní, prostá cysta, tenká stěna bez sept či kalcifikací. Denzita vody. Postkontrastně se nesytící. | Bez nutnosti léčby či sledování | tzv. prostá cysta |
| Kategorie II | Benigní, mohou obsahovat několik tenkých sept a jemnými kalcifikacemi, bez postkontrastního sycení. | Bez nutnosti léčby či sledování | tzv. minimálně komplikovaná cysta |
| Kategorie IIF | Cysty obsahující mnohočetná vlasově tenká septa. Možná přítomnost zesílení stěny či septa. Kalcifikace v septech mohou být nepravidelné, hrudkovité. | Pravidelné sledování, při progresi ve velikosti, tloušťce sept - chirurgická revize | léze na pomezí skupin Bosniak II a Bosniak III, jsou komplexnější než cysty Bosniak II, ale nikoliv dostatečně komplexní jako cysty Bosniak III |
| Kategorie III | Cystické léze s nepravidelnou ztluštělou stěnou či septy. Přítomné postkontrastní sycení. | Chirurgická revize | |
| Kategorie IV | Maligní cystické léze, se solidní měkkotkáňovou postkontrastně se sytící složkou. | Chirurgická revize | |

**Tab. 1** Bosniakova klasifikace cystických lézí ledvin - stručný přehled.

### 1.4.1 Bosniak I

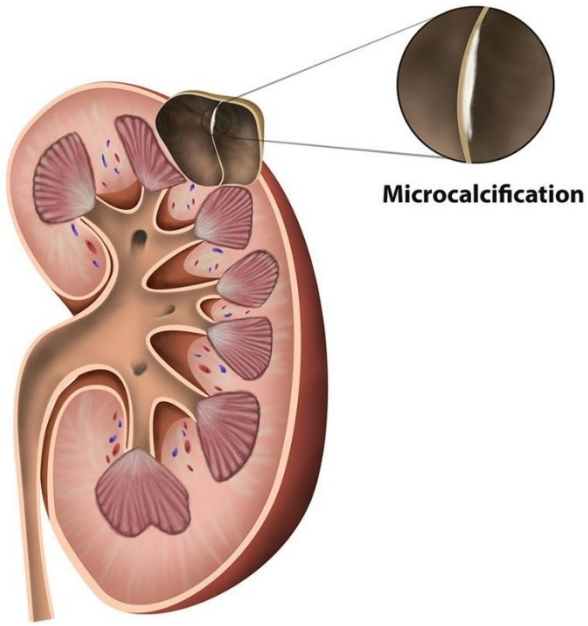
Kategorie Bosniak I (obr. 20) je označována jako prostá cysta. Při CT vyšetření mají tyto cysty denzitu vody (0-20HU), velmi tenkou stěnu, neobsahují kalcifikace či septa a nevykazují sycení po podání kontrastní látky. Tyto cystické léze jsou benigní a nevyžadují žádná další léčebná opatření (48, 98).



**Obr. 20** Kategorie Bosniak I (Case courtesy of Dr Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID 20989) - jednokomorová cystická dutina s velmi tenkou stěnou, neobsahuje kalcifikace a nevykazuje sycení po podání kontrastní látky.

### 1.4.2 Bosniak II

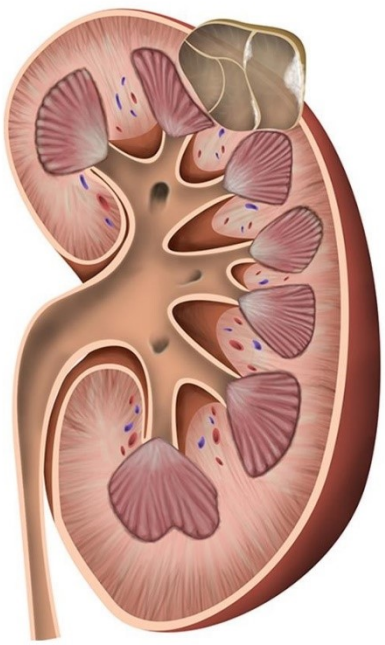
Kategorií Bosniak II (obr. 21) jsou označovány tzv. minimálně komplikované cysty. Obsah těchto cyst může mít zvýšenou denzitu. Tyto léze rovněž nevykazují sycení po aplikaci kontrastní látky. Takto označované léze mohou obsahovat jemné kalcifikace (tyto mohou být přítomny jak ve stěně cysty, tak v septech), či mohou obsahovat několik vlasově tenkých sept, která nejsou širší než 1mm. Cysty kategorie Bosniak II jsou považovány za benigní a taktéž nevyžadují další léčebná opatření (48, 98).




**Obr. 21** Kategorie Bosniak II (Case courtesy of Dr Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID 20989) - cystická léze označovaná jako minimálně komplikovaná cysta může obsahovat jemné kalcifikace ve stěně cysty, či v septech, mohou mít několik vlasově tenkých sept, (která však nejsou širší než 1mm) a léze nevykazuje sycení po aplikaci kontrastní látky.

### 1.4.3 Bosniak IIF

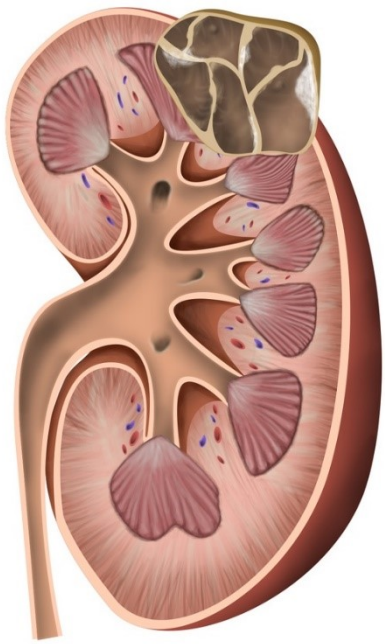
Do kategorie Bosniak IIF (obr. 22) jsou řazeny léze, kdy pro stanovení jejich biologického potenciálu je vyžadováno důsledné a dlouhodobé sledování za pomoci zobrazovacích metod. Tyto léze stojí na pomezí skupin Bosniak II a Bosniak III, jsou komplexnější než cysty Bosniak II, ale nikoliv dostatečně komplexní, aby nutně vedly k jasné chirurgické intervenci. Tyto léze většinou obsahují větší množství tenkých sept, bez měřitelného sycení po podání kontrastní látky. Přítomny mohou být i kalcifikace, které jsou širší než u kategorie Bosniak II, nebo mohou být nodulární. Léze Bosniak IIF mohou dále obsahovat i zesílení ve stěně cysty nebo v septech. Dále se do této kategorie zařazují cysty s hyperdenzním obsahem větší než 3 cm uložené převážně intrarenální (intraparenchymatózně). Cystické léze této kategorie jsou sledovány za pomoci CT nebo MR, z důvodu snahy o časné odhalení eventuálního zvýšení komplexity nálezu, které by mohlo znamenat přítomnost malignity a indikovat tak pacienta k chirurgické intervenci (48, 98).



**Obr. 22** Kategorie Bosniak IIF (Case courtesy of Dr Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID 20989) - léze obyčejně obsahuje větší množství tenkých sept (zaznamenáno může být zesílení stěny cysty či sept), přítomny mohou být kalcifikace (širší než u kategorie Bosniak II, nebo nodulární), stále bez měřitelného sycení po podání kontrastní látky.

### 1.4.4 Bosniak III

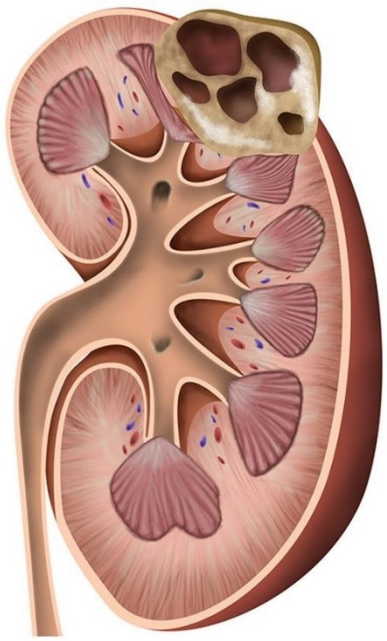
Kategorie Bosniak III (obr. 23) zahrnuje léze s tlustou, nepravidelnou stěnou a četnými septy, přičemž stěna i septa mohou obsahovat nodulární kalcifikace. Septa jsou zde četnější než u kategorie Bosniak II. U těchto lézí dochází k sycení po podání kontrastní látky. Kategorie Bosniak III v sobě kromě maligních neoplásií zahrnuje i léze benigního rázu jako je ACN, MESTK, benigní multilokulární cysta, hemorrhagická cysta či ledvinný absces. Vzhledem k této skutečnosti, řada autorů doporučuje provedení diagnostické biopsie před indikací vlastního radikálního výkonu, avšak pro obvykle malý objem nádorových buněk uvnitř cystické léze, může docházet k navýšení rizika falešně negativního výsledku biopsie a k celkovému podhodnocení léze. Cysty kategorie Bosniak III jsou tak indikovány k chirurgické revizi (48, 98).



**Obr. 23** Kategorie Bosniak III (Case courtesy of Dr Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID 20989) - multikomorová cystická léze s tlustou, nepravidelnou stěnou a četnými septy, přičemž stěna i septa mohou obsahovat nodulární kalcifikace, u těchto lézí dochází k sycení po podání kontrastní látky.

### 1.4.5 Bosniak IV

Do kategorie Bosniak IV (obr. 24) patří léze, mající charakteristiky kategorie Bosniak III, navíc však obsahující i sytící se měkkotkáňovou solidní komponentu. Jsou primárně považovány za léze maligní (pokud není jasně prokázán opak) a jen malé procento takto klasifikovaných lézí má pak ve výsledku benigní povahu (např. MESTK). Tyto nálezy jsou jednoznačně indikovány k chirurgické interveci (48, 98).



**Obr. 24** Kategorie Bosniak IV (Case courtesy of Dr Matt Skalski, Radiopaedia.org, rID 20989) **-** multikomorová cystická léze s tlustou, nepravidelnou stěnou a četnými septy, při současné přítomnosti jednoznačné solidní měkkotkáňové komponenty, sytící se po podání kontrastní látky.

## 1.5 Diagnostika cystických nádorů ledvin - Zobrazovací metody

V současné době je k diagnostice renálních cystických lézí využívano široké spektrum metod. Cystické léze ledvin jsou poměrně častým, náhodným nálezem při dovyšetřování pacienta pomocí ultrasonografie (včetně CEUS), výpočetní tomografie či magnetické rezonance z jiných indikací (15, 98, 103, 106).

### 1.5.1 Ultrasonografie

Ultrazvukové vyšetření je nejčastěji využívaná neinvazivní, neionizující zobrazovací metoda v klinické praxi. Je využíváno jako běžná metoda při iniciálním vyšetření fokálních lézí ledvin. V praxi je na poli cystických renálních lézí běžně užíváno (nativní, B-mode) k rozlišení prostých a komplexních cyst, neumožňuje však provést klasifikaci dle Bosniaka, jelikož neposuzuje kontrastní sycení a také není vhodné pro staging onemocnění. Další nevýhodou tohoto vyšetření je nízká senzitivita k detekci malých renálních lézí (107) a výrazná závislost kvality zobrazení na konstituci pacienta a složení jeho tkání uložených mezi vyšetřující sondou na povrchu těla a ledvinami. Ani využití Dopplerovských zobrazení neumožňuje zařazení cystických lézí do kategorií dle Bosniaka.

Prosté ultrasonografické vyšetření (bez podání kontrastní látky) je tak vhodné pouze k určení prostých renálních cyst. Při větší komplexitě cystické léze je vždy indikováno dovyšetření pomocí dalších zobrazovacích modalit – kontrastní ultrasonografie (CEUS), výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR).

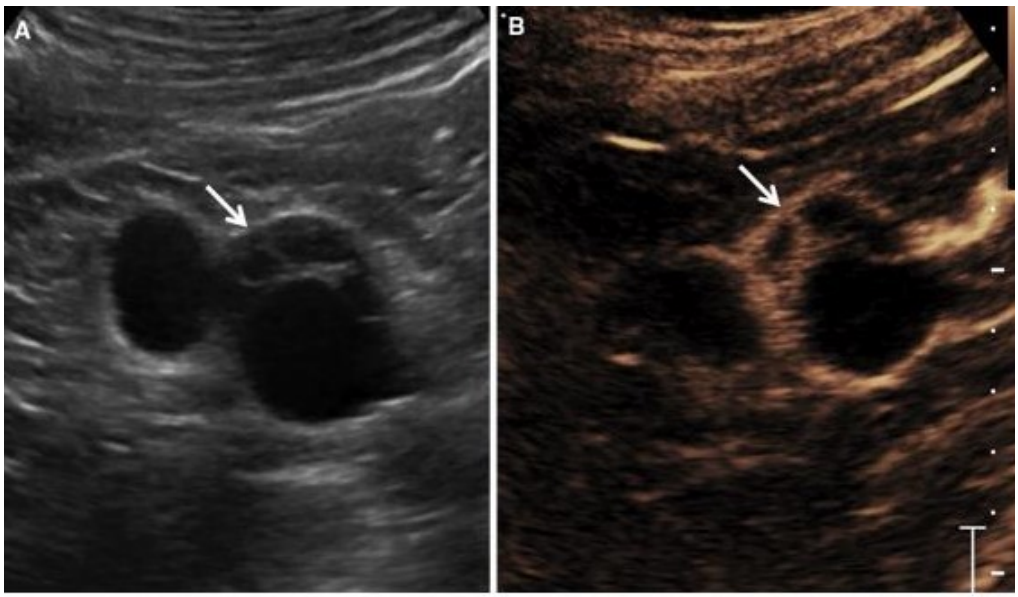
Ultrasonografie má ovšem své využití v interoperačním období pro jasnou identifikaci intrarenálně uložených renálních lézí a samozřejmě i k pořízení obrazové dokumentace v průběhu operačního výkonu.

### 1.5.2 Ultrasonografie s podáním kontrastní látky (Contrast enhanced ultrasonography – CEUS)

Podstatou CEUS je intravenózní podání kontrastní látky. Kontrastní látkou schválenou v ČR Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) pro klinické využití je SonoVue®. Jedná se mikrobubliny fluoridu sírového, stabilizované fosfolipidovou membránou, které umožňují zobrazení zvýšení echogentity v reálném čase po jejich podání (108, 109). Mikrobubliny kontrastní látky svou velikostí 2-10 mikrometrů odpovídají velikosti erytrocytu, zůstávají pouze intravaskulárně bez úniku do intersticiálních prostor a zobrazují tedy pouze vaskularizované struktury (110, 111). Kontrastní látka je eliminována plícemi a nedochází tak k interferenci s ledvinnými funkcemi či štítnou žlázou a CEUS je

tak vhodnou zobrazovací metodou u pacientů s kontraindikací k ostatním zobrazovacím metodám jako jsou CT a MR (112).

Dostupné výsledky několika studií ukazují možnost využití postkontrastního sycení cystických lézí při CEUS (obr. 25) jako další modality při klasifikaci komplexních cystických lézí dle Bosniaka s obdobnými výsledky jako při CT či MR vyšetření (105, 113-117). Nicméně interpretace výsledků jak ultrasonografie tak CEUS je stále velmi výrazně zatížena zkušenostmi provádějícího radiologa (118).




**Obr. 25** CEUS - zobrazení v B modu bez kontrastní látky **(A)**, zobrazení po podání kontrastní látky s patrným sycením ztluštělých nepravidelných setp uvnitř cystické léze Bosniak III **(B)**, šipkou značena přítomná septa.

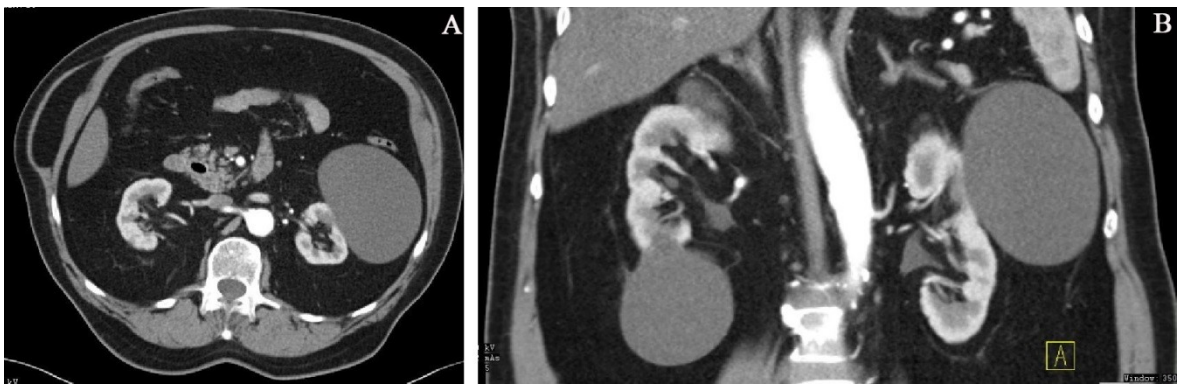
### 1.5.3 Výpočetní tomografie (CT)

Vyšetření výpočetní tomografií je stále zlatým standardem v diagnostice a klasifikaci cystických renálních lézí. Výrazně k tomu přispívá i fakt, že Bosniakova klasifikace tradičně vychází právě z nálezů popsaných na CT vyšetření (20). Vlastní hodnocení renální léze probíhá za provedení jak nekontrastního (před podáním KL), tak kontrastního zobrazení, které je zásadní pro určení přítomného sycení léze či jejích součástí po podání KL.

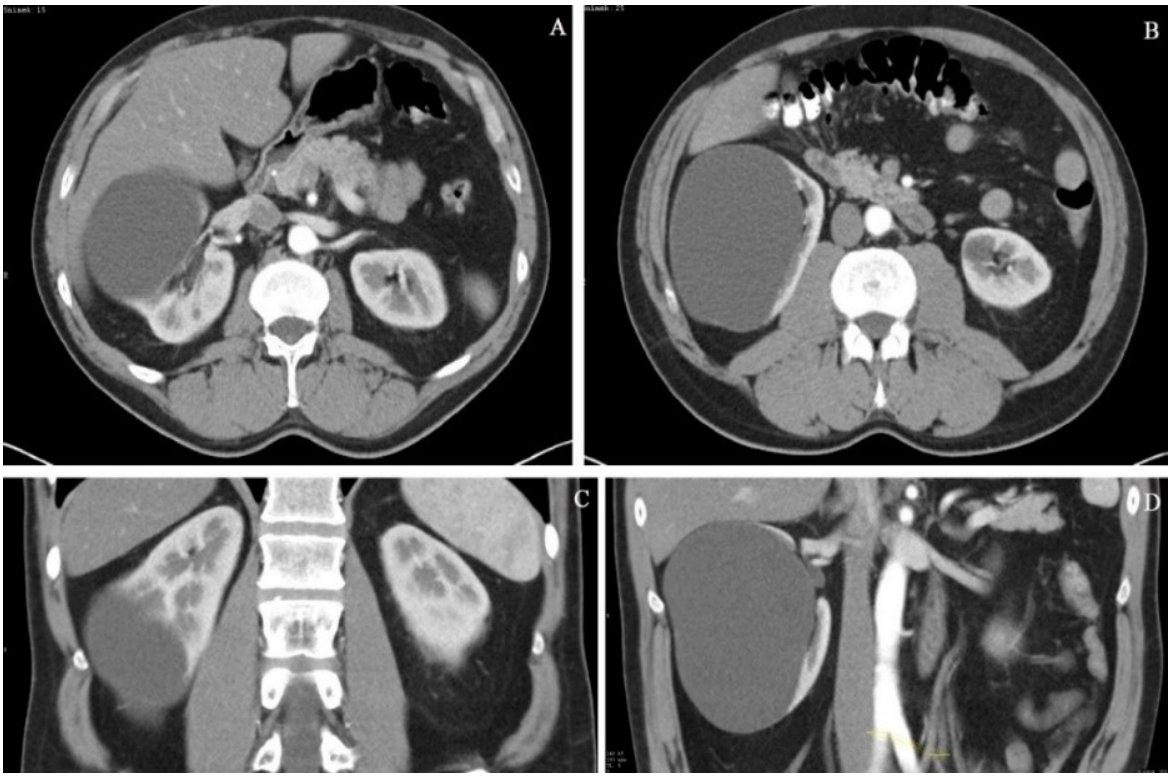
Zobrazení ledvin probíhá ve třech základních fázích (119). První fází, je fáze kortikomedulární, ve které dochází k brisknímu sycení z hodnot před podáním KL (kolem 30-40 Hounsfieldových jednotek - HU)(120) na hodnoty 70 HU a později až 185 HU (120, 121). Kortikomedulární fáze nastupuje zhruba 25-80 vteřin po podání KL (119). Během této fáze je většina podané KL přítomna ve vaskulárním systému, zahrnujícím i kapiláry ledvinné

kůry. Hodnocení renální léze by obecně nemělo probíhat v kortikomedulární fázi, neboť renální léze mají velmi podobný vzorec sycení jako renální dřeň a v této fázi vyšetření tak nemusejí být dobře viditelné. Renální léze s nízkou hodnotou sycení (např. PRCC) obyčejně v této fázi nevykazují známky vnitřního sycení (122). Druhou fází je fáze nefrografická, která nastává zhruba 85 - 120 vteřin po podání KL. KL se filtruje přes glomeruly a vstupuje do Henleovy kličky a sběrných kanálků. Během nefrografické fáze je sycení ledvinné dřeně a kůry podobné, s hodnotami okolo 120 -170 HU (121). Třetí fází je fáze vylučovací, která začíná v okamžiku vstupu KL do ledvinných kalichů. Časově začátek vylučovací fáze odpovídá zhruba 3-5 minutám od podání KL.

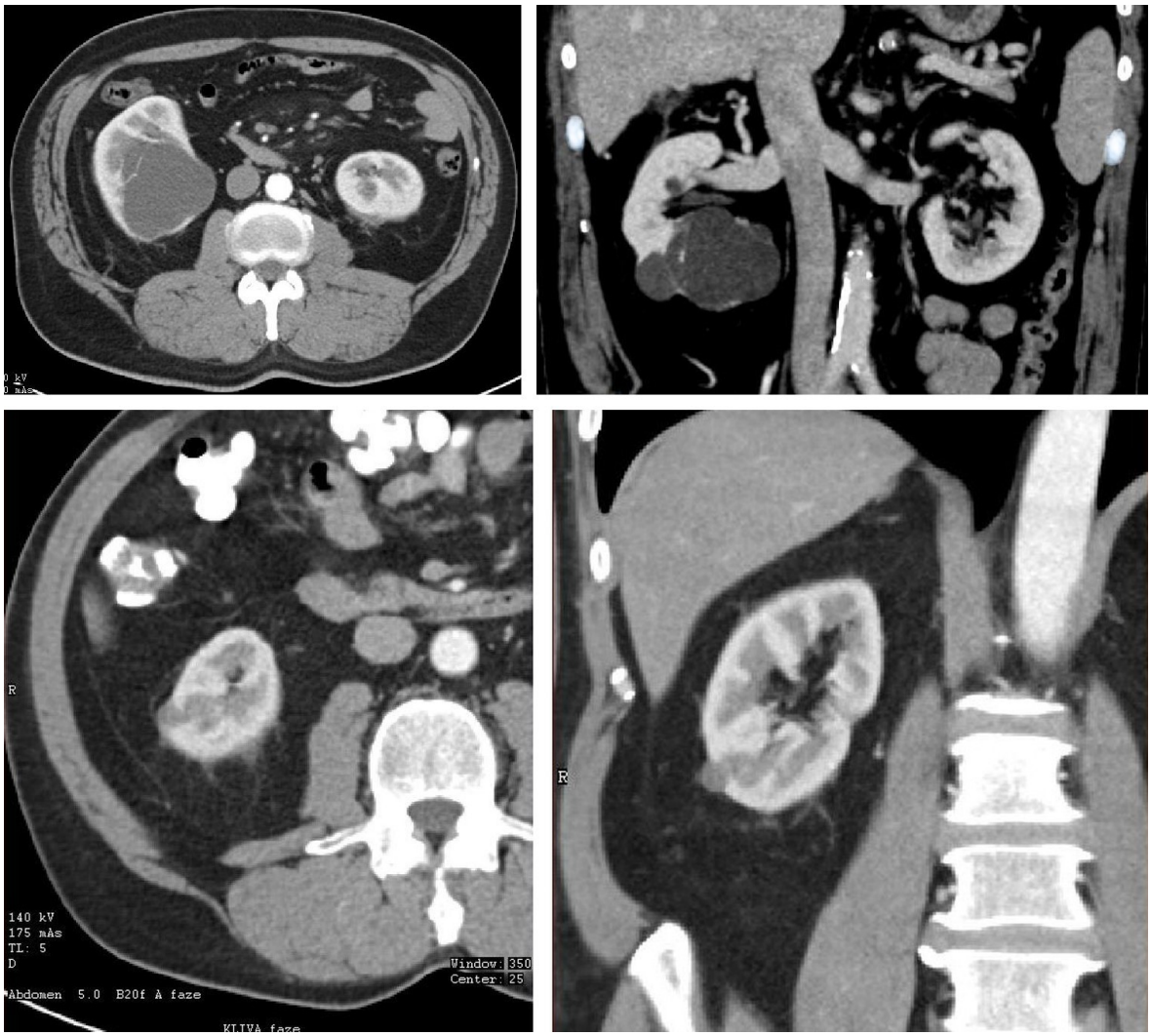
V současné době se provádí CT vyšetření ledvin na principu multidetektorové výpočetní tomografie, která vedla i ke zkrácení času potřebného k provedení vyšetření. Využíváno je i pouze dvoufázového CT vyšetření (kortikomedulární a nefrografická fáze), které umožňuje přesný staging nádorů, zobrazení cév zásobujících ledvinu s možným provedením jejich rekonstrukcí (dvoufázová CT-angiografie) pro potřeby operatéra při plánování operačního řešení nálezu (123). CT je nejlepší zobrazovací metodou pro detekci kalcifikací.



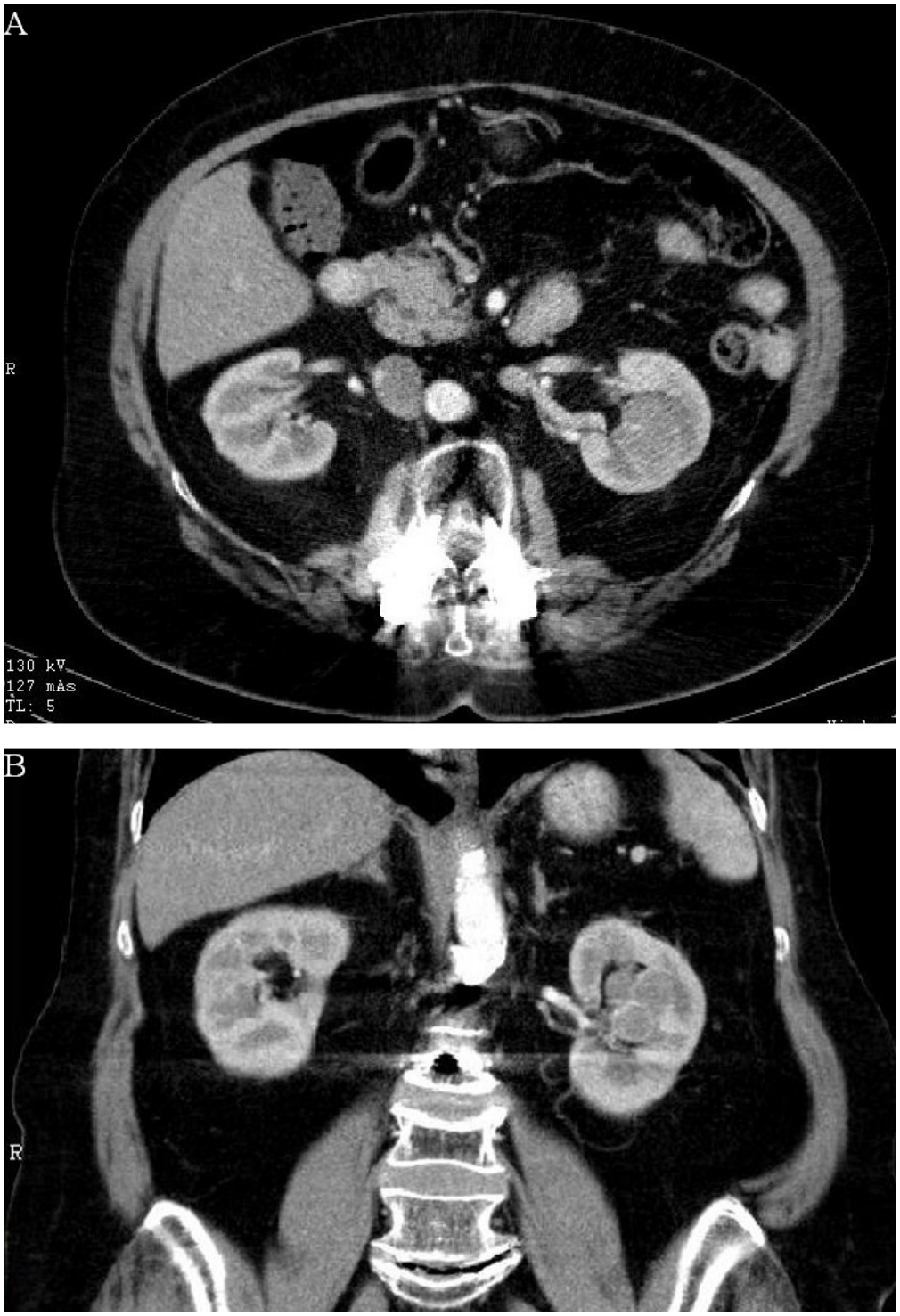

**Obr. 26** CT zobrazení kategorie Bosniak I v axiálním **(A)** a koronárním řezu **(B)**.



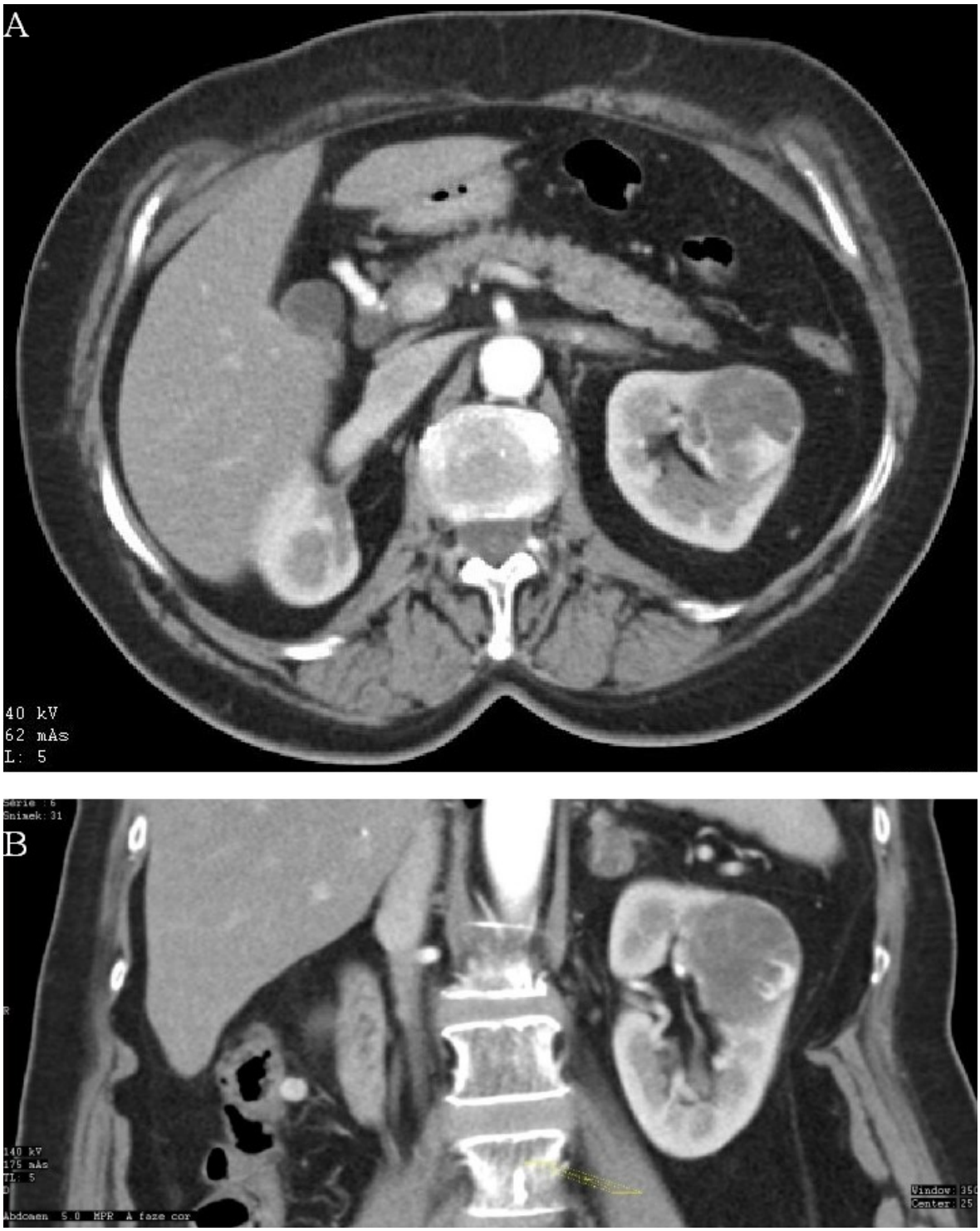

**Obr. 27** CT zobrazení objemné cystické léze kategorie Bosniak II v axiálním **(A, B)** a koronárním řezu **(C, D)**.




**Obr. 28** CT zobrazení dvou rozdílných lézí kategorie Bosniak IIF **(A,B** a **C,D)** v axiálním **(A, C)** a koronárním řezu **(B, D)**.




**Obr. 29** CT zobrazení kategorie Bosniak III levé ledviny v axiálním **(A)** a koronárním řezu **(B)**.




**Obr. 30** CT zobrazení kategorie Bosniak IV levé ledviny v axiálním **(A)** a koronárním řezu **(B)**.

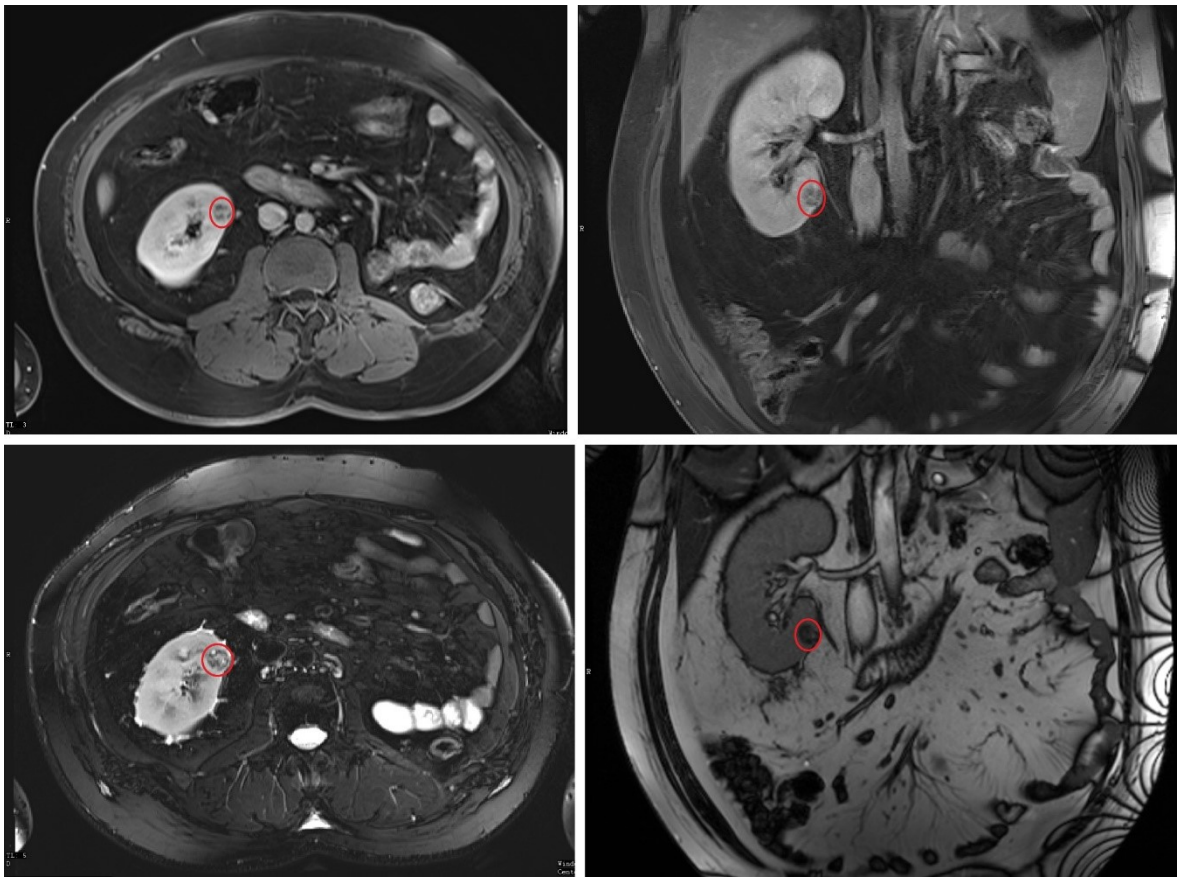
### 1.5.4 Magnetická rezonance (MR)

MR je další zobrazovací metodou využitelnou v diagnostickém algoritmu cystických nádorů ledvin. Primární indikací k vyšetření pacienta za pomoci MR je přítomnost kontraindikací k provedení CT s podáním KL (alergie na KL, renální insuficience). Samozřejmě musí být současně vyloučeny i kontraindikace k provedení MR vyšetření (jako např. cizí kovové materiály v těle, kardiostimulátor apod.). Při využití MR vyšetření odpadá radiační zátěž, jedná se tedy o vyšetření relativně bezpečné i v průběhu těhotenství a pacientovi není aplikována jodová KL, čím se snižuje i riziko alergické reakce a případného poškození funkce ledvin.

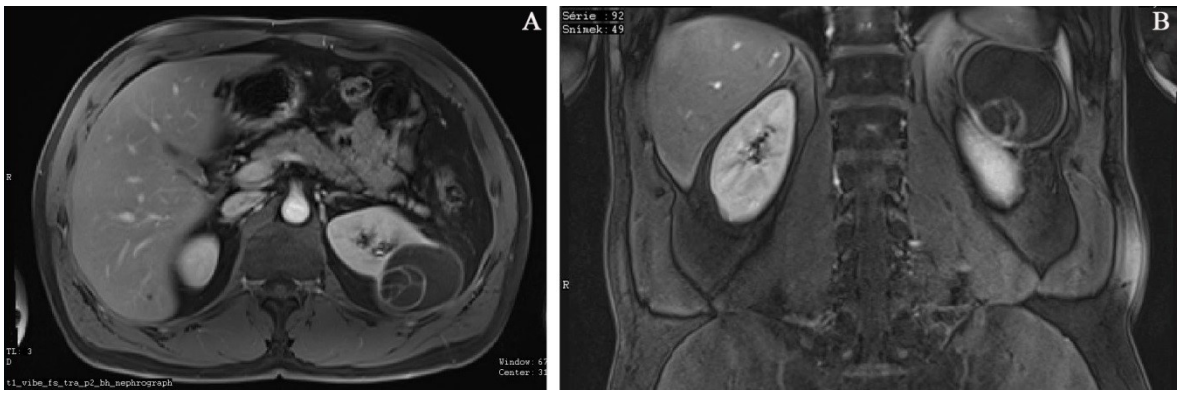
Kontrastní látky nejčastěji používané při vyšetření magnetickou rezonancí jsou cheláty gadolinia, které nejsou nefrotoxické a riziko vzniku alergické reakce po jejich intravenózním podání je několikanásobně nižší, než u kontrastních látek jodových. Nicméně byly popsány případy rozvoje nefrogenní systémové fibrózy ve spojitosti s podáním gadoliniových KL a to v případech užití méně stabilních molekul chelátu při současném snížení funkce eliminačních mechanismů kontrastní látky z organismu (124-127).

Využití MR v diagnostice cystických nádorů ledvin je relativně často diskutováno, v literatuře lze dohledat množství prací zabývajících se touto tématikou. Israel a kol. ve své práci srovnávali výsledky zobrazovacích vyšetření cystických lézí ledvin za použití CT a MR. Ve své práci došli k závěru, že CT i MR sice poskytují relativně obdobné výsledky, nicméně v některých ohledech se zdá, že MR má větší výtěžnost oproti CT vyšetření (97). Jedná se zejména o možnosti zobrazení vnitřní architektury cystických lézí, kde MR dosahuje lepších výsledků. MR je schopno lépe zobrazit septa (i ve smyslu jejich počtu) a zároveň umožňuje lépe zhodnotit morfologii stěny cystického útvaru i charakter obsahu cyst, toto pak celkově může vést i k překlasifikování léze v kategoriích dle Bosniaka (ať už se jedná o upgrade či downgrade v klasifikaci) (97).

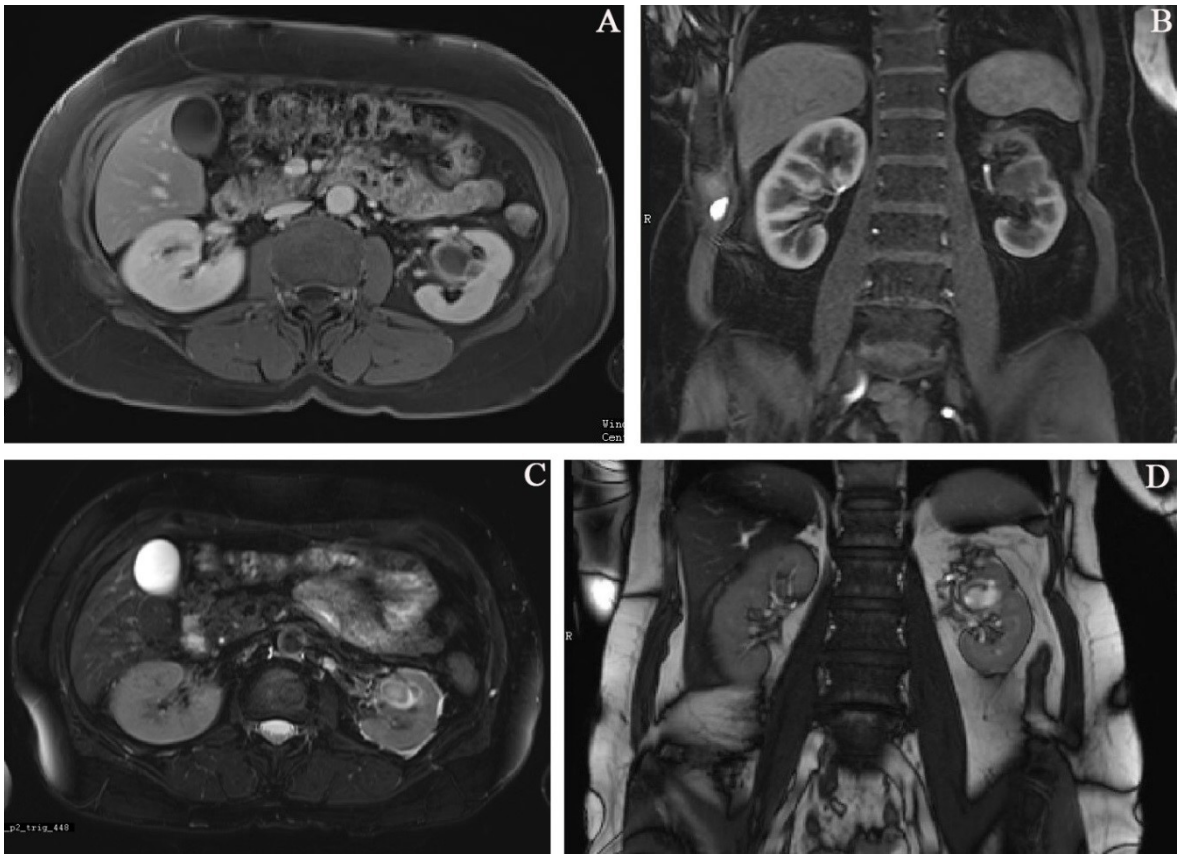
Stejně jako CT, i MR může být využito k předoperačnímu plánování chirurgického výkonu prostřednictvím angiografie renálních cév s jejich následnou rekonstrukcí (128).



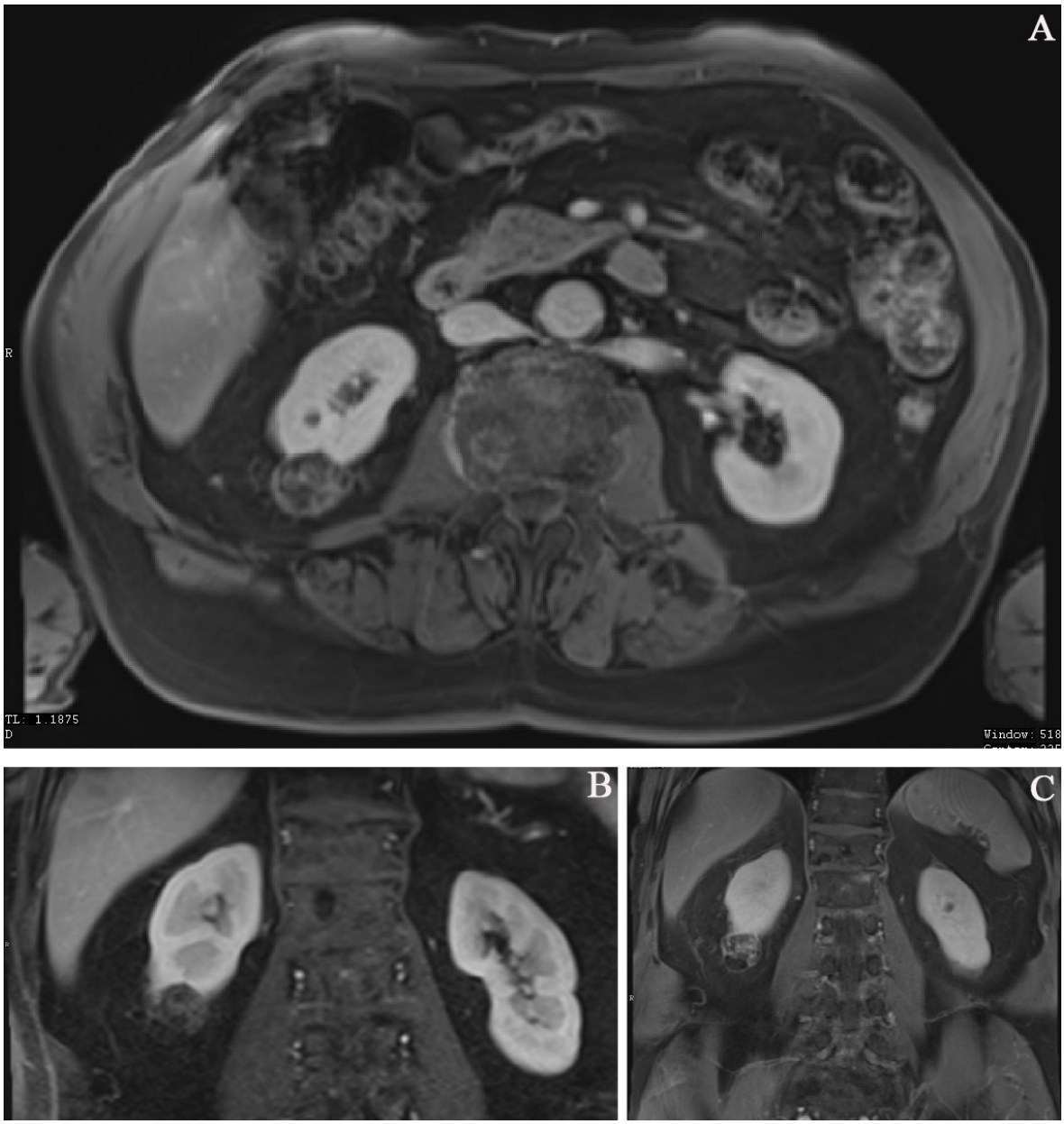
**Obr. 31** MR zobrazení kategorie Bosniak IIF v dolním polu solitární pravé ledviny v T1 váženém obraze - axiální řez **(A)**, koronární řez **(B)**, a v T2 váženém obraze - axiální řez **(C)**, koronární řez **(D)**.




**Obr. 32** MR zobrazení kategorie Bosniak III v T1 váženém obraze - axiální řez **(A),** koronární řez **(B)**.




**Obr. 33** MR zobrazení kategorie Bosniak III levé ledviny axiální řez **(A)** a koronární řez **(B)** v T1 váženém obraze. Axiální řez **(C)** a koronární řez **(D)** v T2 váženém obraze.




**Obr. 34** MR zobrazení kategorie Bosniak IV - axiální řez **(A)**, koronární řezy v T1 váženém obraze **(B, C)**.

## 1.6 Punkční biopsie cystických lézí ledvin

Využití biopsie v diagnostice cystických lézí ledvin je stále diskutovaným a kontroverzním tématem. Na podkladě dostupných dat má biopsie cystických lézí menší diagnostickou výtěžnost než biopsie prováděná u solidních lézí (129-132). Poměrně vysoká diagnostická přesnost této metody u solidních lézí ledvin může vést k úvahám o využití i u cystických lézí ledvin. Nicméně vlastní indikace biopsie cystického ložiska ledviny a jeho klinická výtěžnost zůstává stále nejasná, s převahou negativ v souvislosti s touto metodikou.

Samotná heterogenní povaha cystických lézí ponechává možnost chybného odběru a falešně negativní biopsie - menší množství vitální tkáně v cystické lézi může vést často k nediagnostické biopsii (133). Např. dle doporučených postupů Kanadské urologické společnosti není biopsie cystických lézí kategorie Bosniak III diagnostická, s ohledem na minimální solidní komponentu vhodnou k zacílení biopsie (134). Dalším negativem hovořícím proti punkčním biopsiím cystických lézí ledvin je i možnost rozsevu nádorových buněk při eventuální ruptuře léze během biopsie.

Perkutánní biopsie může být indikována u kategorie Bosniak IV, kde je jasně přítomné ložisko solidní tkáně, nejlépe větší než 1cm (131), na které je možno biopsii cílit (129). Přínos této biopsie je však otazný, neboť i při negativním nálezu je obyčejně indikováno operační řešení, stejně jako u ostatních solidních renálních nádorových lézí.

## 1.7 Léčba cystických lézí a nádorů ledvin

Samotné řešení cystických renálních lézí a nádorů ledvin se opírá o klasifikaci dle Bosniaka.

Kategorie Bosniak I a II představují skupinu cystických lézí, které jsou obecně považovány za benigní, tedy bez nutnosti dalšího sledování či operačního zásahu. K léčbě se přistupuje až v případě, že se jedná o nález symptomatický, způsobující postiženému obtíže (např. tlakové), popř. pokud dochází např. k infekční komplikaci (infikovaná cysta). V těchto případech je možné nález řešit několika způsoby. V úvahu připadá perkutánní aspirace cysty, kdy je pod USG či CT kontrolou provedena aspirace obsahu cysty s následnou sklerotizací, při které je dutina cysty vypláchnuta koncentrovaným roztokem alkoholu, který poškodí výstelku cysty, způsobí sterilní zánět výstelky dutiny a následně jizvení a zánik cysty. Samotná aspirace obsahu cysty bez její následné sklerotizace vede ve většině případů k recidivě onemocnění. Vlastní radikální operační řešení renální cysty

představuje marsupializace cysty, pokud je to technicky možné, tak miniinvazivním přístupem (laparoskopicky). Marsupializace jako taková spočívá v odstranění větší části stěny cysty, zbytek stěny cysty (spodina) je ponechán in situ v ledvině. Tekutina produkovaná zbylou částí stěny cysty je vstřebávána cestou dutiny břišní.

Kategorie Bosniak IIF zahrnuje léze, jež mají být sledovány, tak aby mohl být prokázán a potvrzen benigní charakter jejich chování. Nicméně publikované studie udávají výskyt renální maligní léze v této skupině cystických lézí až v 25% případů (135). Jednotný a ucelený algoritmus určený ke sledování této skupiny pacientů není zatím jasně definován, jsou tak doporučovány různými autory různé algoritmy. Weibl a kol. ve své práci prezentují schéma s kontrolním CT vyšetřením po 6 měsících od stanovení diagnózy Bosniak IIF. Pokud v tomto čase není zastižena progrese léze, doporučují provedení USG vyšetření každých 6 měsíců a dále pak i současně provedení kontrolního CT či MR vyšetření každé 2 roky od stanovení diagnózy po dobu sledování 5 let, přičemž MR vyšetření by mělo proběhnout v prvních 4 letech sledování. Za progresi vedoucí ke změně klasifikace do vyšší kategorie (upgrade) jsou považovány následující znaky: solidní ložisko uvnitř léze, zvětšení léze o více jak 20%, zvýšení počtu sept, ztluštění stěny a zvýšení denzity léze (enhancement) po podání KL - sycení léze při CT či MR vyšetření (47). Tyto změny a jimi současně podmíněný upgrade léze v Bosniakově klasifikaci vede k indikaci léze k operačnímu řešení. Dále je postupováno dle guidelines Evropské asociace urologů (EAU) pro renální karcinomy (136).

Kategorie Bosniak III a Bosniak IV jsou kategorie indikované k operačnímu výkonu. Kategorie Bosniak III má udávaný výskyt malignity (malignity rate) kolem 50%, proto někteří autoři považují indikaci této kategorie k operačnímu řešení jako nadbytečnou (tzv. overtreatment) a připouštějí i sledování těchto pacientů jako možnou alternativu k operační intervenci (102, 134, 137). Kategorie Bosniak IV zahrnuje léze, se kterými má být zacházeno jako s maligními až do doby, kdy není prokázáno jinak (tedy do konečného výsledku histologie).

# 2 Cíle

1. Zhodnocení výskytu cystických nádorů ledvin v celkové populaci pacientů s nádory ledvin (kohorta pacientů Urologické kliniky FN Plzeň) a vzájemné srovnání.
2. Komparace výsledků zobrazovacích vyšetření s výsledky histologickými.
3. Zhodnocení výskytu jednotlivých kategorií dle Bosniaka.
4. Zhodnocení výskytu maligních lézí (malignity rate) v jednotlivých kategoriích dle Bosniaka.
5. Zhodnocení využitelnosti MR v diagnostickém algoritmu cystických lézí ledvin.
6. Zhodnocení možností operační léčby cystických nádorů ledvin.

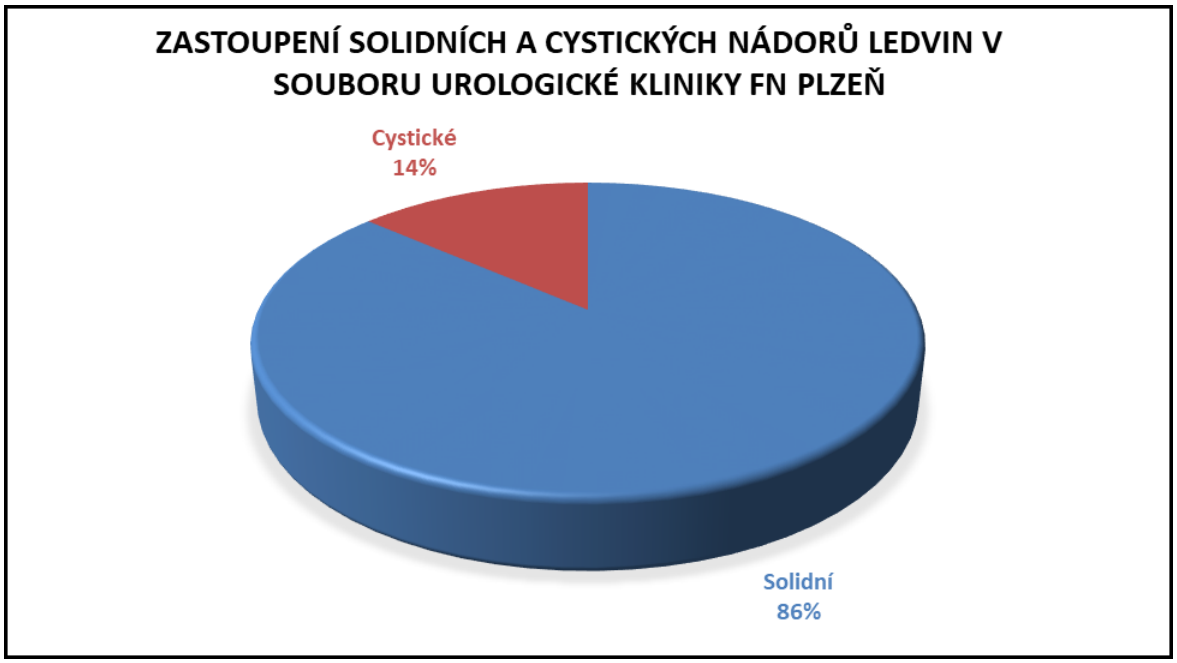
# 3 Materiál a metody

Retrospektivně a částečně prospektivně byly vyhledány a opětovně hodnoceni všichni pacienti léčení chirurgicky na Urologické klinice FN Plzeň v časovém období 1/2009 - 12/2017 pro tumor ledviny či cystickou lézi ledviny diagnostikovanou při zobrazovacích vyšetřeních. Nalezeno bylo celkem 1826 odoperovaných pacientů. U všech těchto pacientů byly revidovány výsledky zobrazovacích vyšetření a histologický nález, za účelem selekce cystických renálních lézí z této kohorty. Odhaleno bylo celkem 247 cystických renálních lézí, kteeré byly klasifikovaných dle Bosniaka (na základě CT). V nejasných případech byly výsledky zobrazovacích metod konzultovány s radiologem k přesnému zařazení cystické léze. Všechny neoplázie byly histologicky klasifikovány dle WHO klasifikace nádorů ledvin z roku 2016 (1).

Vlastní soubor cystických lézí (n=247) byl následně ještě stratifikován do dvou podsouborů. Kategorie Bosniak I-IIF (n=115) obsahuje léze, které byly většinou operačně řešeny nikoliv z důvodu suspekce na přítomnost malignity, ale z důvodu velikosti, lokalizace léze, klinických obtíží, či byly řešeny při operačním výkonu pro jinou renální patologii. Do druhé kohorty byly zařazeny léze kategorie Bosniak III-IV (n=132), kde byla jasná indikace k operačnímu řešení při podezření na přítomnost neoplasie.

# 4 Výsledky

Za časové období 1/2009 - 12/2017 bylo na Urologické klinice FN Plzeň odoperováno celkem 1826 pacientů pro suspektní renální lézi. V této kohortě mělo 1579 pacientů solidní lézi, u 247 pacientů byla popsána léze cystická.




**Graf 1** Zastoupení solidních a cystických nádorů ledvin v souboru Urologické kliniky FN Plzeň.

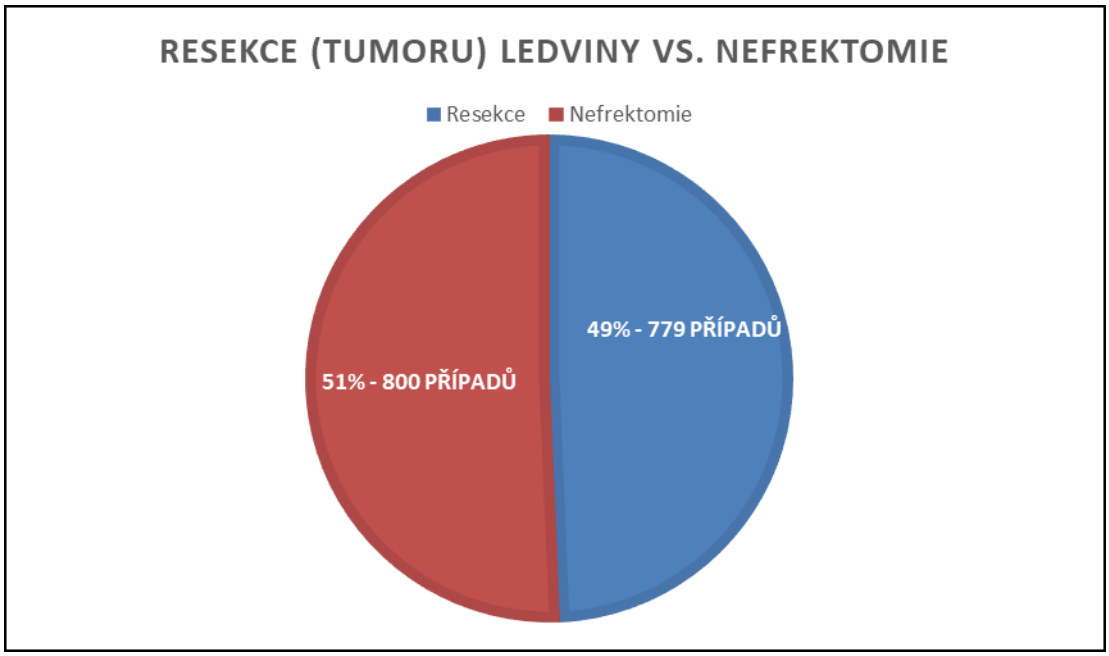
Nejčastěji vyskytujícím se histologickým typem ve skupině solidních nádorů byl CCRCC (1175 případů - 64,4 %), následovaný PRCC (148 případů - 8,1 %; PRCC typ 1 u 80 pacientů, PRCC NOS ve 30 případech, PRCC typ 2 u 15 pacientů, onkocytický PRCC u 23 pacientů). Třetím nejčastěji zaznamenaným histologickým typem byl renální onkocytom (RO) (77 případů - 4,2 %). Další histologické typy zastižené v kohortě solidních neoplásií byly (uváděno dle četnosti výskytu sestupně): chromofobní renální karcinom (ChRCC) - 53 případů, angiomyolipom (AML) - 50 případů, MCRNLMP - 4 případy, renální karcinom blíže nespecifikovaný (RCC NOS) - 19 případů, uroteliální karcinom (UC) - 11 případů, sarkom - 7 případů (2 leiomyosarkomy, 2 liposarkomy, 2 sarkomy, 1 mixofibrosarkom), světlobuněčný papilární renální karcinom (CCPRCC) – 5 případů, renální kortikální adenom (PA) – 3 případy, neuroendokrinní tumor (NET) – 3 případy, lymfom - 3 případy, translokační renální karcinom (TRCC) – 3 případy, tubulocystický renální karcinom (TCRCC) - 2 případy, leiomyom a epiteloidní angiomyolipom (PECOM) – 2 případy,

metanefrický adenom (MA) u 1 pacienta, MESTK též v 1 případě a karcinom ze sběrných kanálků (CDC) u 1pacienta. U omezeného počtu chirurgicky léčených solidních suspektních nálezů byla hislologicky zjištěna nenádorová etiologie procesu: u 2 pacientů byla zjištěna end-stage kidney (ESKD), po jednom případě byla z definitivní histologie popsána xantogranulomatózní pyelonefritida (XGPN), tuberkulóza (TBC) a hematom. Souhrnné zobrazení histologických typů v celkovém souboru našeho pracovište s procentuálním vyjadřením v kohortě solidních a cystických nádorů ledvin je znázorněno v tabulce 2.

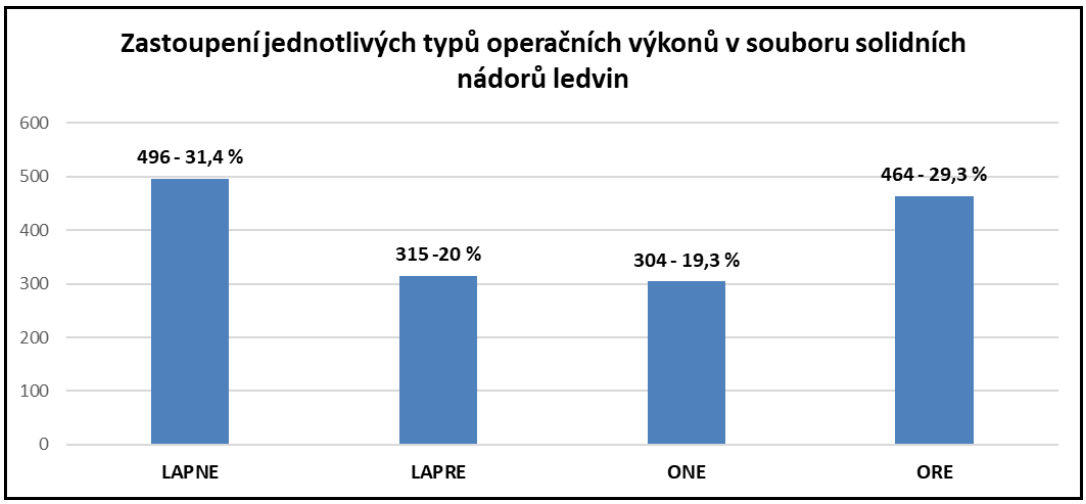
| | **Celkově** | **Solidní tumory** | **Cystické tumory** |
|---|---|---|---|
| **CCRCC** | 1252 | 1175 (64,4 %) | 77 (4,2 %) |
| **PRCC1** | 109 | 80 (4,4 %) | 29 (1,6 %) |
| **RO** | 77 | 77 (4,2 %) | - |
| **ChRCC** | 53 | 52 (2,9 %) | 1 (0,05 %) |
| **AML** | 50 | 48 (2,6 %) | 2 (0,1 %) |
| **PRCC NOS** | 37 | 30 (1,6 %) | 7 (0,4 %) |
| **MCRNLMP** | 25 | 4 (0,2 %) | 21 (1,2 %) |
| **OPRCC** | 23 | 23 (1,3 %) | - |
| **RCC NOS** | 19 | 19 (1%) | - |
| **PRCC2** | 17 | 15 (0,8 %) | 2 (0,1 %) |
| **UC** | 11 | 11 (0,6 %) | - |
| **Cysta** | 94 | 1 (0.05 %) | 93 (5,1 %) |
| **Ostatní** | 59 | 44 (2,4 %) | 15 (0,8 %) |
| **Celkem** | **1826** | **1579** | **247** |

**Tabulka 2** Typy histologických nálezů v celkovém souboru a procentuální vyjádření v kohortě solidních a cystických nádorů ledvin - Urologická klinika FN Plzeň 2009 – 2017

Zastoupení jednotlivých typů operačních výkonů je znázorněno v grafu 2 a 3. Celkově lze říci, že resekčních výkonů bylo provedeno přibližně stejně jako nefrektomií, u nefrektomií převládal přístup laparoskopický, naopak u resekčních výkonů (tzv. nephron sparing surgery) převládaly výkony otevřené.



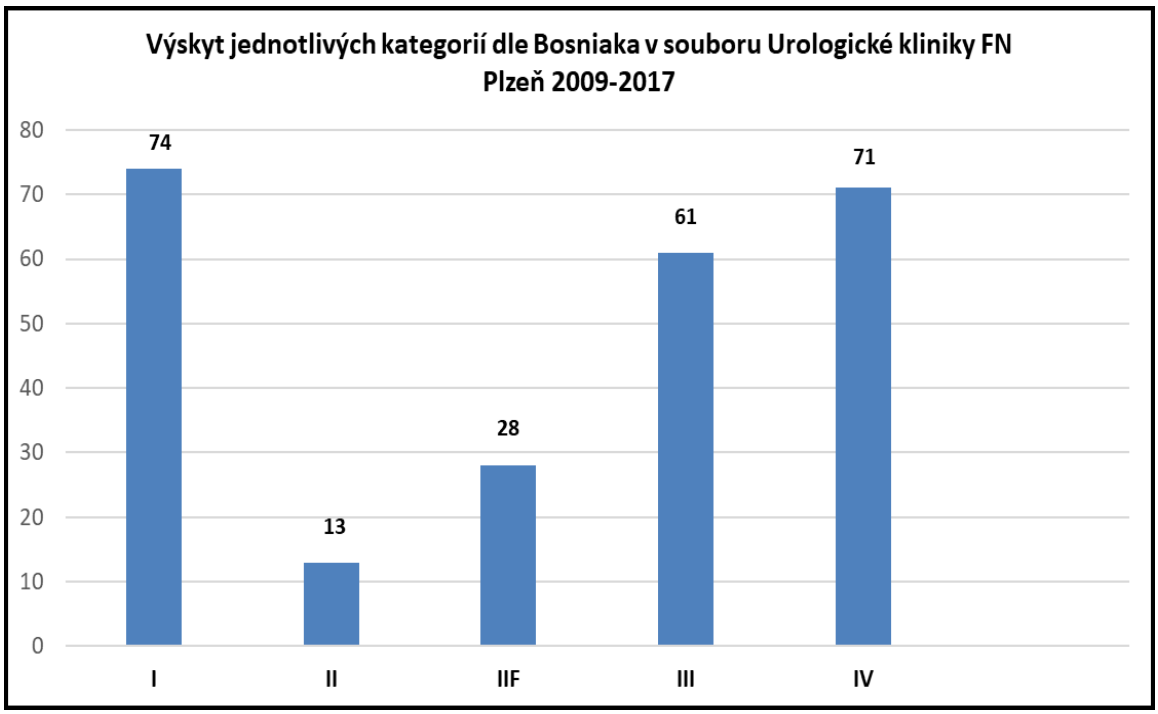

**Graf 2** Resekce (tumoru) ledviny vs. nefrektomie




**Graf 3** Zastoupení jednotlivých operačních výkonů v souboru solidních nádorů ledvin.
(LAPNE - laparoskopická nefrektomie, LAPRE - laparoskopická resekce, ONE - otevřená nefrektomie, ORE - otevřená resekce)

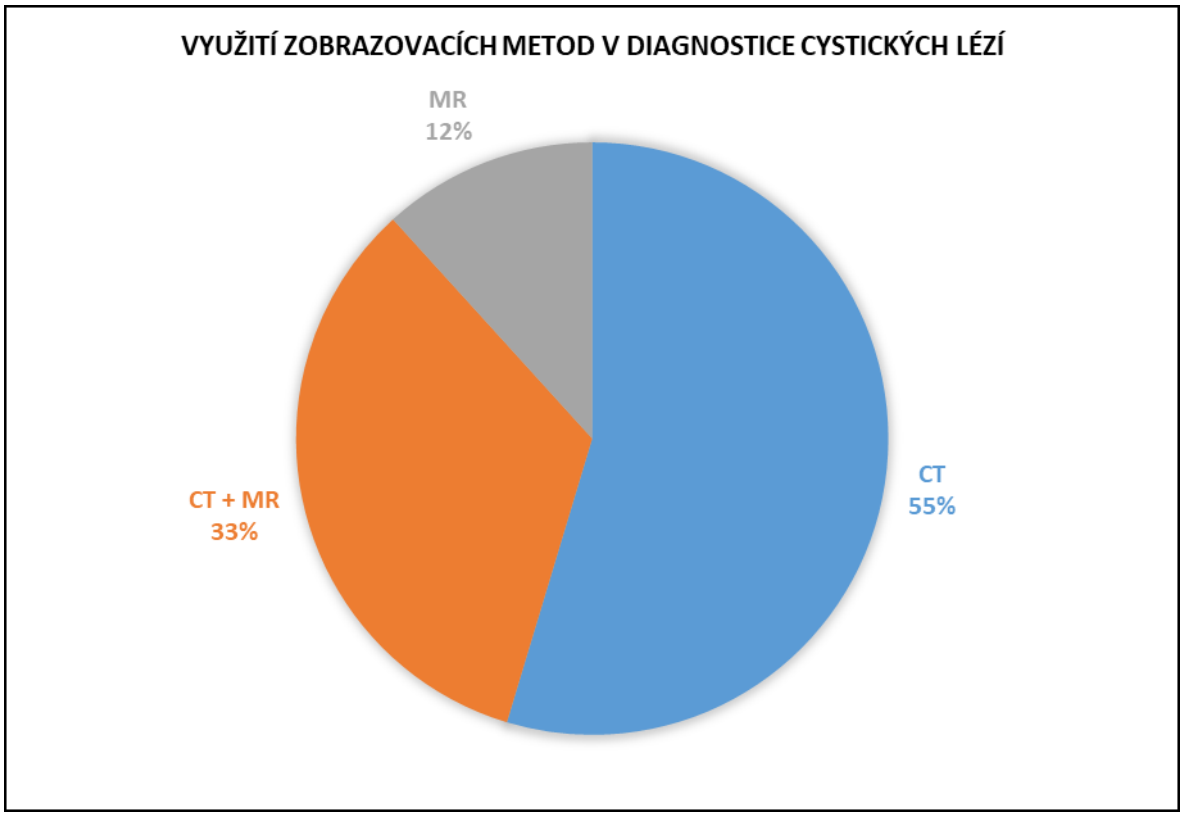
Z celkového souboru 1826 pacientů bylo 247 lézí (14%) popsáno jako cystických. Všechny cystické léze byly hodnoceny za užití zobrazovacích metod (CT/ MR/CT i MR), na podkladě těchto vyšetření byly následně zařazeny do jednotlivých kategorií Bosniakovi klasifikace (Bosniak I - IV). Kategorie Bosniak I byla v souboru zastoupena 74 případy

(30%), Bosniak II 13 případy (5,3%), Bosniak IIF 28 případy (11,3%), Bosniak III 61 případy (24,7%) a Bosniak IV 71 případy (28,7%) (graf 4).



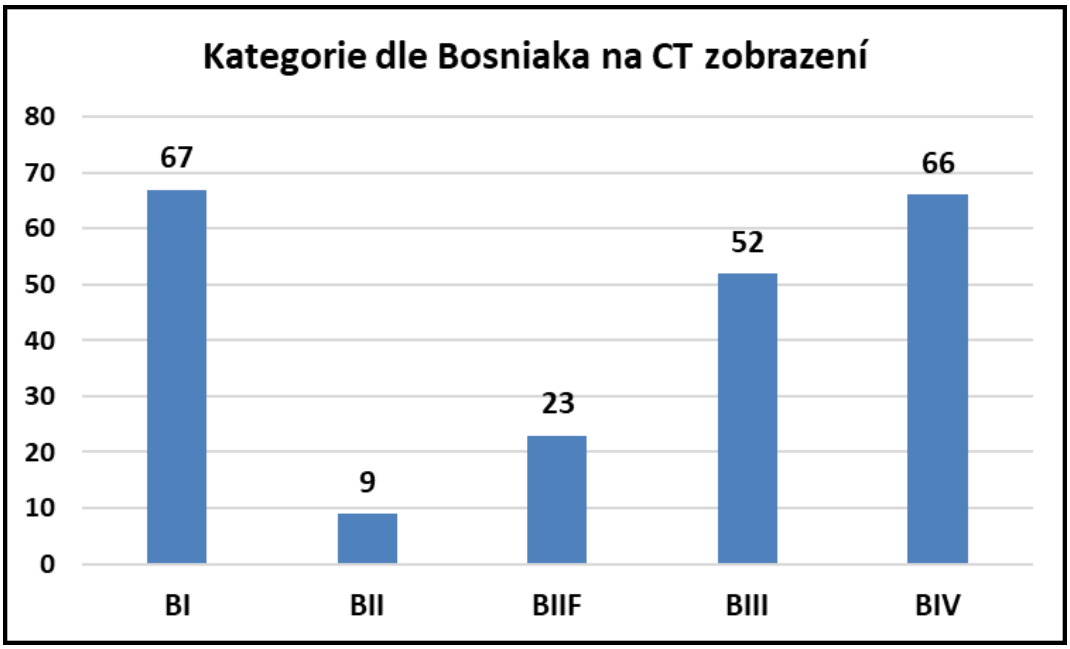

**Graf 4** Celkový souhrnný výskyt jednotlivých kategorií dle Bosniaka v souboru operovaných cystických lézí ledvin Urologické kliniky FN Plzeň 2009 – 2017 (n=247). Pacienti klasifikováni dle výsledků CT a MR vyšetření (přičemž výsledky MR vyšetření byly považovány za superiorní).

Při diagnostice cystických renálních lézí je na naší klinice rutinně využíváno CT k zařazení dané cystické léze dle Bosniaka. V případě nemožnosti provedení CT vyšetření (alergie na podávanou kontrastní látku, těhotenství apod.) je v diagnostickém algoritmu využíváno MR. MR je dále využíváno i v případech, kdy na podkladě CT není možno lézi jednoznačně zaklasifikovat do jednotlivých kategorií dle Bosniaka (CT neposkytne dostatečné množství informací k jednoznačnému zařazení). V těchto případech je po provedení CT vyšetření dále indikováno vyšetření pomocí MR, kdy výsledek MR je pro nás superiorním a léze je posléze klasifikována v Bosniakově klasifikaci na základě výsledků MR. Využití jednotlivých zobrazovacích vyšetření pro definitivní zařazení cystické léze je znázorněno v grafu 5.



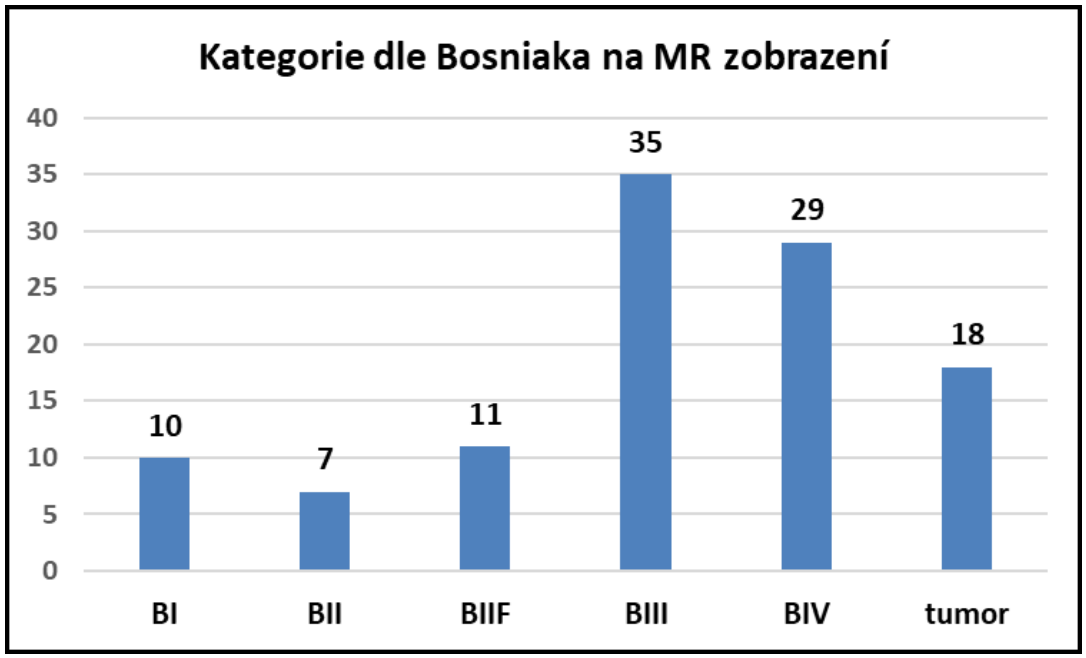

**Graf 5** Využití CT a MR v diagnostice cystických lézí ledvin

V souboru cystických renálních lézí odoperovaných na Urologické klinice FN Plzeň v období 1/2009 - 12/2017 bylo rozložení jednotlivých kategorií dle Bosniaka (založeno pouze na CT vyšetření, bez implementace MR vyšetření) následující: kategorie Bosniak I (67 případů - 31 %), Bosniak II (9 případů - 4 %), Bosniak IIF (23 případů - 10,6 %), Bosniak III (52 případů - 24 %) a Bosniak IV (66 případů - 30,4 %) (graf 6).




**Graf 6** Zastoupení jednotlivých kategorií dle Bosniaka v souboru pacientů diagnostikovaných jako cystická léze pouze pomocí CT (bez implementace výsledků MR vyšetření, n=217) na Urologické klinice FN Plzeň v období 2009 – 2017.

Výsledky MR vyšetření byly dostupné u 110 pacientů z celkových 247 pacientů v souboru. Rozložení jednotlivých kategorií dle Bosniaka (pouze na základě MR vyšetření, bez implementace výsledků CT vyšetření) bylo následující: Bosniak I (10 případů - 9 %), Bosniak II (7 případy - 6,3 %), Bosniak IIF (11 případů - 10 %), Bosniak III (35 případů - 32 %), Bosniak IV (29 případů - 26,3 %). Při MR vyšetření pak bylo celkem 18 případů (16,4 %) původně vedených jako cystických překlasifikováno na léze solidní (solidní neoplázii) (graf 7).

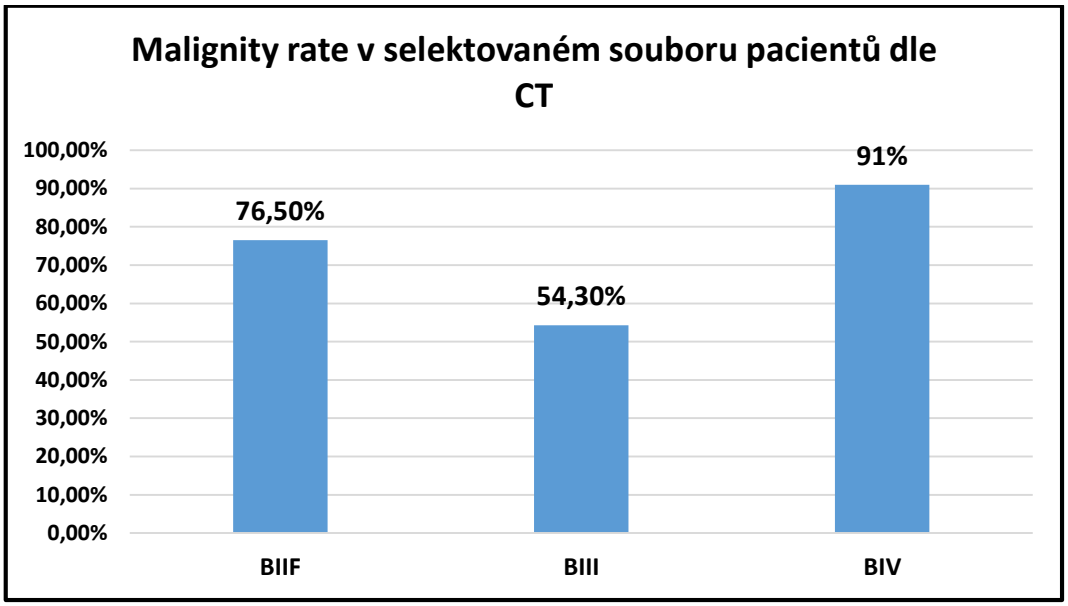



**Graf 7** Zastoupení jednotlivých kategorií dle Bosniaka v souboru pacientů při využití dat pořízených pouze pomocí MR (bez implementace dat získaných při CT vyšetření, n=110) na Urologické klinice FN Plzeň v období 2009 – 2017.

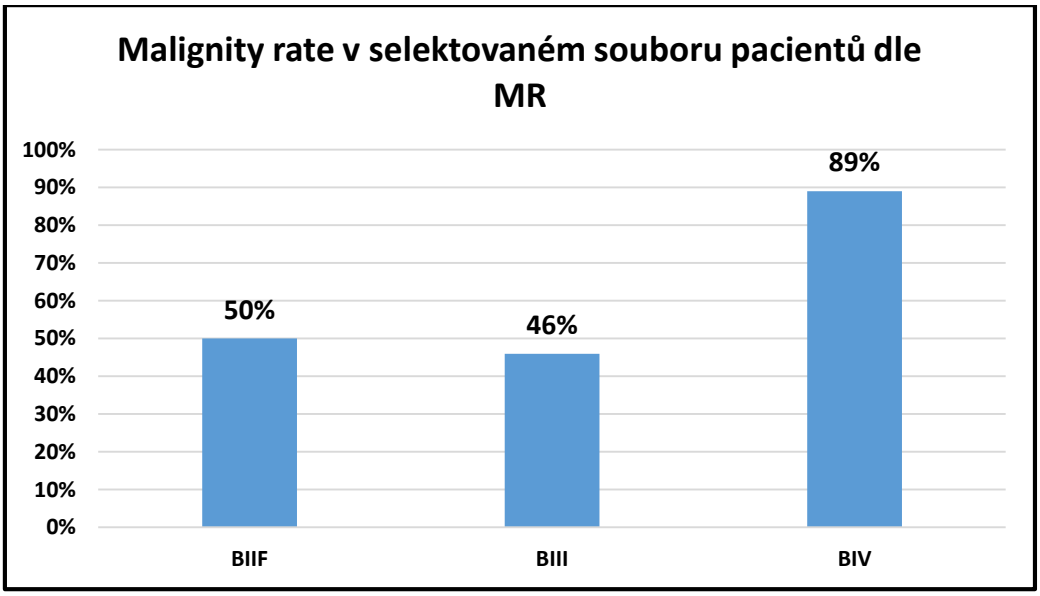
Současné (konkurentní) vyšetření jak CT tak MR bylo provedeno u 82 pacientů v souboru (33%). Ke změně v kategorii dle Bosniaka došlo po provedení MR vyšetření u 43 případů (tj. u 52,4 % pacientů vyšetřených za použití obou metod). K přesunu do kategorie vyšší (upgrade) došlo u 35 případů (42,7 %). Přechod do kategorie nižší (downgrade) pak u 8 případů (9,7 %) (tabulka 3). V tomto selektovaném souboru byla též hodnocena malignity rate při využití CT zobrazení (graf 8), MR zobrazení (graf 9) a následně byly výsledky porovnány (graf 10).

| CT | MR | Počet případů | Vývoj |
|---|---|---|---|
| **BI** | BI | 3 | bez změny |
| **BII** | BII | 2 | bez změny |
| **BII** | tumor | 1 | upgrade |
| **BII** | BIIF | 1 | upgrade |
| **BIIF** | BII | 2 | downgrade |
| **BIIF** | BIIF | 1 | bez změny |
| **BIIF** | tumor | 7 | upgrade |
| **BIIF** | BIII | 5 | upgrade |
| **BIIF** | BIV | 2 | upgrade |
| **BIII** | BIII | 17 | bez změny |
| **BIII** | BIV | 10 | upgrade |
| **BIII** | BIIF | 2 | downgrade |
| **BIII** | BII | 1 | downgrade |
| **BIII** | tumor | 4 | upgrade |
| **BIV** | BIV | 16 | bez změny |
| **BIV** | tumor | 5 | upgrade |
| **BIV** | BIII | 2 | downgrade |
| **tumor** | BIII | 1 | downgrade |

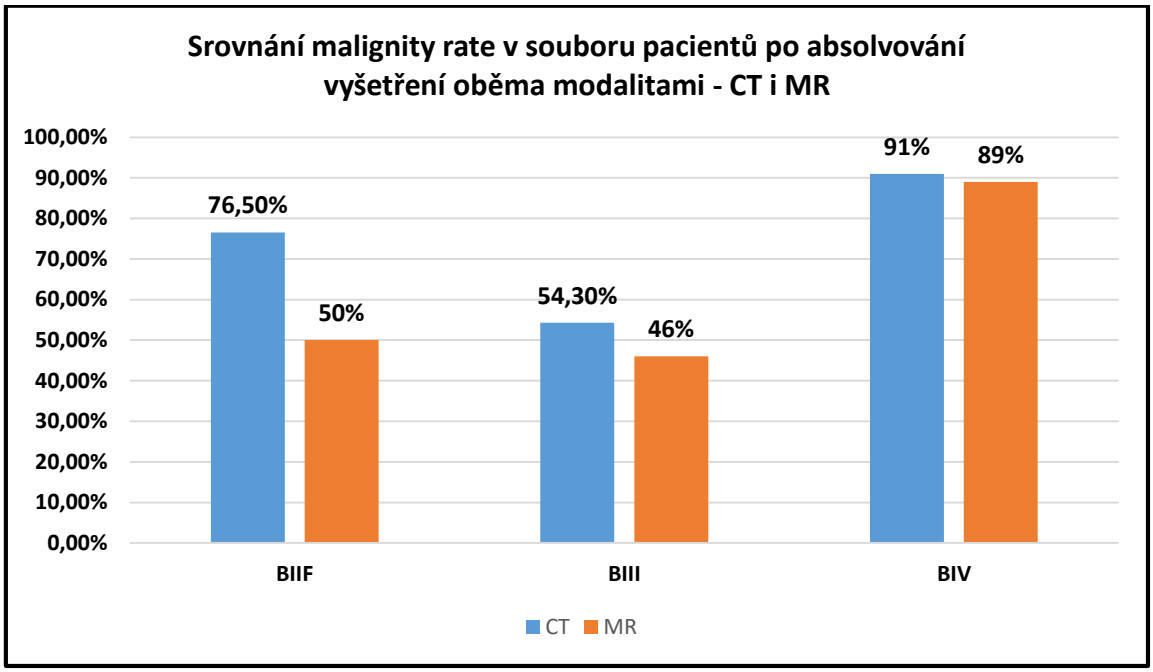
**Tabulka 3** Vývoj v hodnocení nálezu při využití CT i MR u téže léze (výsledky MR vyšetření byly brány jako superiorní).




**Graf 8** Malignity rate v selektovaném souboru pacientů (n=82), kteří absolvovali jak CT tak MR vyšetření - výsledky dle CT zobrazení




**Graf 9** Malignity rate v selektovaném souboru pacientů (n=82), kteří absolvovali jak CT tak MR vyšetření - výsledky dle MR zobrazení.



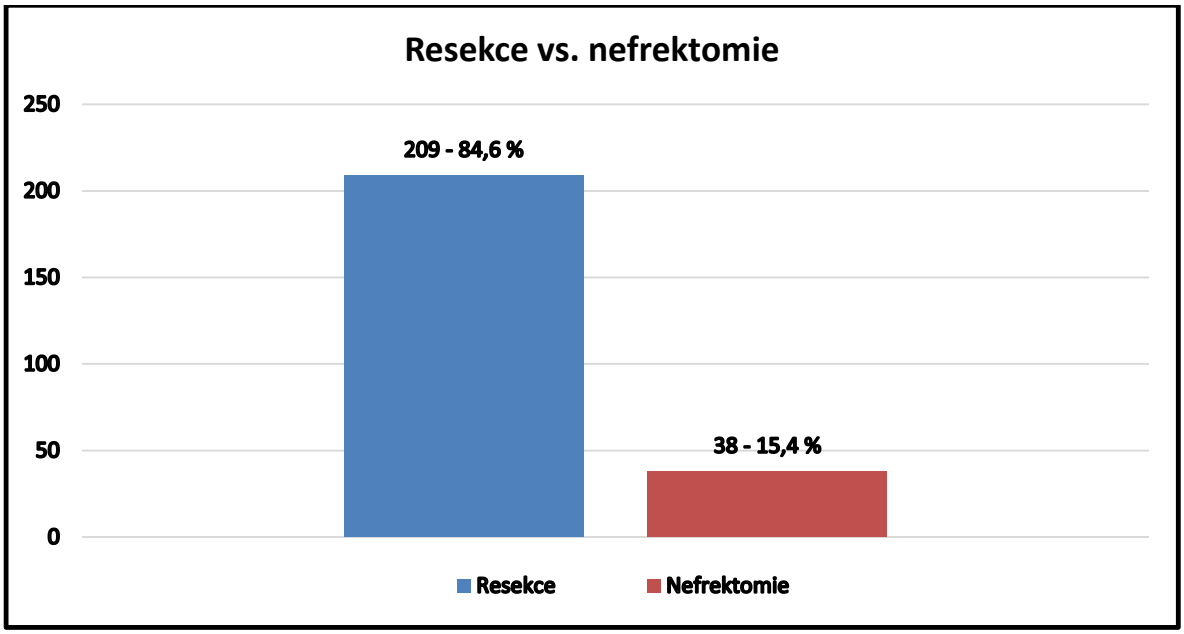

**Graf 10** Malignity rate v souboru pacientů (n=82), kteří absolvovali jak CT tak MR vyšetření - srovnání výsledků obou užitých radiologických metod.

Z výsledků srovnání malignity rate v souboru pacientů vyšetřených pomocí CT i MR (graf 10) je evidentní, že při využití MR dochází k výraznému poklesu malignity rate v kategorii Bosniak IIF, který je zapříčiněn zejména přesunem lézí z kategorie IIF popsané na CT do kategorií většinou vyšších (upgrade) - Bosniak III, Bosniak IV, eventuelně jsou léze radiologem přímo označeny za tumor (více v tabulce 3). Sedm lézí z tohoto souboru radiolog po MR vyšetření označil za PRCC. Při srovnání výsledků popisu MR a výsledků histologických, PRCC byl popsán histologicky ve všech sedmi případech (7/7 - 100% shoda).

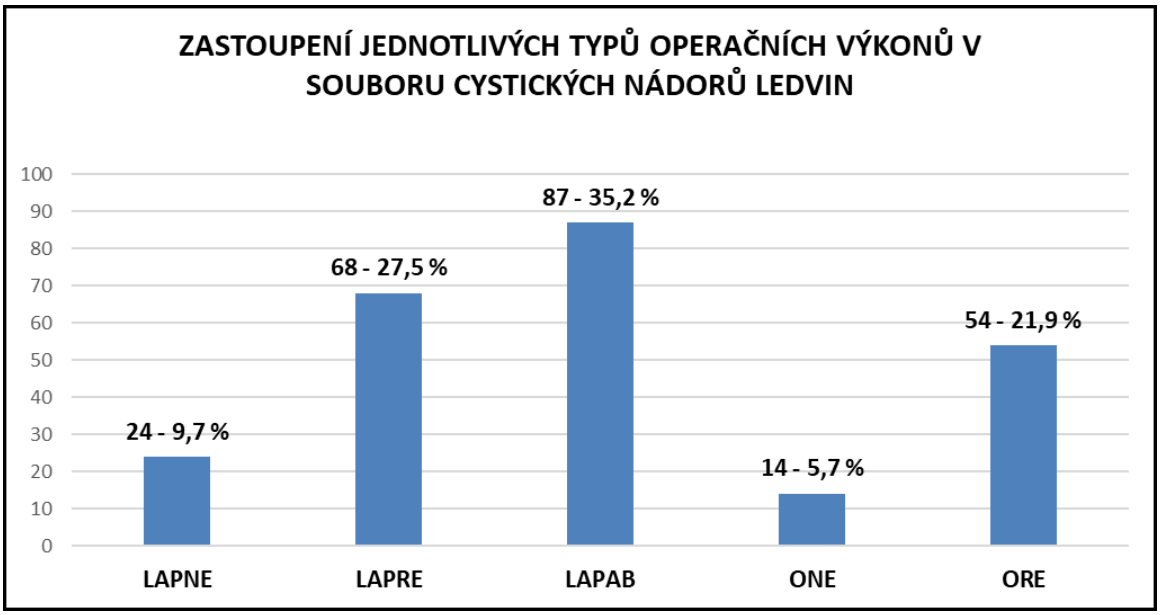
Na základě získaných výsledků byla následně navržena a provedena retrospektivní multicentrická studie ve spolupráci se 2 zahraničními pracovišti (Urologická klinika AKH, Vídeň, Rakousko a Urologická klinika Krakov, Polsko). Výsledkem této spolupráce je článek ve World Journal of Urology (IF = 2,981), který potvrzuje naši teorii o výhodách užití MR při nejasných nálezech u cystických lézí, článek je v plném znění uveden v příloze (138).

S využitím dalších zobrazovacích technik při diagnostice cystických lézí, zejména CEUS, máme prozatím minimální zkušenost. Důvodem minimálního využívání CEUS je vysoká technická náročnost vyšetření, nutnost superspecializace radiologa, subjektivní hodnocení a pro účely vědecké v podstatě nemožnost následného revidování nálezu nezávislým auditorem.

Převažujícím typem operačního výkonu u cystických lézí byla resekce ledviny 84,6 % pacientů (graf 11), jen lehce převažoval miniinvazivní přístup (laparoskopie) nad otevřenou resekcí (graf 12).




**Graf 11** Poměr resekce ledviny a nefrektomie v operačním řešení v souboru cystických lézí ledvin Urologické kliniky FN Plzeň 2009 – 2017.



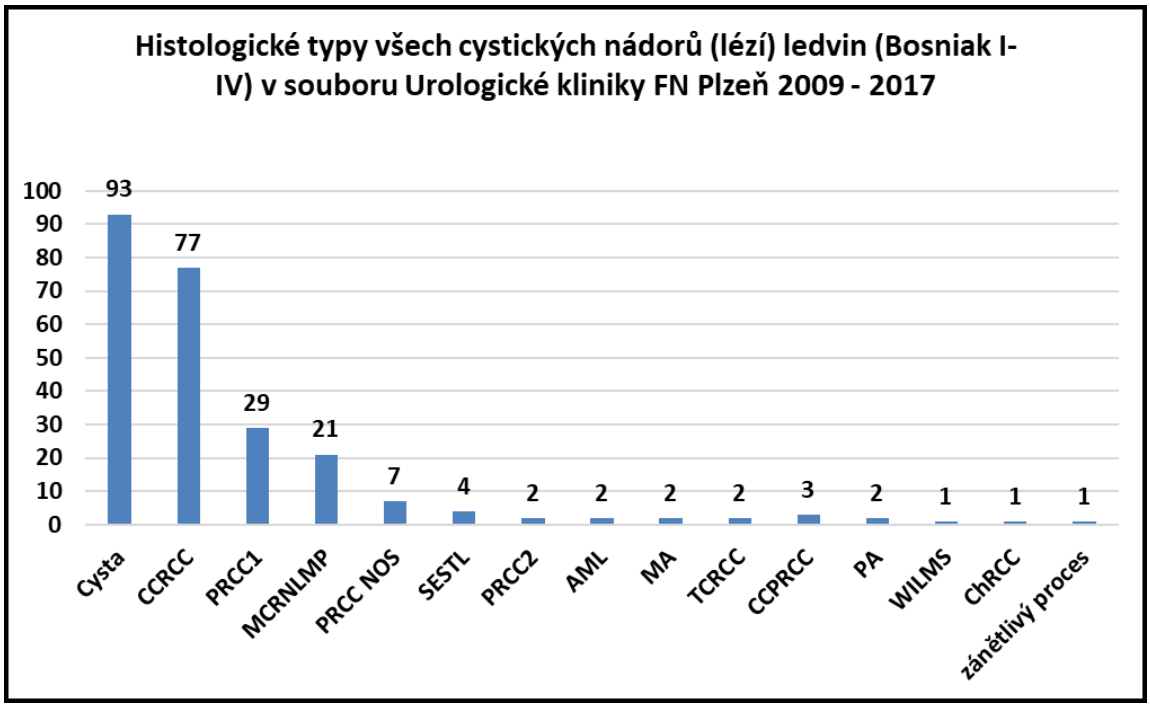

**Graf 12** Zastoupení jednotlivých typů operačních výkonů v souboru cystických nádorů ledvin

(LAPNE - laparoskopická nefrektomie, LAPRE - laparoskopická resekce, LAPAB - laparoskopická ablace, ONE - otevřená nefrektomie, ORE - otevřená resekce)

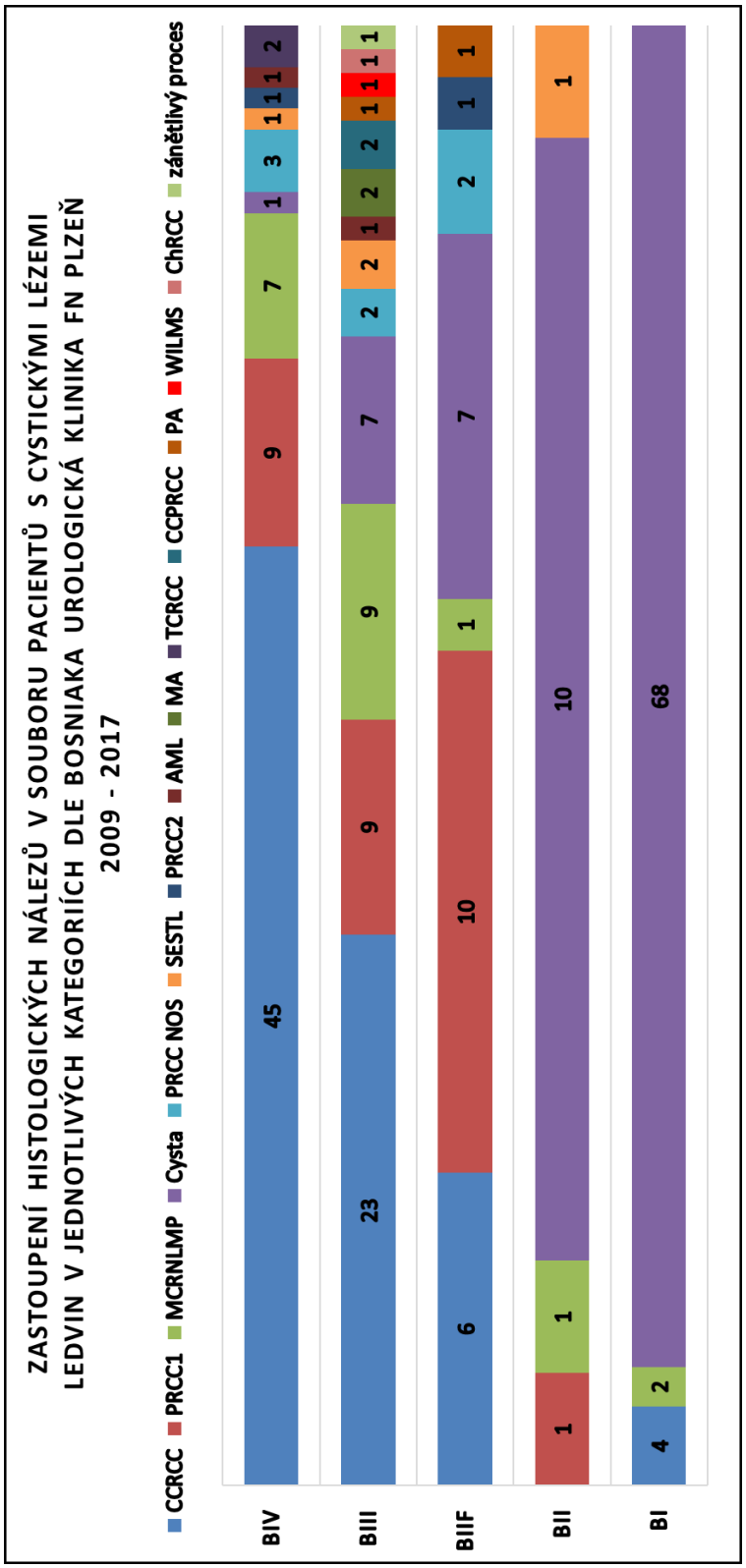
Zastoupení jednotlivých histologických typů bylo v našem souboru též různorodé. Ve skupině lézí kategorie Bosniak I-IIF (n=115) bylo histologické spektrum následující: nejčastěji zastoupeným histologickým typem byla prostá cysta - 85 případů (74 %). Z dalších benigních nálezů byly přítomny: multilokulární cystická renální neoplásie nízkého maligního potenciálu (MCRNLMP) - 4 případy, smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny (SESTL) - 1 případ a papilární adenom (PA) - 1 případ. Nicméně i ve skupině bez podezření na výskyt maligní léze se vyskytly následující maligní jednotky (v 20, 9 % případů): PRCC typ 1 u 11 případů (9,6 %), CCRCC u 10 případů (8,7 %), PRCC NOS u 2 případů (1,7 %), PRCC typ 2 - 1 případ (0,9 %).

Ve skupině cystických lézí operovaných pro podezření na přítomnost maligní léze (Bosniak III a IV, n=132) bylo histologické spektrum následující: CCRCC - 69 případů, PRCC typ1 - 18 případů, MCRNLMP 16 případů, prostá cysta 8 případů, PRCC NOS 5 případů, SESTL - 3 případy, PRCC typ 2 - 1 případ, AML - 2 případy, metanefrický adenom (MA) - 2 případy, TCRCC - 2 případy, CCPRCC - 2 případy, papilární adenom (PA) - 1 případ, Wilmsův tumor - 1 případ, ChRCC - 1 případ a zánětlivý proces - 1 případ. Souhrnný přehled výskytu jednotlivých histologických typů v grafu 13.

Zastoupení histologických nálezů v jednotlivých kategoriích Bosniakovy klasifikace (Bosniak I-IV) je znázorněno v grafu 14.

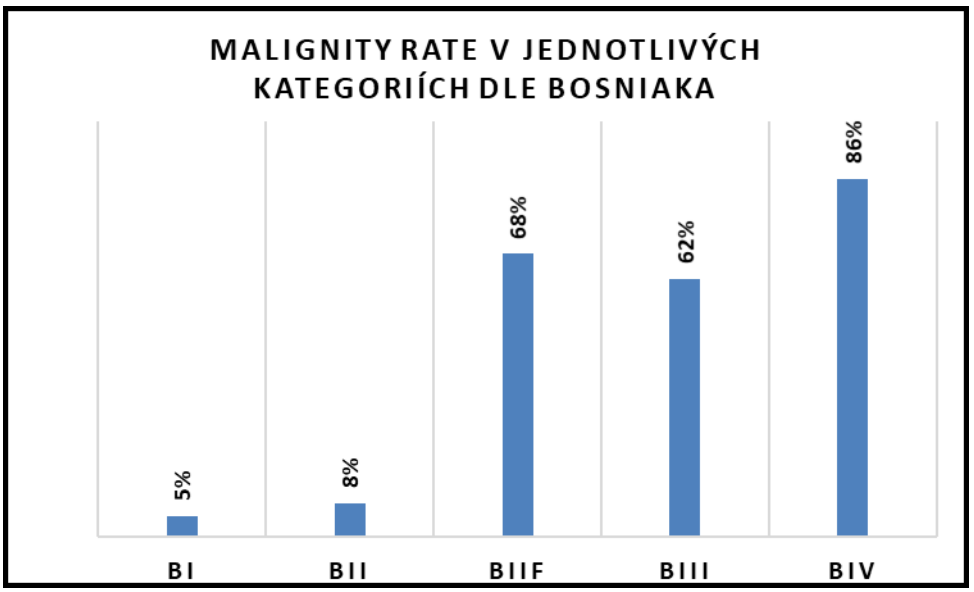



**Graf 13** Histologické typy všech odoperovaných a tedy i histologicky vyšetřených cystických nádorů ledvin (Bosniak I-IV) v souboru Urologické kliniky FN Plzeň 2009 – 2017. (n=247)




**Graf 14**
Zastoupení histologických nálezů v souboru pacientů s cystickými lézemi ledvin v jednotlivých kategoriích dle Bosniaka Urologická klinika FN Plzeň 2009 - 2017

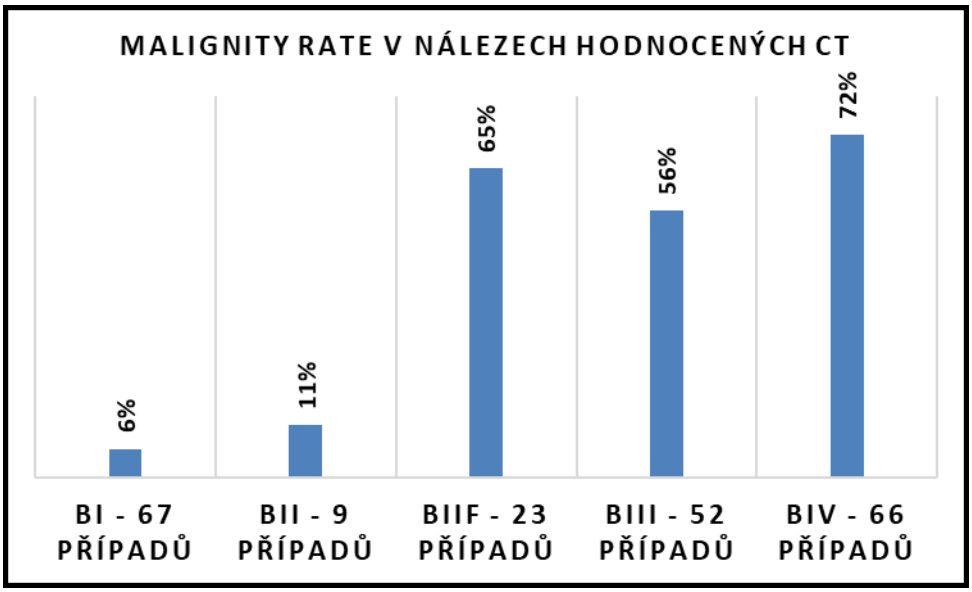
Vztaženo přímo na náš soubor pacientů, výskyt maligních lézí (tzv. malignity rate) v jednotlivých kategoriích dle Bosniaka byl následující (při společné implementaci výsledků CT i MR vyšetření, přičemž u lézí, jež byly vyšetřovány oběma modalitami, byl výsledek MR považován za superiorní): Bosniak I - 5 %, Bosniak II 8 %, Bosniak IIF 6 %, Bosniak III 62 % a Bosniak IV 86 % (graf 15).



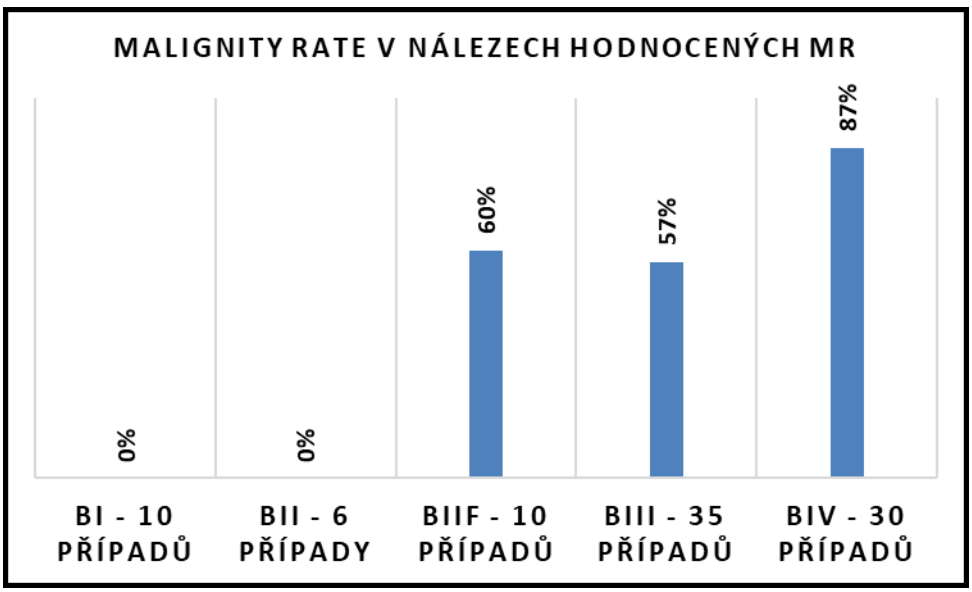

**Graf 15** Malignity rate v jednotlivých skupinách dle Bosniaka při společné implementaci výsledků jak CT tak MR vyšetření.

Ve snaze ozřejmit výhody a důvěryhodnost CT a MR vyšetření, byla malignity rate v jednotlivých kategoriích dle Bosniaka hodnocena i s ohledem na jednotlivý typ použitého zobrazovacího vyšetření (tedy v souboru s užitím pouze CT a pouze MR vyšetření), viz graf 16 a graf 17. Při zobrazení pouze pomocí CT byl výskyt malignílézes následující frekvencí: kategorie Bosniak I - 6 % případů, Bosniak II - 11 %, Bosniak IIF - 65 %, Bosniak III - 56 % a Bosniak IV - 72 % pacientů (graf 16).

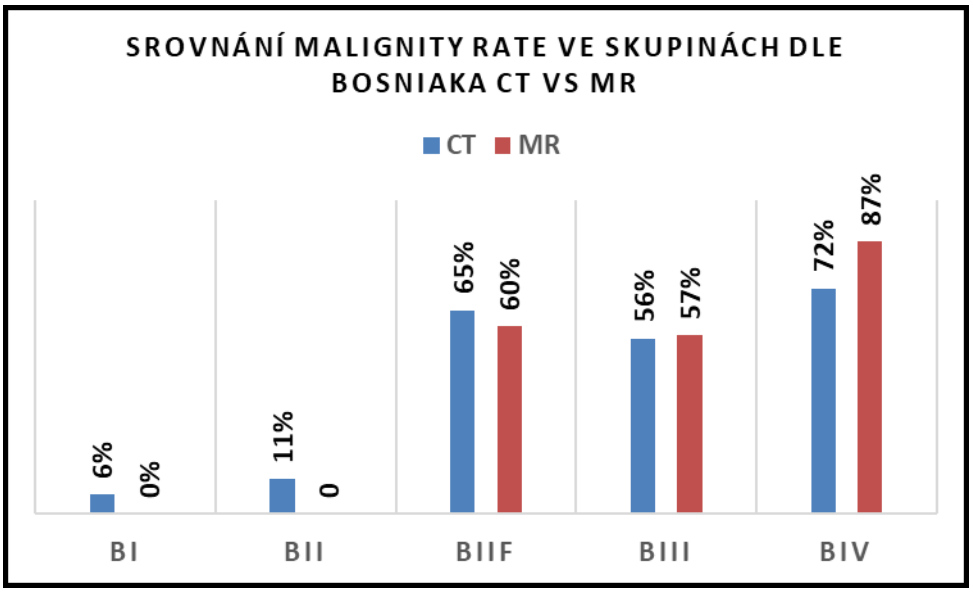
Rozložení malignity rate při zobrazení pouze za použití MR bylo následující: kategorie Bosniak IIF 60 %, Bosniak III 57 % a Bosniak IV 84 % (graf 17). Porovnání výsledků při použití CT či MR vyšetření (v cellkovém souboru pacientů, n=247) shrnuto v grafu 18.




**Graf 16** Malignity rate u nálezů hodnocených na CT zobrazení




**Graf 17** Malignity rate u nálezů hodnocených na MR zobrazení




**Graf 18** Srovnání malignity rate ve skupinách dle Bosniaka - CT vs MR

Po srovnání dat pak lze říci, že využití MR v diagnostickém algoritmu vede ke snížení výskytu kategorie Bosniak IIF s jejím upgradem do kategorie Bosniak III a tím i zvýšením záchytu maligních lézí v kategorii Bosniak III popsaných na MR.

# 5 Závěr

Cystické léze ledvin jsou poměrně častým náhodným nálezem při vyšetřování pacienta z různých indikací. S ohledem na výskyt jak benigních, tak maligních diagnóz u těchto cystických lézí je v současnosti kladen důraz na precizní a přesnou diagnostiku, diagnostický algoritmus by měl být pro pacienta co nejméně zatěžující a nejlépe neinvazivní. Stěžejním bodem při posuzování dignity cystických lézí jsou tak zobrazovací vyšetření. Invazivní metodou verifikace je punkční biopsie cystické léze, pohled na tuto diagnostickou metodu u nejasných cystických lézí je však vesměs skeptický. Samozřejmě u solidních tumorů je její místo neoddiskutovatelné. Mezi největší nevýhody metody u cystických lézí patří poměrně malá výtěžnost a současně velké množství falešně negativních výsledků. Neopomenutelné jsou též eventuální komplikace pojící se se samotným výkonem – hrozba ruptury cystické léze s možnou diseminací nádorových buněk. Není tedy překvapivé, že k této diagnostické metodě je přistupováno jen velmi zřídka, diagnostika cystických lézí se opírá především o zobrazovací metody.

V současné době máme k dispozici několik zobrazovacích metod (CT, MR, CEUS) umožňujících kvalitně zobrazit cystické renální léze, nicméně vlastní klasifikační systém cystických lézí ledvin - Bosniakova klasifikace - má svůj pevný základ postavený na výsledcích CT zobrazení. Klasifikace má své pevné místo v klinické praxi, je užívána a uznávána jak radiology, tak urology a to již po tři desetiletí.

Prvním identifikátorem cystické léze je nejčastěji ultrasonografické vyšetření ledvin, které v případě ne úplně jasného nálezu ve smyslu prosté či minimálně komplikované cysty (kategorie Bosniak I, respektive Bosniak II) vede k dalším krokům v diagnostickém algoritmu, kde je stále za zlatý standard považována výpočetní tomografie. Toto vyšetření však má své limity a nevýhody (využití jodové kontrastní látky, radiační zátěž vyšetřovaného apod.). S postupem času a s pokrokem na poli zobrazovacích metod došlo ke změnám a aktualizacím Bosniakovi klasifikace (z původních 4 kategorií se klasifikace rozšířila do současné podoby s 5 kategoriemi), rozvoj zobrazovacích vyšetření umožnil i začlenění dalších zobrazovacích vyšetření do algoritmu vyšetřování cystických renálních lézí za současné implementace Bosniakovi klasifikace - CEUS a zejména MR vyšetření.

Ve většině případů incidentálně diagnostikovaných cystických renálních lézí se jedná o cysty kategorie Bosniak I či Bosniak II, nevyžadující žádnou intervenci či dispenzarizaci. Tyto léze se vyskytují v populaci jedinců nad 50 let až v 50% (18). Vlastní cystické nádory ledvin (léze obyčejně klasifikované v kategoriích Bosniak IIF, III a IV) představují pouze minoritní část z celkového počtu všech nádorů ledvin. V našem souboru představují cystické tumory 14% z celku.

Na našem souboru jsme si ověřili, že histologické spektrum neoplásií je relativně obdobné ve skupině cystických i solidních nádorů - nejčastěji zastoupeným histologickým typem v obou skupinách byl CCRCC (64,4 % neoplásií ve skupině solidních nádorů, 31% ve skupině cystických lézí), druhým nejčastěji se vyskytujícím tumorem pak PRCC (8,1 % tumorů ve skupině solidních nádorů, 17% ve skupině cystických lézí). Ve skupině solidních tumorů byl třetím nejčastějším nádorem RO (4,2 % tumorů), v kohortě cystických lézí však byla třetí nejčastěji se vyskytující jednotkou MCRNLMP (zastižená až u 9% cystických lézí). Celkově tak lze říci, že zastoupení histologických typů v naší kohortě solidních lézí víceméně dobře kopíruje obvyklé rozvrstvení histologických typů renálních neoplásií (WHO 2016), v kohortě cystických lézí se však dostává do popředí (na třetí místo výskytu) jinak relativně vzácná MCRNLMP.

Frekvence výskytu maligních lézí (malignity rate) dle v literatuře dostupných údajů stoupá společně s kategorií dle Bosniaka, tj. v kategorii Bosniak II je udávána malignity rate 9%, v kategoriích Bosniak III a IV 51%, resp. 86% a u kategorie Bosniak IIF se v literatuře udává malignity rate 18% (102).

V našem celkovém souboru (n=247) s implemantací výsledků jak CT tak MR vyšetření (kdy výsledek MR byl pro nás superiorním) jsme detekovali ve skupině Bosniak IIF malignity rate vyšší než odpovídá údajům udávaným v literatuře (náš výsledek 68 %).

Jasně viditelný pokles malignity rate v kategorii Bosniak IIF byl patrný v selektovaném souboru pacientů, kteří absolvovali jak CT tak MR vyšetření (n=82). Zde byla po zhodnocení výsledků patrná tendence k eliminaci kategorie Bosniak IIF, která byla ve většině případů po MR vyštření překlasifikována do kategorie vyšší (upgrade) - Bosniak III, IV či tumor. Samotný přesun z kategorie Bosniak IIF do kategorie vyšší či na tumor byl již jasnou indikací k operačnímu řešení (dle guidelines EAU). Při porovnání výsledků malignity rate v této vyselektované skupině s konkurentně provedeným CT i MR vyšetřením jsme došli k následujícím výsledkům: Bosniak IIF 76,5 % dle CT, resp. 50 % dle MR (pokles v malignity rate o 26,5 % při využití MR); v kategorii Bosniak III pak 54,3 % dle CT, resp. 46 % dle MR a Bosniak IV 91 % dle CT, resp. 89 % dle MR. Dále v 7/7 (100 %) případů popsaných na MR jako PRCC, byl definitivním histologickým vyšetřením diagnostikován PRCC.

Vzhledem k vyšším procentům malignity rate v našem souboru (oproti údajům udávaným v literatuře) je důležité mít na paměti, že hodnocení dle Bosniaka je vysoce odvislé od provádějícího radiologa. Při našich zkušenostech v oblasti kategorie Bosniak IIF, k lézím kategorie Bosniak IIF vždy přistupujeme agresivně ve smyslu další diagnostiky a stratifikace léze (provedení MR). Je důležité být obeznámem s hodnotou malignity rate na daném pracovišti a dle toho přizpůsobit i diagnostiku a následný léčebný postup těmto zkušenostem. I na podkladě zde prezentovaných výsledků vřele doporučujeme všem

pracovištím zabývajících se managementem renálních lézí bazální obeznámení se s výšší malignity rate u různých kategorií.

Naše data celkově ukazují, že pacienti indikovaní k chirurgické intervenci (Bosniak III a IV) na našem pracovišti byli ve vysokém riziku záchytu maligního novotvaru a tedy byl u nich chirurgický výkon oprávněný. Dalším důležitým zjištěním je vysoká malignity rate u našich pacientů v kategorii Bosniak IIF, která je ovšem nejvíce ovlivněna relativně malým souborem pacientů.

S ohledem na výsledky získané ze zde prezentovaného souboru a zejména pak na podkladě výsledků naší multicentrické studie s využitím MRI v diagnostickém algoritmu cystických lézí ledvin (138)(viz přílohy) jsme zařadili MR do standartního diagnostického algoritmu u cystických lézí ledvin - zejména v kategorii Bosniak IIF a III. Při nejasných nálezech popsaných na CT je pak pro nás výsledek MR zobrazení superiorním. MR má nesporné výhody v zobrazení cystických lézí, spočívající v precizním zobrazení vnitřní architektoniky léze a sycení sept po podání KL, které na CT vyšetření nemusí být vždy tak jasně patrné a vyjádřené. Mezi další výhody zobrazení MR patří absence radiační zátěže a snížení výskytu alergických reakcí při absenci podání jodové kontrastní látky. Ve využití MR tedy vidíme pozitivní přínos vedoucí ke zkvalitnění diferenciální diagnostiky cystických lézí s přímým ovlivněním dalšího postupu u pacientů s cystickými renálními lézemi.

Léčba cystických lézí ledvin je odvislá od jednotlivých kategorií Bosniakovy klasifikace. Kategorie Bosniak I a II nevyžaduje žádnou léčbu, pokud pacientům nečiní klinické obtíže (např. tlakové bolesti v bedru apod). Symptomatičtí pacienti s cystickou lézí Bosniak I či II jsou nejčastěji léčeni chirurgickou ablací či marsupializací cysty, pokud je to technicky možné, nejlépe miniinvazivně. Kategorie Bosniak III a IV jsou kategorie primárně určené k operačnímu řešení, dle EAU guidelines (136) má být s takto klasifikovanými lézemi nakládáno jako s RCC. Hojně diskutovanou kategorií však stále zůstává kategorie IIF. V současné době neexistuje jasně daný protokol, jak s touto kategorií nakládat a převážná většina autorů se přiklání ke sledování spíše než k chirurgické intervenci. Jedním z navržených algoritmů je i ten od Weibla a kol. - kontrolní CT po 6 měsících od stanovení diagnózy Bosniak IIF, pokud nedochází k progresi nálezu, tak následně USG vyšetření každých 6 měsíců a každé 2 roky od stanovení diagnózy kontrolní CT či MR vyšetření do doby sledování 5 let. MR vyšetření by mělo proběhnout v prvních 4 letech sledování (47). My jsme zjistili, že použitím MR v návaznosti na CT vyšetření u těchto nejasných lézí klasifikovaných na CT jako Bosniak IIF, MR snižuje výskyt lézí Bosniak IIF a má tak přímý dopad na další sledování/léčbu pacienta (138). I tak však zůstává malignity rate u kategorie Bosniak IIF v našem souboru pacientů vysoká.

Náš soubor též ukazuje, že většina cystických lézí (téměř 85 % cystických nádorů ledvin) může být řešena resekcí tumoru ledviny, často miniinvazivně – laparoskopicky (na našem pracovišti až 55,7% cystických lézí). To je samozřejmě podmíněno lokalizací a

přístupností tumoru - většina cystických tumorů je příhodná pro miniinvazivní řešení díky exofytickému růstu a dobrému ohraničení. K nefrektomii je přistupováno zejména v případech, kdy je cystická léze lokalizována centrálně a tím pádem je i resekce technicky obtížná či přímo neproveditelná. V souboru solidních lézí jsme nezaznamenali tendenci k dominanci ani záchovných výkonů, ani miniinvazivních technik.

Hlavní limitací studie je poměrně malý soubor pacientů. Též je nutno mít vždy na paměti (jak už bylo zmíněno výše), že výsledky zobrazovacích vyšetření jsou vždy výrazně ovlivněny zkušenostmi a dovednostmi odečítajícího radiologa včetně bias v podobě subjektivity hodnocení nálezů.

# 6 Seznam použité literatury


1. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016.
2. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. Br J Cancer. 2001;85(7):984-90.
3. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(3):801-7.
4. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol. 2002;26(3):281-91.
5. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. Am J Surg Pathol. 2008;32(12):1822-34.
6. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2004;11(1):71-7.
7. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int. 2002;90(4):358-63.
8. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol. 2004;172(3):863-6.
9. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol. 2000;163(2):426-30.
10. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1469-89.
11. Eble JN, Guido S, I. EJ, A. SI. World Health Organization

Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System

and Male Genital Organs. Lyon: IARCPress; 2004.
12. Corica FA, Iczkowski KA, Cheng L, Zincke H, Blute ML, Wendel A, et al. Cystic renal cell carcinoma is cured by resection: a study of 24 cases with long-term followup. J Urol. 1999;161(2):408-11.
13. Huber J, Winkler A, Jakobi H, Bruckner T, Roth W, Hallscheidt P, et al. Preoperative decision making for renal cell carcinoma: cystic morphology in cross-sectional imaging might predict lower malignant potential. Urol Oncol. 2014;32(1):37.e1-6.
14. Park HS, Lee K, Moon KC. Determination of the cutoff value of the proportion of cystic change for prognostic stratification of clear cell renal cell carcinoma. J Urol. 2011;186(2):423-9.

15. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. Radiology. 2008;249(1):16-31.
16. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. Clin Radiol. 2003;58(8):626-9.
17. O'Connor SD, Silverman SG, Ip IK, Maehara CK, Khorasani R. Simple cyst-appearing renal masses at unenhanced CT: can they be presumed to be benign? Radiology. 2013;269(3):793-800.
18. McGuire BB, Fitzpatrick JM. The diagnosis and management of complex renal cysts. Curr Opin Urol. 2010;20(5):349-54.
19. Pitra T, Procházková K, Trávníček I, Ürge T, Hes O, Mírka H, et al. Cystické tumory ledvin. Klinická urológia2016. p. 79.
20. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology. 1986;158(1):1-10.
21. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010;7(10):754-73.
22. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology. 2005;66(3):484-8.
23. Hartman DS, Davis CJ, Johns T, Goldman SM. Cystic renal cell carcinoma. Urology. 1986;28(2):145-53.
24. Michal M, Hes O, Mukenšnábl P. Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň: Euroverlag; 2000. 143 p.
25. Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, Krek W. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. Nature. 2003;425(6955):307-11.
26. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. Mod Pathol. 2009;22 Suppl 2:S24-36.
27. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1505-17.
28. Bielsa O, Lloreta J, Gelabert-Mas A. Cystic renal cell carcinoma: pathological features, survival and implications for treatment. Br J Urol. 1998;82(1):16-20.
29. Han KR, Janzen NK, McWhorter VC, Kim HL, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Cystic renal cell carcinoma: biology and clinical behavior. Urol Oncol. 2004;22(5):410-4.
30. Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Blute ML, Leibovich BC. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. Urology. 2007;70(5):900-4; discussion 4.
31. von Teichman A, Compérat E, Behnke S, Storz M, Moch H, Schraml P. VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. Mod Pathol. 2011;24(4):571-8.
32. Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Tan PH, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma. Mod Pathol. 2010;23(7):931-6.
33. Williamson SR, Halat S, Eble JN, Grignon DJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2012;36(10):1425-33.
34. Suzigan S, López-Beltrán A, Montironi R, Drut R, Romero A, Hayashi T, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma : a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. Am J Clin Pathol. 2006;125(2):217-22.

35. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Words of wisdom: re: multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Eur Urol. 2013;63(2):400-1.
36. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013;37(10):1490-504.
37. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol. 1997;10(6):537-44.
38. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol. 2001;32(6):590-5.
39. Pitra T, Pivovarcikova K, Alaghehbandan R, Hes O. Chromosomal numerical aberration pattern in papillary renal cell carcinoma: Review article. Ann Diagn Pathol. 2017.
40. Jiang F, Richter J, Schraml P, Bubendorf L, Gasser T, Sauter G, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. Am J Pathol. 1998;153(5):1467-73.
41. Kovac M, Navas C, Horswell S, Salm M, Bardella C, Rowan A, et al. Recurrent chromosomal gains and heterogeneous driver mutations characterise papillary renal cancer evolution. Nat Commun. 2015;6:6336.
42. Yu W, Zhang W, Jiang Y, Wang Y, Li Y, Wang J, et al. Clinicopathological, genetic, ultrastructural characterizations and prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: new diagnostic and prognostic information. Acta Histochem. 2013;115(5):452-9.
43. Marsaud A, Dadone B, Ambrosetti D, Baudoin C, Chamorey E, Rouleau E, et al. Dismantling papillary renal cell carcinoma classification: The heterogeneity of genetic profiles suggests several independent diseases. Genes Chromosomes Cancer. 2015;54(6):369-82.
44. Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T, Huber W, Ringert RH, Jakse G, et al. Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. Cancer Res. 2003;63(19):6200-5.
45. Antonelli A, Tardanico R, Balzarini P, Arrighi N, Perucchini L, Zanotelli T, et al. Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. Cancer Genet Cytogenet. 2010;199(2):128-33.
46. Peckova K, Martinek P, Pivovarcikova K, Vanecek T, Alaghehbandan R, Prochazkova K, et al. Cystic and necrotic papillary renal cell carcinoma: prognosis, morphology, immunohistochemical, and molecular-genetic profile of 10 cases. Ann Diagn Pathol. 2017;26:23-30.
47. Weibl P, Hora M, Kollarik B, Shariat SF, Klatte T. Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. World J Urol. 2015;33(3):295-300.
48. Pitra T, Pivovarcikova K, Travnicek I, Prochazkova K, Hes O, Hora M. Cystické tumory ledvin. Czech Urology. 2016;20(3):2014-3.
49. Ha YS, Chung JW, Choi SH, Lee JN, Kim HT, Kim TH, et al. Clinical Significance of Subclassification of Papillary Renal Cell Carcinoma: Comparison of Clinicopathologic Parameters and Oncologic Outcomes Between Papillary Histologic Subtypes 1 and 2 Using the Korean Renal Cell Carcinoma Database. Clin Genitourin Cancer. 2017;15(2):e181-e6.
50. Ledezma RA, Negron E, Paner GP, Rjepaj C, Lascano D, Haseebuddin M, et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. World J Urol. 2016;34(5):687-93.

51. Bigot P, Bernhard JC, Gill IS, Vuong NS, Verhoest G, Flamand V, et al. The subclassification of papillary renal cell carcinoma does not affect oncological outcomes after nephron sparing surgery. World J Urol. 2016;34(3):347-52.
52. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009;33(3):384-92.
53. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, Pasquier D, Cussenot O, Callard P, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. Virchows Arch. 2007;451(5):905-9.
54. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol. 2009;22 Suppl 2:S2-S23.
55. Moch H. Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. Adv Anat Pathol. 2010;17(3):209-14.
56. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. Virchows Arch. 2013;462(5):575-81.
57. Kryvenko ON, Jorda M, Argani P, Epstein JI. Diagnostic approach to eosinophilic renal neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(11):1531-41.
58. Kuroda N, Matsumoto H, Ohe C, Mikami S, Nagashima Y, Inoue K, et al. Review of tubulocystic carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. Pol J Pathol. 2013;64(4):233-7.
59. Chen N, Nie L, Gong J, Chen X, Xu M, Chen M, et al. Gains of chromosomes 7 and 17 in tubulocystic carcinoma of kidney: two cases with fluorescence in situ hybridisation analysis. J Clin Pathol. 2014;67(11):1006-9.
60. Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. Am J Surg Pathol. 2008;32(2):177-87.
61. Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, Shah RB, Hes O, Shen SS, et al. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. Am J Surg Pathol. 2009;33(12):1840-9.
62. Hora M, Urge T, Eret V, Stránský P, Klečka J, Kreuzberg B, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. World J Urol. 2011;29(3):349-54.
63. Cornelis F, Hélénon O, Correas JM, Lemaitre L, André M, Meuwly JY, et al. Tubulocystic renal cell carcinoma: a new radiological entity. Eur Radiol. 2016;26(4):1108-15.
64. Bhullar JS, Bindroo S, Varshney N, Mittal V. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: A Rare Renal Tumor. J Kidney Cancer VHL. 2014;1(5):56-62.
65. Al-Hussain TO, Cheng L, Zhang S, Epstein JI. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a series of 3 cases with fluorescence in situ hybridization analysis. Hum Pathol. 2013;44(7):1406-11.
66. Eble JN, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. Semin Diagn Pathol. 1998;15(1):2-20.
67. Delahunt B, Hatfield PJ, Nacey JN, Holloway LJ. Giant cystic nephroma in an adult. Case report. Scand J Urol Nephrol. 1992;26(4):421-3.
68. Turbiner J, Amin MB, Humphrey PA, Srigley JR, De Leval L, Radhakrishnan A, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. Am J Surg Pathol. 2007;31(4):489-500.

69. Vanecek T, Pivovarcikova K, Pitra T, Peckova K, Rotterova P, Daum O, et al. Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015.
70. Michal M, Syrucek M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Pathol Res Pract. 1998;194(6):445-8.
71. Michal M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Pathol Res Pract. 2000;196(4):275-6.
72. Adsay NV, Eble JN, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Am J Surg Pathol. 2000;24(7):958-70.
73. Michal M, Hes O, Bisceglia M, Simpson RH, Spagnolo DV, Parma A, et al. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney. A report of 22 cases. Virchows Arch. 2004;445(4):359-67.
74. Colombo P, Naspro R, Vallieri L, Vavassori I, Valenti S, Galli C, et al. Non-hormone-induced mixed epithelial and stromal tumor of kidney in a man: description of a rare case. Urology. 2008;71(1):168.e7-9.
75. Park HS, Kim SH, Paik JH, Hwang SI, Jung SI, Choi YH. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: imaging findings. J Comput Assist Tomogr. 2005;29(6):786-9.
76. Mai KT, Elkeilani A, Veinot JP. Mixed epithelial and stromal tumour (MEST) of the kidney: report of 14 cases with male and PEComatous variants and proposed histopathogenesis. Pathology. 2007;39(2):235-40.
77. Jevremovic D, Lager DJ, Lewin M. Cystic nephroma (multilocular cyst) and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: a spectrum of the same entity? Ann Diagn Pathol. 2006;10(2):77-82.
78. Hora M, Hes O, Michal M, Boudova L, Chudacek Z, Kreuzberg B, et al. Extensively cystic renal neoplasms in adults (Bosniak classification II or III)--possible "common" histological diagnoses: multilocular cystic renal cell carcinoma, cystic nephroma, and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Int Urol Nephrol. 2005;37(4):743-50.
79. Prasad SR, Surabhi VR, Menias CO, Raut AA, Chintapalli KN. Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(1):158-64.
80. Sahni VA, Mortele KJ, Glickman J, Silverman SG. Mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: imaging features. BJU Int. 2010;105(7):932-9.
81. Suzuki T, Hiragata S, Hosaka K, Oyama T, Kuroda N, Hes O, et al. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: report of the first male case. Int J Urol. 2013;20(4):448-50.
82. Zou L, Zhang X, Xiang H. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: the second male case and review of literature. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(5):2658-63.
83. Arriola AGP, Taylor BL, Ma S, Malkowicz SB, Lal P. Malignant Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney With 2 Simultaneous Renal Carcinomas in a Male Patient: Case Report and Review of the Literature. Int J Surg Pathol. 2017:1066896917720032.
84. Jung SJ, Shen SS, Tran T, Jun SY, Truong L, Ayala AG, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of kidney with malignant transformation: report of two cases and review of literature. Hum Pathol. 2008;39(3):463-8.
85. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(6):3387-92.
86. Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, Magi-Galluzzi C, et al. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. Am J Surg Pathol. 2016;40(7):865-75.

87. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. Am J Surg Pathol. 2007;31(10):1578-85.
88. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, Tyrer JP, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. Hum Mol Genet. 2003;12(11):1241-52.
89. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimaa O, Salovaara R, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. Am J Pathol. 2001;159(3):825-9.
90. Chan I, Wong T, Martinez-Mir A, Christiano AM, McGrath JA. Familial multiple cutaneous and uterine leiomyomas associated with papillary renal cell cancer. Clin Exp Dermatol. 2005;30(1):75-8.
91. Raymond VM, Herron CM, Giordano TJ, Gruber SB. Familial renal cancer as an indicator of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. Fam Cancer. 2012;11(1):115-21.
92. Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, Linehan WM, Merino MJ. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. Am J Surg Pathol. 2013;37(1):74-80.
93. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-5.
94. Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middelton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. J Urol. 2007;177(6):2074-9; discussion 9-80.
95. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urol Clin North Am. 1993;20(2):217-30.
96. Israel GM, Bosniak MA. Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? Radiology. 2003;226(1):47-52.
97. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. Radiology. 2004;231(2):365-71.
98. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. AJR Am J Roentgenol. 2000;175(2):339-42.
99. Smith AD, Allen BC, Sanyal R, Carson JD, Zhang H, Williams JH, et al. Outcomes and complications related to the management of Bosniak cystic renal lesions. AJR Am J Roentgenol. 2015;204(5):W550-6.
100. Song C, Min GE, Song K, Kim JK, Hong B, Kim CS, et al. Differential diagnosis of complex cystic renal mass using multiphase computerized tomography. J Urol. 2009;181(6):2446-50.
101. Wilson TE, Doelle EA, Cohan RH, Wojno K, Korobkin M. Cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak classification system. Acad Radiol. 1996;3(7):564-70.
102. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. J Urol. 2017.
103. Israel GM, Bosniak MA. MR imaging of cystic renal masses. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2004;12(3):403-12, v.
104. Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Hørlyck A, Osther PJ. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. Acta Radiol. 2016;57(11):1409-17.
105. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, Settineri N, Magno C, Melloni D, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. Radiology. 2007;243(1):158-65.

106. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. Radiology. 2005;236(2):441-50.
107. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. Radiology. 1996;198(3):785-8.
108. Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). Eur Radiol. 2004;14 Suppl 8:P11-5.
109. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. Clin Hemorheol Microcirc. 2009;43(1-2):1-9.
110. Greis C. Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: tips and tricks. Clin Hemorheol Microcirc. 2014;58(1):89-95.
111. Greis C. [Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives]. Radiologe. 2011;51(6):456-61.
112. Rübenthaler J, Bogner F, Reiser M, Clevert DA. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification. Ultraschall Med. 2016;37(3):234-51.
113. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, Cosgrove DO, Gilja OH, Bachmann Nielsen M, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. Ultraschall Med. 2012;33(1):33-59.
114. Shahzad R, van Walsum T, Schaap M, Rossi A, Klein S, Weustink AC, et al. Vessel specific coronary artery calcium scoring: an automatic system. Acad Radiol. 2013;20(1):1-9.
115. Ignee A, Straub B, Brix D, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterisation of patients with renal masses. Clin Hemorheol Microcirc. 2010;46(4):275-90.
116. Quaia E, Bertolotto M, Cioffi V, Rossi A, Baratella E, Pizzolato R, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. AJR Am J Roentgenol. 2008;191(4):1239-49.
117. Clevert DA, Minaifar N, Weckbach S, Jung EM, Stock K, Reiser M, et al. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system. Clin Hemorheol Microcirc. 2008;39(1-4):171-8.
118. Sanz E, Hevia V, Gómez V, Álvarez S, Fabuel JJ, Martínez L, et al. Renal Complex Cystic Masses: Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Their Assessment and Its Agreement with Computed Tomography. Curr Urol Rep. 2016;17(12):89.
119. Yuh BI, Cohan RH. Different phases of renal enhancement: role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. AJR Am J Roentgenol. 1999;173(3):747-55.
120. Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, Tillich M, Breinl E, Fotter R, et al. Multiphasic helical CT of the kidney: increased conspicuity for detection and characterization of small (< 3-cm) renal masses. Radiology. 1997;202(1):211-7.
121. Cohan RH, Sherman LS, Korobkin M, Bass JC, Francis IR. Renal masses: assessment of corticomedullary-phase and nephrographic-phase CT scans. Radiology. 1995;196(2):445-51.
122. Hindman NM. Imaging of Cystic Renal Masses. Radiol Clin North Am. 2017;55(2):259-77.
123. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol. 2007;62(2):295-301.
124. Weller A, Barber JL, Olsen OE. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: an update. Pediatr Nephrol. 2014;29(10):1927-37.
125. Idée JM, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical update. Crit Rev Toxicol. 2014;44(10):895-913.

126. Hellman RN. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis. Semin Nephrol. 2011;31(3):310-6.
127. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. Clin Radiol. 2014;69(7):661-8.
128. Hora M, Stransky P, Travnicek I, Urge T, Eret V, Kreuzberg B, et al. Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours: a surgical perspective. World J Urol. 2013;31(5):1171-6.
129. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. Eur Urol. 2016;69(4):660-73.
130. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, Richter F, Watson RA, Thomas R, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. Eur Radiol. 2002;12(10):2518-24.
131. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol. 2011;60(3):578-84.
132. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol. 2008;180(6):2333-7.
133. Ellimoottil C, Greco KA, Hart S, Patel T, Sheikh MM, Turk TM, et al. New modalities for evaluation and surveillance of complex renal cysts. J Urol. 2014;192(6):1604-11.
134. Richard PO, Violette PD, Jewett MA, Pouliot F, Leveridge M, So A, et al. CUA guideline on the management of cystic renal lesions. Can Urol Assoc J. 2017;11(3-4):E66-E73.
135. Smith AD, Remer EM, Cox KL, Lieber ML, Allen BC, Shah SN, et al. Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. Radiology. 2012;262(1):152-60.
136. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015;67(5):913-24.
137. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. J Urol. 2017;198(3):520-9.
138. Pitra T, Pivovarcikova K, Tupy R, Alaghehbandan R, Barakova T, Travnicek I, et al. Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF-III renal cysts: a multicenter study. World J Urol. 2018.

# 7 Publikace

## 7.1 Seznam publikací autora se vztahem k tématu dizertační práce:

1. Vanecek T, Pivovarcikova K, **Pitra T**, Peckova K, Rotterova P, Daum O, Davidson W, Montiel DP, Kalusova K, Hora M, Ondic O, Dubova M, Michal M, Hes O. Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015 Oct 27. PMID: 26509905. IF 1.553

2. **Pitra T**, Pivovarčíková K, Trávníček I, Procházková K, Hes O, Mírka H, Tupý R, Hora M. Cystické tumory ledvin. Ces Urol 2016; 20(3): 204–213.

3. Weibl P, Hora M, Kollarik B, Kalusova K, **Pitra T**, Remzi M, Hübner W, Balzer P, Klatte T. A practical guide and decision-making protocol for the management of complex renal cystic masses**.** Arab J Urol. 2017 Mar 30; 15(2):115-122.

4. **Pitra T**, Pivovarcikova K, Tupy R, Alaghehbandan R, Barakova T, Travnicek I, Prochazkova K, Klatte T, Chlosta P, Hes O, Hora M. Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF-III renal cysts: a multicenter study. World Journal of Urology 2018, accepted manuscript. IF 2.743

## 7.2 Seznam publikací autora bez vztahu k tématu dizertační práce:

5. Hora M, Ürge T, Stránský P, Trávníček I, **Pitra T**, Kalusová K, Dolejšová O, Petersson F, Krčma M, Chlosta P. Laparoendoscopic single-site surgery adrenalectomy - own experience and matched case-control study with standard laparoscopic adrenalectomy. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2014 Dec; 9(4):596-602.

6. Hora M, Eret V, Stránský P, Trávníček I, Dolejšová O, Kalusová K, **Pitra T**, Zdeněk Chudáček, Ondřej Hes. Fotoselektivní vaporizace prostaty (PVP) s laparoskopickou divertikulektomií (LD) močového měchýře. Ces Urol 2015; 19(3): 185–187.

7. Hora M, Eret V, Stránský P, Ürge T, **Pitra T**, Kalusová K, Ferda J, Hes O. Laparoskopická resekce tumorů ledvin. Ces Urol 2015; 19(2): 103–105.

8. Kalusová K, Trávníček I, Eberlová L, Pivovarčíková K, Hes O, Eret V, **Pitra T**, Hora M. Komplikace po lokální aplikaci cizorodého materiálu do podkoží penisu. Ces Urol 2015; 19(1): 64–68.

9. Hora M, Stránský P, Eret V, Kalusová K, **Pitra T**, Hes O. Laparoskopická resekce leiomyomu trigona močového měchýře. Ces Urol 2015; 19(4): 253–255.

10. Ürge T, **Pitra T**, Chudáček Z, Baxa J, Stránský P, Eret V, Hes O, Hora M. Nové trendy v léčbě renálního angiomyolipomu. Ces Urol 2015; 19(2): 106–117.

11. Pivovarcikova K, **Pitra T**, Vanecek T, Alaghehbandan R, Gomolcakova B, Ondic O, Peckova K, Rotterova P, Hora M, Dusek M, Michal M, Hes O. Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid-based urine cytology and paraffin-embedded tumorous tissue. Ann Diagn Pathol. 2016 Oct; 24:7-10. IF 1.734

12. Pivovarcikova K, Peckova K, Martinek P, Montiel DP, Kalusova K, **Pitra T**, Hora M, Skenderi F, Ulamec M, Daum O, Rotterova P, Ondic O, Dubova M, Curik R, Dunatov A, Svoboda T, Michal M, Hes O. "Mucin"-secreting papillary renal cell carcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of seven cases. Virchows Arch. 2016 Jul; 469(1):71-80. IF 2.848

13. Procházková K, Staehler M, Trávníček I, **Pitra T**, Eret V, Ürge T, Eberlová L, Roušarová M, Hošek P, Chudáček Z, Ferda J, Hes O, Hora M. Morphological Characterization of Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1, the Efficiency of Its Surgical Treatment. Urol Int. 2017; 98(2):148-155. IF 1.611

14. Hora M, Eret V, Trávníček I, Procházková K, **Pitra T**, Dolejšová O, Hes O, Petersson F. Surgical treatment of kidney tumors - contemporary trends in clinical practice. Cent European J Urol. 2016; 69(4):341-346.

15. Procházková K, Hora M, Eret V, Stránský P, Ürge T, **Pitra T**, Hošek P, Ferda J, Hes O. Otevřená resekce papilárního renálního karcinomu kategorie cT2a**.** Ces Urol 2016; 20(3): 192–194.

16. Hora M, Stránský P, Eret V, Procházková K, **Pitra T**, Kouba J, Dolejšová O. Laparoskopická reimplantace močovodu. Ces Urol 2016; 20(2): 97–99.

17. **Pitra T**, Pivovarčíková K, Sedláčková H, Hes O, Hora M, Daum O. Lynchův syndrom v rukách urologa. Ces Urol 2017; 21(4): 272–279.

18. **Pitra T**, Pivovarcikova K, Alaghehbandan R, Hes O.Chromosomal numerical aberration pattern in papillary renal cell carcinoma: Review article. Ann Diagn Pathol 2017; DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.11.004. IF 1.734

19. Hora M, Stránský P, Ürge T, Dolejšová O, Sedláčková H, **Pitra T**, Trávníček I, Ferda J. Laparoskopická resekce stenózy močovodu. Ces Urol 2017; 21(3): 207–209.

20. Hora M, Eret V, Drápelová B, Stránský P, **Pitra T**, Procházková K, Ferda J, Hes O. Retroperitoneoskopická resekce tumoru ledviny. Ces Urol 2017; 21(1): 13–15.

## 7.3 Publikovaná abstrakta prezentovaná na vědeckých konferencích

2015 - 55. Studentská vědecká konference - 22.4.2015, Plzeň
Prezentace: **Pitra T.**, Kalusová K., Trávníček I., Ürge T., Mírka H. Smíšený epiteliální a stromální tumor ledvin a cystický nefrom.

2015 - EAU 15th Central European meeting, 2.-4.10.2015, Budapest, Hungary
Poster: **Pitra T**., Kalusová K., Trávníček I., Ürge T., Hes O., Mírka H., Hora M. Cystic tumours of the kidney Bosniak IIF-III – occurrence and histopathology

2015 - 61. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, 21.-23.10.2015, Olomouc
Prezentace: **Pitra T.**, Kalusová K., Trávníček I., Ürge T., Hes O., Mírka H., Hora M. Cystické tumory ledvin - Bosniak IIF a III - výskyt a histopatologie

2016 - Přednáškový večer Urologické kliniky LF UK v Plzni, 6.1.2016
Prezentace: **Pitra T**., Pivovarčíková K., Vaněček T., Hes O., Kalusová K., Hora M.: Možnosti neinvazivní diagnostiky uroteliálních karcinomů: využití genetických metod a stanovení přítomnosti TERT genové mutace

2016 - 56. Studentská vědecká konference, 13.4.2016, Plzeň

Prezentace: **Pitra T.**, Pivovarčíková K., Vaněček T., Alaghehbandan R., Gomolčáková B., Ondič O., Pecková K., Rotterová P., Hora M., Michal M., Hes O. Možnosti neinvazivní diagnostiky uroteliálních karcinomů: využití genetických metod a stanovení přítomnosti TERT genové mutace

2016 - 23. výročná konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti, 15.-17.6.2016, Žilina, Slovenská republika
Poster: **Pitra T.**, Procházková K., Trávníček I., Ürge T., Hes O., Mírka H., Hora M. Cystické tumory ledvin

2016 - EAU 16th Central European meeting, 7.-8.10.2016 - Vienna, Austria
Poster: **Pitra T**., Pivovarcikova K., Vanecek T., Alaghehbandan R., Gomolcakova B., Ondic O., Peckova K., Rotterova P., Hora M., Michal M., Hes O. Comparative study of TERT gene mutation analysis on voided liquid based urine cytology and paraffin embedded tumorous tissue.

2016 - 62. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, 19.-21.10.2016, České Budějovice
Poster: **Pitra T.**, Pivovarčíková K., Vaněček T., Alaghehbandan R., Gomolčáková B., Ondič O., Pecková K., Rotterová P., Hora M., Michal M., Hes O. Možnosti neinvazivní detekce uroteliálního karcinomu na základě průkazu TERT genové mutace v cytologii moči.

2017 - 57. Studentská vědecká konference, 17.5.2017, Plzeň
Prezentace: **Pitra T.**, Tupý R., Matoušková T., Procházková K., Klatte T., Ostachowski M., Chlosta P., Pivovarčíková K., Hes O., Hora M. Magnetická rezonance (MR) má význam v diagnostice nejasných cystických lézí ledvin kategorie Bosniak II-III

2017 - 24. výročná konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti, 7.-9.6.2017, Trenčianske Teplice, Slovenská republika
Poster: **Pitra T.**, Tupý R., Matoušková T., Procházková K., Klatte T., Ostachowski M., Chlosta P., Pivovarčíková K., Hes O., Hora M. Magnetická rezonance (MR) má význam v diagnostice nejasných cystických lézí ledvin kategorie Bosniak II-III

2017 - EAU 17th Central European meeting, 19.-20.10.2017, Plzeň, Česká republika
Poster: **Pitra T**., Pivovarcikova K., Tupy R., Alaghehbandan R., Travnicek I., Prochazkova K., Klatte T., Chlosta P., Hes O., Hora M. Impact of MRI on classification of Cystic renal lesions: Is MRI helpful in Bosniak IIF and III categories?

# 8 Přílohy

## 8.1 Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF-III renal cysts: a multicenter study

# Magnetic resonance imaging as an adjunct diagnostic tool in computed tomography defined Bosniak IIF–III renal cysts: a multicenter study

**Tomas Pitra[1] · Kristyna Pivovarcikova[2] · Radek Tupy[3] · Reza Alaghehbandan[1] · Tana Barakova[3] · Ivan Travnicek[1] · Kristyna Prochazkova[1] · Tobias Klatte[2] · Piotr Chlosta[3] · Ondrej Hes[2] · Milan Hora[1]**

Received: 31 October 2017 / Accepted: 3 January 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

## Abstract

**Introduction** CT imaging is the standard examination for renal cystic lesions and defines the Bosniak category, which dictates further management. Given that Bosniak II/IIF/III renal cystic lesions can potentially harbor renal cell carcinoma (RCC), additional diagnostic modalities may be required in management decision making.
**Aim** To determine the value of additional magnetic resonance imaging in CT-defined Bosniak IIF–III renal cystic lesions.
**Materials and methods** This a multicenter retrospective study of 46 consecutive patients, diagnosed with cystic renal lesions between 2009 and 2016. The inclusion criteria were: (1) cystic renal lesion classified as Bosniak IIF–III on CT, (2) a subsequent MRI examination, and (3) documented outcome via surgery for cystic renal mass or follow-up.
**Results** 46 patients (35 males, 11 females) were included. The mean size of the cystic lesion was 3.92 cm (0.7–10 cm). According to the CT findings, Bosniak IIF and III were found in 12 (26.1%) and 34 (73.9%) cases. Reclassification of Bosniak category was done after MRI examination in 31 cases (67.4%). An upgrade rate of 58.7% (27 cases) to a higher category was made, while the downgrade rate to a lower category was achieved in 4 cases (8.7%). As a result, significant therapeutic management change was made in 12/31 patients (38.7%), of whom 8 underwent subsequent surgery.
**Conclusion** MRI study may reduce the use of Bosniak IIF category (in comparison with CT), which has a direct impact on therapeutic management (surgery vs. surveillance) in a significant proportion of patients.

**Keywords** Renal cyst · Imaging · Kidney · Magnetic resonance · Cystic tumor

**Electronic supplementary material** The online version of this article (https ://doi.org/10.1007/s0034 5-018-2176-z) contains supplementary material, which is available to authorized users.

[1] Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Royal Columbian Hospital, Vancouver, BC, Canada

[2] Department of Urology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

[3] Department of Urology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland



Published online: 30 January 2018

✉ Tomas Pitra
pitrat@fnplzen.cz
http://urol.fnplzen.cz/

[1] Department of Urology, Medical Faculty, Charles University, Charles University Hospital Plzen, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, Czech Republic

[2] Department of Pathology, Medical Faculty, Charles University, Charles University Hospital Plzen, Plzeň, Czech Republic

[3] Department of Radiology, Medical Faculty, Charles University, Charles University Hospital Plzen, Plzeň, Czech Republic

## Introduction

Cystic renal lesions are found in approximately 50% of adults aged more than 50 years. While the majority of lesions are simple cysts and do not require any intervention or follow-up, a minority harbor malignant tumors [1, 2]. Computed tomography (CT) imaging is the standard imaging examination for characterization of renal cystic lesions. The Bosniak classification system is routinely used for classifying renal cystic masses on CT, which would dictate further management [3–5]. Importantly, this classification can also be used in MRI examinations [6].

An accurate diagnosis of Bosniak IIF and III in cystic renal masses is crucial, given that Bosniak IIF lesions are usually managed conservatively, while Bosniak III lesions are treated surgically. In this study, we evaluated the value of MRI in CT-defined Bosniak IIF/III renal cysts. Our aim was to establish whether MRI performed after CT examination yields additional information that can assist in guiding clinical management.

## Materials and methods

### Study design

This is a multicenter retrospective study from three European Urological Centers including Charles University, Medical Faculty and Charles University Hospital Plzen, Czech Republic, Medical University of Vienna, Austria, and Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland. We screened 213 consecutive patients who presented with Bosniak I–IV cystic renal lesions between January 2009 and December 2016 and were subsequently evaluated by CT imaging. All available clinical data were reviewed and reevaluated. Inclusion criteria were: (1) cystic lesion of kidney classified originally as Bosniak IIF–III on CT, and 2) both CT and MRI examinations were performed. Of 213 patients, 46 met the inclusion criteria and enrolled in the study. All resected lesions were examined histologically and classified according to the 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs [7]. Further, the images from CT and MRI of 29 patients from Charles University, Medical Faculty and Charles University Hospital Plzen, Czech Republic, were reviewed by two radiologists, blinded to each other interpretations. The final description was used from the more senior and experienced radiologist.

### Statistical analysis

The values of continuous parameters were calculated as mean ± standard deviation (SD). Pearson's $\chi^2$ test was used for categorical variables. The performance of CT and MRI was assessed based on histopathological diagnosis or clinical follow-up, which served as the disease end point and gold standard. Sensitivity, specificity, predictive values, and percent agreements were calculated using the conventional contingency tables, and 95% confidence intervals (95% CI) computed using exact binomial methods. McNemar's $\chi^2$ test was used to test the differences between sensitivities and specificities, as they were calculated using the same set of samples. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed for CT and MRI examinations in detecting malignant lesions. Further, the area under the curve was calculated for each test as an alternative single indicator of test performance. An interrater reliability analysis using the *Kappa* statistic was also performed to determine consistency among the radiologists interpreting a subset of CT and MRI images. All tests were two-tailed, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. All descriptive and inferential statistical analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 19.0 (Chicago, IL, USA).

## Results

Of 46 patients, 35 were male (76.1%) and 11 were female (23.9%). Patient's age ranged from 29.5 to 84 years (median 60.25 years, mean 60.15 years). The size of the cystic lesions ranged from 0.7 to 10 cm (mean 3.92 cm, median 3.25 cm). The right kidney was affected in 21 cases (45.7%) and the left kidney in 25 cases (54.3%) (Supplementary Material Table 2).

According to the CT imaging, Bosniak IIF was present in 12 cases (26.1%) and Bosniak III in 34 cases (73.9%). In subsequent MRI examination, Bosniak category I was present in 3 cases (6.5%), Bosniak II in 1 case (2.2%), Bosniak IIF in 1 case (2.2%), Bosniak III in 16 cases (34.8%), and Bosniak IV in 15 cases (32.6%). In 10 cases (21.7%), papillary renal cell carcinoma (PRCC) was suspected on MRI imaging (Supplementary Material Table

2). The original CT-defined Bosniak category was changed as the result of MRI findings in 31 cases (67.4%). The upgrade rate to a higher category was made in 27 cases (58.7%) while downgrade was seen in 4 cases (8.7%). Both upgrade and downgrade rates led to change in therapeutic management in 12 cases (8/12 patients underwent surgery and 4/12 patients remained under periodic clinical follow-up) (Supplementary Material Table 3). Subsequently, 41 of the 46 cystic renal lesions were removed surgically. Seven patients underwent nephrectomy (17%), and 34 lesions (83%) were removed by nephron sparing surgery. It should be noted that 10 cases which were initially classified on CT as Bosniak categories IIF/III were subsequently reclassified as suspicious for PRCC based on MRI findings.

All resected lesions were examined histologically. The spectrum of histological findings in appropriate Bosniak category (according to MRI) is summarized in Table 1. Overall, benign cysts were found in one Bosniak I and one in Bosniak IIF. Category Bosniak III included a wider spectrum of histological findings including simple renal cyst (2/16 cases in this category, 12.5%), multicystic renal neoplasia of low malignant potential (MCRNLMP) (in previous WHO classification 2004 recognized as multilocular cystic renal cell carcinoma [8]) in 7/16 cases (43.8%), clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) in 4/16 cases (25%), mixed epithelial and stromal tumor (MEST) in 2/16 cases (12.5%) and metanephric adenoma (MA) in 1/16 cases (6.3%). Histological findings in Bosniak IV category included PRCC type 1 (6/15 cases in this category, 40%), CCRCC in 4/15 cases (26.7%), PRCC type 2 in 1/15 cases (6.7%), MCRNLMP in 1/15 cases (6.7%), and clear cell papillary renal cell carcinoma (CCPRCC) in 1/15 case (6.7%). In 10 cases, PRCC was suspected on MRI imaging, and histologic examination further confirmed the diagnosis of PRCC in all cases.

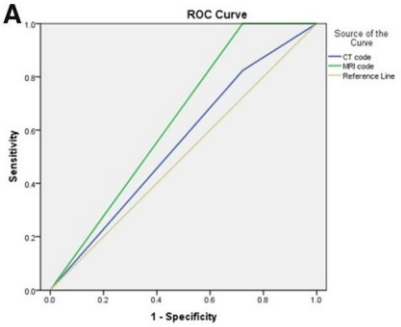
The sensitivity of MRI for the detection of malignant renal cystic lesions was 100%, compared with 82.4% for CT. When the CT data were adjusted based on subsequent MRI examinations (cases which were initially defined by CT as cystic and subsequently reclassified as solid by MRI), the CT sensitivity was reduced to 77.2%. In terms of specificity, both CT and MRI showed equal figures. No statistical significant differences were found between sensitivities/specificities of CT vs. MRI in detecting malignant renal cystic lesions. The ROC curve for CT compared with MRI in detecting malignant cystic lesions is shown in Fig. 1. In

**Table 1** The spectrum of histological findings according to Bosniak categories (MRI)

| Bosniak category | Histological findings | | Note | |
|---|---|---|---|---|
| Bosniak I | Benign cyst | 1/3 case | 2/3 cases are without any treatment | |
| Bosniak IIF | Benign cyst | 1/1 case (100%) | | |
| Bosniak III | CCRCC | 4/16 cases (25%) | | |
| | MCRNLMP | 7/16 cases (43.75%) | | |
| | MEST | 2/16 cases (12.5%) | | |
| | MA | 1/16 case (6.25%) | | |
| | Simple renal cyst | 2/16 cases (12.5%) | | |
| Bosniak IV | PRCC type 1 | 6/15 cases (40%) | 2/15 cases active surveillance | |
| | CCRCC | 4/15 cases (26.7%) | | |
| | PRCC type 2 | 1/15 case (6.7%) | | |
| | CCPRCC | 1/15 case (6.7%) | | |
| | MCRNLMP | 1/15 case (6.7%) | | |
| PRCC | PRCC | 10/10 cases (100%) | PRCC type 1 | 6/10 cases (60%) |
| | | | PRCC type 2 | 1/10 cases (10%) |
| | | | PRCC NOS | 3/10 cases (30%) |

this analysis, the areas under the curve for CT (0.551) and MRI (0.639) were found to be similar ($P > 0.05$). The ROC analyses showed similar findings between MRI and CT with and without adjusted data (Fig. 1).

A




**Area Under the Curve**

| Test Result Variable(s) | Area | Std. Error[a] | Asymptotic Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| CT code | .551 | .098 | .609 | .358 | .743 |
| MRI code | .639 | .095 | .161 | .454 | .824 |

The test result variable(s): CT code, MRI code has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.
a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

B

| | CT (unadjusted)* | CT (adjusted)** | MRI | CT (unadjusted) vs MRI | CT (adjusted) vs MRI |
|---|---|---|---|---|---|
| Sensitivity | 82.4% | 77.8% | 100.0% | > 0.05 | > 0.05 |
| Specificity | 27.8% | 27.8% | 27.8% | > 0.05 | > 0.05 |
| False Positive rate | 72.2% | 72.2% | 72.2% | | |
| False Negative rate | 17.6% | 22.2% | 0.0 | | |
| Positive Predictive Value | 51.9% | 61.8% | 56.7% | | |
| Negative Predictive Value | 62.5% | 45.5% | 100.0% | | |
| Percent agreement | 54.3% | 57.8% | 62.9% | | |

The results of the interrater analysis between the two radiologists (Supplementary Material Table 4) interpreting a subset of 29 CT images showed a *Kappa* statistics of 0.269 ($P = 0.011$). The corresponding *Kappa* statistics for MRI images interpretation between the two radiologists was 0.581 ($P < 0.0001$).

## Discussion

Renal cysts are common incidental findings during CT evaluation. Nonetheless, there is only a relatively small proportion of renal tumors which may present as cystic neoplasm (8–10% of renal tumors) [2, 9].

Traditionally, the classification of renal cystic lesions is based on radiological imaging (i.e., CT) and the Bosniak classification system [3, 4, 10, 11]. The radiologic diagnostic criteria for Bosniak classification were first published in 1986, with four Bosniak Bosniak IV category lesions are typically associated with higher risk of malignancy, requiring surgical treatment [6, 10, 13, 18].

Bosniak categories IIF and III are challenging entities, both diagnostically and therapeutically. Bosniak III category presents with malignity rate of 50% (intermediate risk of malignancy) [15]—true malignant lesions as well as renal neoplasms with indolent behavior are also diagnosed in this category. Given these lesions cannot be distinguished by preoperative imaging [19], the treatment is inevitably surgical. Bosniak IIF lesions have malignity rate of approximately 25% [15]. This category includes a broad range of lesions such as malignant tumors, lesions with indolent behavior as well as benign lesions. Therapeutic management of these lesions still remains controversial and that there is no consensus protocol (despite various proposed recommendations in the literature) as how best to manage such lesions. Bosniak et al. proposed a follow-up CT imaging 6 months after initial examination. If there is no progression, the patient can be placed on surveillance on annual basis [12]. Weibl et al. suggested CT follow-up on Bosniak IIF lesions every 6 months during the first 2 years and then continued annually. In addition, the authors suggested at least an MRI examination during follow-up, especially in the early phase at ≤ 4 years [16, 20].

categories [10]. However, currently five Bosniak categories are recognized. The added fifth category (Bosniak IIF) is used for cystic lesions, which are not complex enough to be classified as Bosniak III, yet these lesions are more complex than what is seen as Bosniak II category [11–13]. Individually Bosniak categories are associated with different risk of malignancy and therapeutic management.

The risk of malignancy in renal cystic lesions during CT evaluation is assessed based on morphologic and structural features and contrast enhancement of different cyst components (i.e., content, septa, calcifications, solid component) [3, 11, 14]. There are a number of studies in the literature which assessed malignity rate in each Bosniak category [15–17]. At one end of the spectrum, Bosniak II category lesions seem to behave in a benign fashion and with low risk of malignant behavior, which do not require further treatment or follow-up [3, 13]. At the other end of the spectrum,

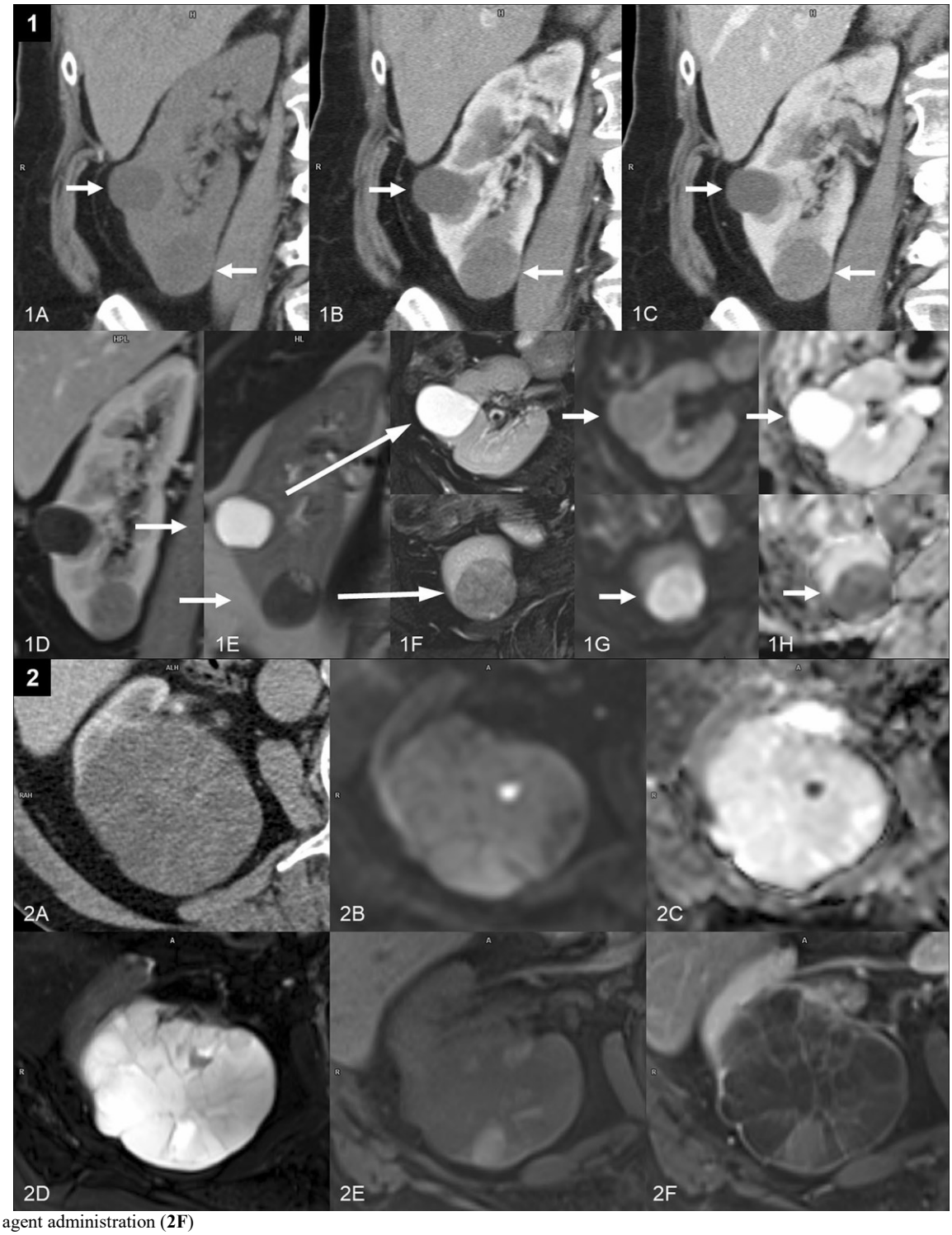
**Fig. 1** Statistical analysis. **a** ROC curve for MRI compared with CT in detecting malignant renal cystic lesions. **b** Comparison of CT and MRI examinations in detecting malignant renal cystic lesions. *Based on original CT findings, the data in this category were not adjusted according to the subsequent MRI examination. **The data in this category were adjusted according to the subsequent MRI examination

Bosniak classification system is also used in MRI imagining. In fact, MRI can better detect internal architectures of renal cystic lesions due to its higher contrast resolution than CT. However, MRI findings should be used with caution because of risk of overestimation of Bosniak categories [6].

In our study, there were two cases (4.3%) classified as Bosniak III category on MRI, which were histologically described as a simple renal cyst. In these two cases, MRI led to overtreatment of the patients. In 10 cases of Bosniak III category, lesions with benign or indolent behavior (MESTK, MCRNLMP, MA) were also found. All these tumors were treated surgically, which can be perceived as overtreatment, given that clinical follow-up should have been sufficient in these patients. It is worth noting that even histologic diagnoses may not always be easy and straightforward. For instance, MESTK can be misdiagnosed as other tubulocystic tumors, such as tubulocystic RCC or even fumarate hydratase-deficient RCC. The diagnosis of MCRNLMP can be established after careful consideration of grade and exclusion of any expansive nodules. MA can be very similar to Wilms tumor or less usual variants of PRCC.

Recent studies have shown that MRI may be more favorable and accurate than CT in evaluating renal cystic lesions. MRI has high contrast resolution, multiplanar capabilities, lack of ionizing radiation, depiction of additional septa and thickening of the wall and/or septa (Fig. 2), better characterization of enhancement (facilitated by subtraction imaging) [21–24]. MRI is also not associated with phenomenon of pseudoenhancement, which has been noted to occur more commonly with CT technology [25]. In this study, we demonstrated that MRI examination performed after initial CT imaging led to change in Bosniak classification in 31 cases (67.4%), with an upgrade rate of 58.7% (27 cases) and downgrade rate of 8.7% (4 cases). Ultimately, these reclassifications led to change in therapeutic management in
12/31 patients, including 8 patients who underwent surgery.

**Fig. 2** **1** The picture shows two cystic lesions in the same kidney— the upper arrow line shows renal cyst classified according to CT as Bosniak I (homogenous signal of water with free diffusion), the lower arrow shows the lesion originally described as cyst Bosniak IIF based on CT, after MRI examination Bosniak IIF lesion was reclassified as PRCC (different signal characteristics, non-homogenous structure, restricted diffusion). Noncontrast CT (**1A**), CT after iv. contrast administration in arterial (**1B**) and venous phase (**1C**). MR imaging in contrast-enhanced T1 fat suppressed (**1D**), T2 (**1E**), T2 fat suppressed (**1F**), DWI *b* factor = 800 s/mm$^2$ (1G), ADC (**1H**). **2** Complicated renal cyst: MRI better showed marked heterogeneity of the inner structure of the lesion that was suspected from tumor origin (histology confirmed multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential). Contrast-enhanced CT (**2A**) and MRI: DWI *b* factor = 800 s/mm$^2$ (**2B**), ADC (**2C**), T2 fat suppressed (**2D**), T1 fat suppressed imaging before (**2E**) and after intravenous contrast agent administration (**2F**)




Ferreira et al. reported similar findings in their cohort of 37 patients with change in Bosniak categories based on MRI results. The authors showed that therapeutic management changed in 7/15 of their patients with upgraded categories [17].

We believe that MRI can be helpful in diagnostically challenging cases of Bosniak IIF category. In our study, only one case was diagnosed as Bosniak IIF on MRI (compared with originally 12 Bosniak IIF cases on CT). This suggests that MRI examination may allow the radiologist classifying cystic lesions as Bosniak II or III rather than Bosniak IIF, which will directly impact clinical management. This may be owing to more accurate imaging of septa, better detection of contrast enhancement and more precise imaging of inner structure and content of the lesions. Further, we demonstrated a perfect agreement (100%) between all 10/10 cases which were classified as suspicious for PRCC on MRI and final histopathologic diagnosis of PRCC. Thus, this may suggest MRI as a good diagnostic modality in PRCC differential diagnosis.

Although an accurate radiologic assessment on preoperative imaging is demanded, it is well recognized that the utility of both CT and MRI highly depends on radiologists' experience which is associated with a wide interobserver variability [26]. In this study, an interrater reliability analysis was performed to determine consistency among radiologists interpreting a subset of 29 patients with CT and MRI images. The measure of agreement for the CT group was "fair" (*Kappa* = 0.269). On the other hand, the *Kappa* agreement value for the MRI group between the two radiologists was considered "moderate" (0.581). Overall, a preferred *Kappa* value (to be at least 0.6) was not achieved to claim a good level of agreement. This may further support the fact that CT imaging may be more limited in its subjective assessment of renal cystic lesions compared with MRI.

## Conclusion

MRI seems to be a better imaging method for evaluation of complex renal cystic lesions. Our findings showed a superior sensitivity of MRI in detecting malignant lesions. MRI can potentially reduce the use of Bosniak IIF category, which has a direct impact on therapeutic management. We suggest MRI to be considered as the next step in diagnostic algorithm in cystic lesions classified as Bosniak IIF–III on CT. Despite clear advantages of MRI, the results have to be evaluated with caution with regard to the possibility of Bosniak category overestimation, which can eventually lead to overtreatment of the patient.

**Acknowledgements** This work was supported by MH CZ – DRO, the Charles University Research Fund (project number Q39), by the National Sustainability Program I (NPU I) Nr. LO1503 provided by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic.

**Authors' contribution** TP, project development, Manuscript writing, Data collection or management, Data analysis; KP, Manuscript writing/editing; RT and RA, Data analysis, Manuscript editing; TB, Data analysis; IT, KP and PC, Data collection or management; TK, Data collection or management, Manuscript editing; OH and MH, Manuscript editing.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Retrospective study** For this type of study formal consent is not required.

## References

1. McGuire BB, Fitzpatrick JM (2010) The diagnosis and management of complex renal cysts. Curr Opin Urol 20:349–354
2. Pitra T, Procházková K, Trávníček I et al. (2016) Cystické tumory ledvin. In. Klinická urológia, 79
3. Bosniak MA (1997) Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. AJR Am J Roentgenol 169:819–821
4. Bosniak MA (1997) The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol 157:1852–1853
5. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK (2000) Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. AJR Am J Roentgenol 175:339–342
6. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA (2004) Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. Radiology 231:365–371
7. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al (2016) The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol 70:93–105

8. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z (2006) 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. Eur Urol 49:798–805
9. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G et al (2007) Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. Radiology 243:158–165
10. Bosniak MA (1986) The current radiological approach to renal cysts. Radiology 158:1–10
11. Bosniak MA (1993) Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. Urol Clin North Am 20:217–230
12. Israel GM, Bosniak MA (2003) Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF). AJR Am J Roentgenol 181:627–633
13. Israel GM, Bosniak MA (2005) An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology 66:484–488
14. Israel GM, Bosniak MA (2003) Calcification in cystic renal masses: is it important in diagnosis? Radiology 226:47–52
15. Smith AD, Remer EM, Cox KL et al (2012) Bosniak category IIF and III cystic renal lesions: outcomes and associations. Radiology 262:152–160
16. Weibl P, Hora M, Kollarik B et al (2015) Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. World J Urol 33:295–300
17. Ferreira AM, Reis RB, Kajiwara PP et al (2016) MRI evaluation of complex renal cysts using the Bosniak classification: a comparison to CT. Abdom Radiol 41:2011–2019
18. Hartman DS, Choyke PL, Hartman MS (2004) From the RSNA refresher courses: a practical approach to the cystic renal mass. Radiographics 24(Suppl 1):S101–115
19. Hora M, Hes O, Michal M et al (2005) Extensively cystic renal neoplasms in adults (Bosniak classification II or III)–possible "common" histological diagnoses: multilocular cystic renal cell carcinoma, cystic nephroma, and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Int Urol Nephrol 37:743–750
20. Weibl P, Hora M, Kollarik B et al (2017) A practical guide and decision-making protocol forthe management of complex renal cystic masses. Arab J Urol 15:115–122
21. Nikken JJ, Krestin GP (2007) MRI of the kidney-state of the art. Eur Radiol 17:2780–2793
22. Lei Y, Wang H, Li HF et al (2015) Diagnostic significance of diffusion-weighted MRI in renal cancer. Biomed Res Int 2015:172165
23. Gilet AG, Kang SK, Kim D, Chandarana H (2012) Advanced renal mass imaging: diffusion and perfusion MRI. Curr Urol Rep
13:93–98
24. Balyemez F, Aslan A, Inan I et al (2017) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cystic renal masses. Can Urol Assoc J 11:E8–E14
25. Maki DD, Birnbaum BA, Chakraborty DP et al (1999) Renal cyst pseudoenhancement: beam-hardening effects on CT numbers. Radiology 213:468–472
26. Weibl P, Klatte T, Kollarik B et al (2011) Interpersonal variability and present diagnostic dilemmas in Bosniak classification system. Scand J Urol Nephrol 45:239–244

# CYSTICKÉ TUMORY LEDVIN

## CYSTIC TUMORS OF THE KIDNEY

Tomáš Pitra[1], Kristýna Pivovarčíková[2], Ivan Trávníček[1], Kristýna Procházková[1], Ondřej Hes[2], Hynek Mírka[3], Radek Tupý[3], Milan Hora[1]

[1]Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

[2]Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

[3]Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

Došlo: 7. 6. 2016
Přijato: 5. 8. 2016

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Tomáš Pitra
Urologická klinika LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
email: pitrat@fnplzen.cz

**Střet zájmů:** žádný

**Prohlášení o podpoře:**

Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Karlovy univerzity (projekt P36) a MZ ČR RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPl, 00669806).

**SOUHRN**

Pitra T, Pivovarčíková K, Trávníček I, Procházková K, Hes O, Mírka H, Tupý R, Hora M. Cystické tumory ledvin.

Hlavní stanovisko práce: Přehledový článek zabývající se klinickou manifestací, diagnostikou a léčebným managementem cystických nádorů ledvin. Přehled literatury.

Úvod: Cystické nádory ledvin představují jen relativně malé procento z celkového počtu nádorů ledvin (dle našeho souboru pacientů 8% (osobní sdělení, Tomáš Pitra, Plzeň)). Tyto tumory zahrnují jak léze benigní, tak maligní, obecně však cystické renální tumory mají lepší prognózu než nádory solidní. Přehled renálních cystických lézí: mezi typické zástupce těchto lézí patří - multilokulární cystická renální neoplazie nízkého maligního potenciálu, smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny (SESTL) a tubulocystický renální karcinom (TCRK). Dále pak lze do skupiny cystických renálních tumorů zahrnout i sekundárně cysticky změněné, původně solidní tumory ledvin, zejména světlobuněčný renální karcinom (SRK) a papilární renální karcinom (PRK), typ 1.

Využívané zobrazovací metody: klasifikace a následný terapeutický management cystických lézí vychází z klasifikace dle Bosniaka, mající základ v CT zobrazení. K upřesnění diagnostiky je dále hojně využíváno i jiných zobrazovacích metod, jako je magnetická rezonance (MR), ultrasonografie s použitím kontrastní látky (CEUS), na které je též možno aplikovat Bosniakovu klasifikaci. Management: léčebný management cystických lézí je závislý na jejich zařazení v klasifikačním sys-

tému dle Bosniaka, kdy jednotky Bosniak I a II jsou považovány za léze benigní, nevyžadující žádná další léčebná opatření. Jednotky Bosniak III a IV jsou jednotky suspektní či jasně maligní, určené k chirurgickému řešení. U kategorie Bosniak III je riziko agresivního nádoru minimální, proto se doporučuje ledvinu šetřící výkon. Jednotka Bosniak IIF je hojně diskutovaná ve smyslu, zda tyto léze pouze dispenzarizovat, či zvolit aktivní přístup s chirurgickou intervencí. Současná doporučení se pak přiklánějí spíše k pečlivému sledování těchto lézí.

V -

**KLÍČOVÁ SLOVA**

Bosniakova klasifikace, cystické nádory ledvin, diagnostika, management.

**SUMMARY**

Pitra T, Pivovarčíková K, Trávníček I, Procházková K, Hes O, Mírka H, Tupý R, Hora M. Cystic tumors of the kidney.

Major statement: Review dealing with clinical manifestation, diagnostic process and management of cystic tumors of the kidney. Review of literature.

Introduction: A relatively small part of tumors of kidney is manifested as cystic tumors – 8% – based on our cohort of patients. Both benign and malignant lesions are included in this group. Such lesions have generally better prognosis than so-called solid tumors. Overview of cystic renal lesions: Typical representatives of tumors included in the cystic group are - multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential, mixed epithelial and stromal tumor of kidney (MESTK), and tubulocystic renal cell carcinoma. Secondary cystic changes can be seen mostly in clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma type 1. Imaging: The classification and following management of these lesions is based on Bosniak classification of cystic renal masses. Magnetic resonance imaging (MRI) and contrast enhanced ultrasound (CEUS) are other modalities, which can be used to refine the diagnosis/differential diagnosis. Results of both these methods can be classified using Bosniak classification system. Management: Management of cystic lesion depends on classification. Bosniak I and II type cysts are lesions, that are considered to be benign and no follow-up is needed. Bosniak III and IV type cysts are the surgical lesions. In the Bosniak III category the risk of aggressive tumor is minimal, so nephron sparing surgery is recommended. Bosniak IIF is frequently discussed. There are no straightforward guidelines with regard to the appropriate management of this group. Follow-up is the most frequent recommendation.

**KEY WORDS**

Bosniak classification, cystic tumors of kidney, diagnostic, management.

**ÚVOD**

Cystické tumory ledvin představují heterogenní skupinu renálních neoplazií, zaujímající jen relativně malé procento z celkového počtu nádorů ledvin (dle našeho souboru pacientů 8 % (osobní sdělení, Tomáš Pitra, Plzeň)). Tyto tumory zahrnují jak benigní, tak maligní jednotky a mezi typické představitele této skupiny tumorů patří multilokulární cystická neoplazie nízkého maligního potenciálu, skupina vzácných smíšených epiteliálních a stromálních tumorů ledvin (SESTL) a velmi vzácně se vyskytující tubulocystický renální karcinom (TCRK). Dále pak lze do skupiny cystických renálních tumorů zahrnout i sekundárně cysticky změněné, původně solidní tumory ledvin, zejména světlobuněčný renální karcinom (SRK) a papilární renální karcinom (PRK), typ 1.

Ke klasifikaci cystických lézí ledvin je využívána Bosniakova klasifikace, která vychází ze zobrazení cystických lézí na CT a s menšími úpravami se v klinické praxi využívá již tři desetiletí.

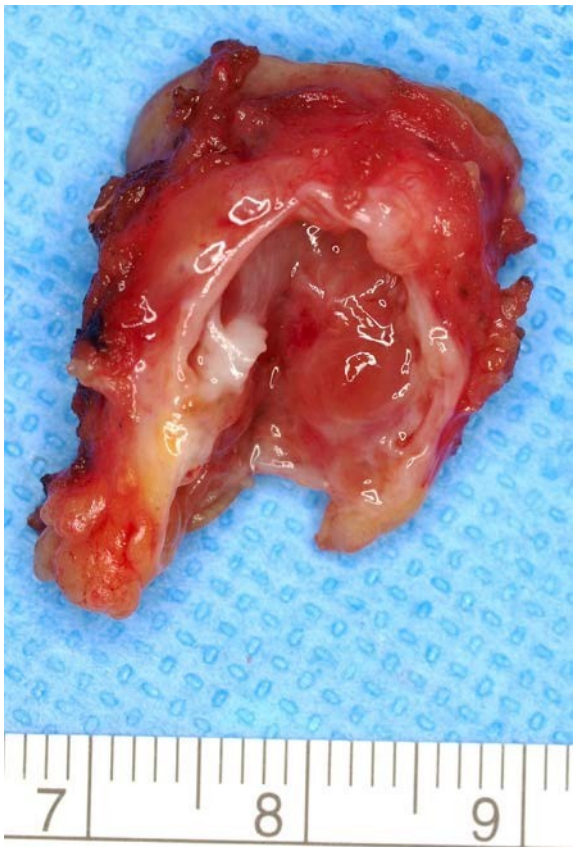
**PŘEHLEDRENÁLNÍCH CYSTICKÝCH LÉZÍ**

**Světlobuněčný renálníkarcinom**

SRK představuje maligní renální neoplazii, u níž přítomnost cystických změn není ničím neobvyklým. Cysticky změněný SRK (obrázek 1) je definován jako tumor s cystickou komponentou přesahující více jak 75% celkového objemu léze. U SRK s cystickými změnami je udáváno příznivější biologické chování a celkově lepší prognóza, než u jednotek bez cystických změn (1).

**Obr. 1.** *Světlobuněčný renální karcinom – multicys- ticky změněný*

**Fig. 1.** *Clear cell renal cell carcinoma – multicystically changed*



**Obr. 2.** *Multilokulární cystická renální neoplazie nízkého maligního potenciálu*

**Fig. 2.** *Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential*

**Multilokulární cystická neoplazie nízkého maligního potenciálu**

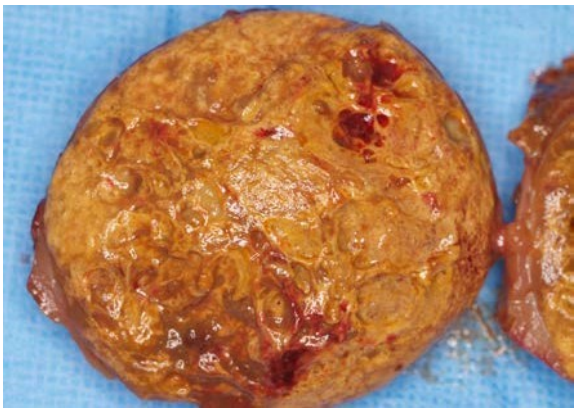
U této léze je patology opakovaně měněn název a zařazení ve spektru nádorů ledvin. V předcházející WHO klasifikaci z roku 2004 se nazývala multilokulární světlobuněčný renální karcinom a byla vedena jako samostatná jednotka s maligním potenciálem odděleně od SRK (2). Nová WHO klasifikace doznala jen mírné modifikace se změnou názvu a nadále zůstává tento tumor samostatnou nádorovou jednotkou (3). Podstatnou změnou je, že tato jednotka byla patology zařazena mezi jednotky benigní. Jedná se o cystickou lézi, skládající se výhradně z cystických dutin různých velikostí, vzájemně oddělených tenkými septy (obrázek 2), histologicky vystlaných epiteliálními buňkami se světlou cytoplazmou. Tyto cystické dutiny obsahují čirou, serózní či gelatinózní tekutinu, jen zřídka tvoří výplň hemoragický obsah. Tato léze postihuje nejčastěji dospělé středního věku a až v 90% těchto případů se jedná o zcela náhodný nález. Prognóza těchto tumorů je dobrá, dosud nebyly popsány případy rekurence či vzdálených metastáz (4, 5, 6). Otázkou však nadále zůstává, jestli tato léze neléčená má potenciál se vyvinout v klasický SRK s definitivním maligním potenciálem.

**Papilární renální karcinom**

PRK typ 1 (obrázek 3a) je druhý nejčastěji se vyskytující typ renálního karcinomu, s podílem výskytu až u 18,5% všech případů maligních tumorů ledvin (7). Po histologické stránce Delahunt a Eble rozdělili PRK na dva typy (8). Značná část PRK má však histologicky smíšený či odlišný vzhled a nemůže být tedy zařazena ani do jednoho z těchto subtypů. PRK typ 1 mívá při zobrazovacích vyšetřeních jisté charakteristické morfologické znaky. Na ultrasonografii se může jevit jako patologicky změněná cysta s hyperdenzním obsahem, při CT či MR vyšetření je přítomna kulovitá léze, vykazující pouze minimální postkontrastní sycení, která je nejčastěji klasifikována jako Bosniak IIF či Bosniak III (9). Makroskopicky je PRK typ 1 na řezu žluté či hnědé barvy (obrázek 3b), u tumorů velkých rozměrů bývají přítomny cystické změny. Dále je u těchto tumorů relativně běžný i výskyt hemoragií či nekróz (10, 11). Prognosticky je PRK typ 1 nádorová jednotka s lepší prognózou

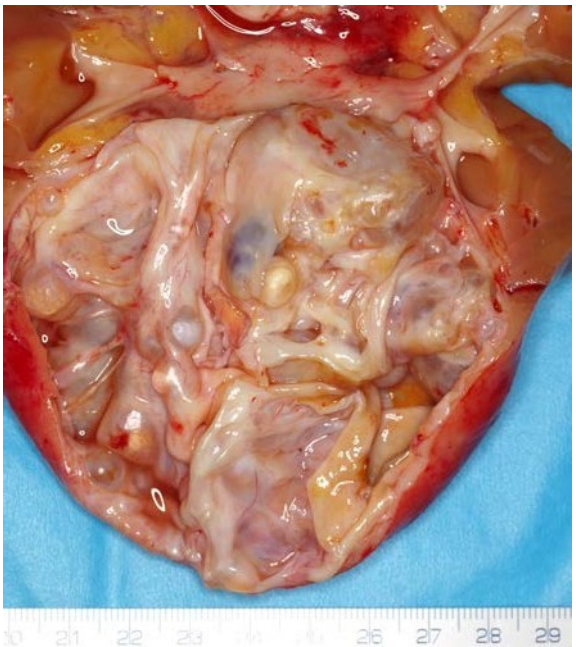
**Obr. 3a.** *Papilární renální karcinom, typ 1*

**Fig.3a.** *Papillaryrenalcellcarcinoma–type1*



**Obr. 3b.** *Papilární renální karcinom, typ 1*

**Fig.3b.** *Papillaryrenalcellcarcinoma–type1*



**Obr.4.** *Smíšený epiteliální a stromální tumor ledviny*

**Fig. 4.** *Mixed epithelial and stromal tumour*

než SRK, pětileté přežívání u chirurgicky léčených pacientů je 91% (12). PRK typ 2 je pak všeobecně považován za jednotku s horší prognózou než PRK typ 1 (13).

**Tubulocystický renální karcinom (TCRK)**

TCRK je vzácný tumor mající cystickou strukturu, s predominancí výskytu u mužů (14), představu- jící méně než 1 % renálních karcinomů (15, 16). Většina těchto nádorů se vyskytuje jako solitární, dobře ohraničená multicystická léze, skládající se z vícečetných malých až středně velkých cyst. Na řezu jsou nádory bílé barvy s houbovitou struk- turou (17).

**Skupina smíšených epiteliálních a stromálních nádorů ledviny (MESTK family)**

Takto označená skupina nádorových lézí zahrnuje vzácné jednotky, jako je smíšený epiteliální a stro- mální tumor ledviny (SESTL) (obrázek 4), a cystický nefrom (CN) dospělého věku. Typicky se tyto ná- dorové jednotky vyskytují u perimenopauzálních žen, často taktéž u pacientů s anamnestickými údaji o užívání estrogenové suplementace (muži s karcinomem prostaty léčení v minulosti akceptovanými estrogeny) či antikoncepce. Poměr výskytu ženy:muži je 8:1 (18). Až 70 % těchto tumorů při zobrazovacích vyšetřeních obsahuje solidní, po podání kontrastní látky, sytící se komponentu (19), tedy dle Bosniakovy klasifikace kategorie minimálně Bosniak III.

SESTL je relativně recentně popsaná nádorová jednotka, která v sobě snoubí solidní a cystickou složku. Histologicky je solidní složka reprezentována stromatem, někdy až nápadně připomínajícím stroma ovariální, složka cystická představuje cystické dutiny či glandulární struktury s epiteliální výstelkou. Prvně byl termín smíšený epiteliální a stromální tumor ledvin použit Michalem a Syrůčkem v roce 1998 (20). Typickým znakem SESTL při vyšetřování pomocí zobrazovacích metod je centrálně uložená multilokulární léze s možností herniace směrem do renální pánvičky. Výsledky zobrazovacích vyšetření však nejsou pro tyto tumory specifické a SESTL tedy zatím nemůže být na základě zobrazovacích

vyšetření spolehlivě odlišen od jiných cystických renálních lézí (19, 21, 22).

Recentně publikovaná práce o výskytu mutace genu *DICER1* u SESTL a CN dospělého věku ukazuje, že SESTL a CN dospělého věku jsou nejspíše společnou nádorovou jednotkou (dva konce v morfologickém spektru jedné entity (18, 23)), která však nesouvisí s cystickým nefromem dětského věku, a to jak na morfologické, tak i na molekulární úrovni. Termín cystický nefrom by tedy měl být používán pouze pro případy dětského věku (24).

**Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu (hereditary leiomyomatosis RCC Syndrome – associated RCC – HLRCC)**

Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu je autosomálně dominantní familiárně se vyskytující syndrom, pro nějž je typická tvorba leiomyomů na kůži a v děloze společně se vznikem renálních tumorů, konkrétně PRK (typ 2). Tumory bývají solitární a unilaterální, mohou být cystické, či solidní, v převážné většině se však jedná o tumory cystické se solidní, sytící se komponentou. Prognóza těchto tumorů je špatná, s časnou diseminací (3).

## PŘEHLED UŽÍVANÝCH DIAGNOSTICKÝCH METOD

### Zobrazení cystických lézí pomocí USG

Ultrazvukové vyšetření je využíváno jako běžná metoda při iniciálním vyšetření fokálních lézí ledvin. V praxi je na poli cystických renálních lézí běžně užíváno k rozlišení prostých a komplexních cyst, neumožňuje však provést klasifikaci dle Bosniaka, jelikož neposuzuje kontrastní sycení a také není vhodná pro staging onemocnění.

Další diagnostickou alternativou je ultrasonografie s podáním kontrastní látky (Contrast-enhanced ultrasonography, CEUS). Kontrastní látkou je zde suspenze obsahující mikrobubliny fluoridu sírového, stabilizované fosfolipidovou membránou, které umožňují zobrazení zvýšení echogentity v reálném čase po jejich podání. Pomocí CEUS je možné detekovat sycení sept, nebo solidní složky nádoru. Dle údajů dostupných v literatuře je CEUS stejně výtěžný v detekování jemných sytících se sept a cévního zásobení v komplexních cystách jako CT (25, 26, 27). Nevýhodou tohoto vyšetření je nemožnost komplexního stagingu – např. nižší spolehlivost při zobrazení uzlin a obtížnější hodnocení invaze do okolí. Tato metoda je také více závislá na zkušenostech vyšetřujícího lékaře a je méně dostupná než CT. Nevýhodou je i horší interpretovatelnost pro další lékaře po skončení vyšetření. Její výhody jsou nižší cena než CT a rovněž nižší zátěž pacienta (absence radiace, kontrastní látka není nefrotropní – lze ji využít u osob s renálním selháním).

### Zobrazení cystických lézí pomocí CT

Cystické léze ledvin jsou hodnoceny za pomoci klasifikace dle Bosniaka, která byla poprvé představena v roce 1986 (28). Tato klasifikace pracuje s CT nálezem, podle kterého jsou cystické léze děleny do pěti kategorií – Bosniak I, II, IIF, III a IV. Úplně původní klasifikace pracovala pouze se čtyřmi kategoriemi, v roce 1993 však k těmto byla přidána kategorie IIF (tabulka 1).

Kategorie Bosniak I je označována jako prostá cysta. Při CT vyšetření mají tyto cysty denzitu vody (0–20 HU), velmi tenkou stěnu, neobsahují kalcifikace či septa a nevykazují sycení po podání kontrastní látky. Tyto cystické léze jsou benigní a nevyžadují žádná další léčebná opatření.

Jako kategorie Bosniak II jsou označovány tzv. minimálně komplikované cysty. Obsah těchto cyst může mít zvýšenou denzitu. Tyto léze nevykazují rovněž sycení po aplikaci kontrastní látky. Takto označované léze mohou obsahovat jemné kalcifikace (tyto mohou být přítomny jak ve stěně cysty, tak v septech), či mohou obsahovat několik vlasově tenkých sept, která nejsou širší než 1 mm. Cysty kategorie Bosniak II jsou považovány za benigní a taktéž nevyžadují další léčebná opatření.

Do kategorie Bosniak IIF (obrázek 5) jsou zařazovány cysty, kdy pro stanovení jejich biologického potenciálu je vyžadováno jejich důsledné a dlouhodobé sledování za pomoci zobrazovacích metod. Tyto cysty stojí na pomezí skupin Bosniak II

**Tab. 1.** *Bosniakova klasifikace cystických lézí ledvin*

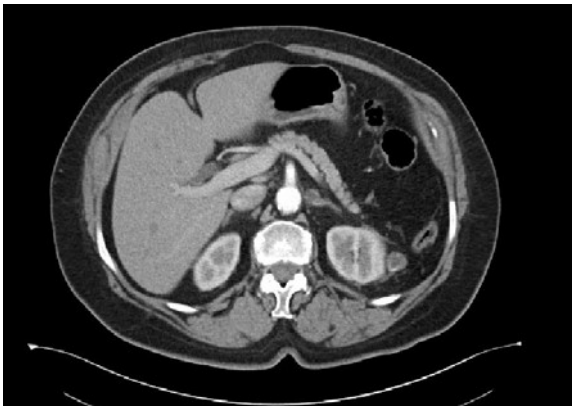
**Table 1.** *Bosniak classification of cystic renal masses*

| Bosniak | Charakteristika | Management |
|---|---|---|
| Kategorie I | Benigní, prostá cysta, tenká stěna bez sept či kalcifikací; denzita vody; postkontrastně se nesytící | Bez nutnosti léčby |
| Kategorie II | Benigní, mohou obsahovat několik tenkých sept s jemnými kalcifikacemi, bez postkontrastního sycení | Bez nutnosti léčby |
| Kategorie IIF | Cysty obsahující mnohočetná vlasově tenká septa; možná přítomnost zesílení stěny či septa; kalcifikace v septech mohou být nepravidelné, hrudkovité | Pravidelné sledování, při progresi ve velikosti, tloušťce sept – chirurgická revize |
| Kategorie III | Cystické léze s nepravidelnou ztluštělou stěnou či septy; přítomné postkontrastní sycení | Chirurgická revize |
| Kategorie IV | Maligní cystické léze, se solidní měkkotkáňovou postkontrastně se sytící složkou | Chirurgická revize |

a Bosniak III, jsou komplexnější než cysty Bosniak II, ale nikoliv dostatečně komplexní tak, aby nutně vedly k jasné chirurgické intervenci. Tyto cysty většinou obsahují větší množství tenkých sept, bez měřitelného sycení po podání kontrastní látky. Přítomny mohou být i kalcifikace, které jsou širší než u kategorie Bosniak II, nebo mohou být nodulární. Cysty Bosniak IIF mohou obsahovat zesílení ve stěně cysty nebo v septech. Dále se do této kategorie zařazují cysty s hyperdenzním obsahem větším než 3 cm uložené převážně intrarenálně. Cystické léze této kategorie jsou sledovány za pomoci CT nebo MR, z důvodu snahy o časné odhalení eventuálního zvýšení komplexity nálezu, které by mohlo indikovat přítomnost malignity a vyžadovat případnou chirurgickou intervenci.

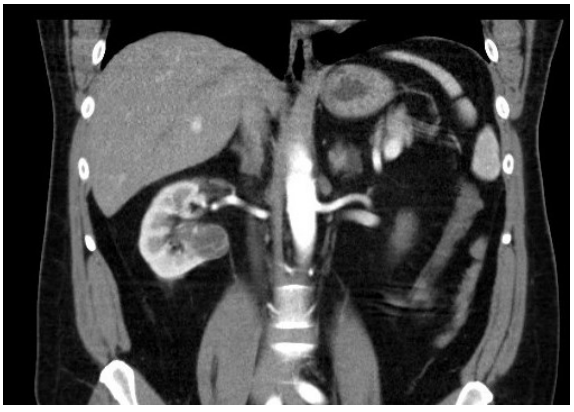
Kategorie Bosniak III (obrázek 6) pak zahrnuje cysty s tlustou, nepravidelnou stěnou a septy, přičemž stěna i septa mohou obsahovat nodulární kalcifikace. Septa jsou zde četnější než u kategorie Bosniak II a u těchto lézí dochází k sycení po podání kontrastní látky. V diferenciální diagnostice kategorie Bosniak III jsou kromě maligních neoplazií zahrnuty i léze benigního rázu, jako je CN, SESTL, benigní multilokulární cysta, hemoragická cysta a ledvinný absces. Vzhledem k výše popsané široké škále diferenciálních diagnóz někteří z autorů doporučují provedení diagnostické biopsie, avšak pro obvykle malý objem nádorových buněk uvnitř cystické léze může docházet k navýšení rizika falešně negativního výsledku biopsie. Cysty kategorie Bosniak III jsou tedy indikovány k chirurgické revizi.

V kategorii Bosniak IV (obrázek 7) jsou zahrnuty léze, mající charakteristiky kategorie Bosniak III, navíc však obsahující i sytící se měkkotkáňovou solidní komponentu. Jsou primárně považovány



**Obr. 5.** *CT zobrazení – Bosniak IIF*

**Fig. 5.** *CT imaging – Bosniak IIF*



**Obr. 6.** *CT zobrazení – Bosniak III*

**Fig. 6.** *CT imaging – Bosniak III*

**Obr. 7.** *MR zobrazení – Bosniak IV*

**Fig. 7.** *CT imaging – Bosniak IV*

za léze maligní, pokud není jasně prokázán opak, a jen malé procento těchto lézí má pak v důsledku benigní povahu (např. SESTL). Tyto nálezy jsou indikovány k chirurgické revizi (25, 28, 29, 30, 31).

CT vyšetření s podáním kontrastní látky zůstává standardem při vyhodnocování cystických lézí ledvin. S technickým pokrokem na poli CT vyšetření dochází i k detailnějšímu zobrazení jemných struktur, jako jsou např. tenká septa v libovolné rovině. Navzdory technickým pokrokům však stále zůstává vysoká variabilita konečného popisu, závislá na zkušenostech a dovednostech hodnotícího radiologa. CT vyšetření (stejně tak MR), na rozdíl od USG a CEUS, umožňuje provést staging onemocnění a zobrazení cévního zásobení, které je nezbytné pro operační řešení nálezu.

### Zobrazení cystických lézí pomocí MR

Ačkoli původní Bosniakova klasifikace byla navržena k užití při CT vyšetření, je možno tuto klasifikaci implementovat i na vyšetření pomocí MR. MR nálezy se velmi shodují jak s nálezy histopatologickými, tak i s nálezy na CT, a i proto je MR vhodnou vyšetřovací metodou v diagnostice cystických lézí ledvin. Výhodou MR oproti CT je možnost přesnějšího hodnocení charakteru tekutinové složky díky odlišné intenzitě signálu v tekutinách různého druhu, dále umožňuje detailnější zobrazení sept, tloušťky stěny cysty a heterogenity jejího obsahu, díky přesnějšímu posouzení přítomnosti kontrastního sycení (32, 33).

## CT VERSUS MR

Při srovnání výsledků zobrazovacích vyšetření CT a MR u cystických lézí ledvin můžeme říci, že při hodnocení počtu sept v lézi, má MR vyšší senzitivitu než CT (34). Detekce většího počtu sept pak může vést ke zvýšení kategorie léze dle Bosniaka. Nejdůležitějším z faktorů při hodnocení cystických lézí je přítomnost sycení po podání kontrastní látky. U MR vyšetření lze s využitím metody subtrakce přesněji posoudit i velmi mírné kontrastní sycení léze, které je na CT vyšetření obtížně odlišitelné od fenoménu pseudosycení. Nevýhodou MR je nemožnost posouzení přítomností kalcifikací v lézi, na rozdíl od CT. Naproti tomu jasnou výhodou MR je vysoký tkáňový kontrast, možnost zobrazení tkání na základě více různých charakteristik (T1 nebo T2 vážené zobrazení s možností potlačení signálu vody či tuku), velkým přínosem je difuzně vážené zobrazení. Mezi výhody MR se řadí také absence radiační zátěže. CT vyšetření by však mělo zůstat zlatým standardem při hodnocení cystických lézí ledvin. MR umožňuje zpřesnění diagnostiky u lézí, u kterých není jasně daná kategorie dle Bosniaka po CT vyšetření.

### Biopsie cystických lézí ledvin

I přes technický vývoj a poměrně vysokou diagnostickou přesnost biopsií solidních renálních lézí, zůstává indikace biopsie cystického ložiska ledvin stále kontroverzním tématem. Samotná heterogenní povaha cystických lézí stále ponechává možnost chybného odběru a falešně negativní biopsie - menší množství tkáně v cystické lézi může vést často k nediagnostické biopsii (35). Dalším názorem proti biopsiím cystických lézí ledvin je i možnost rozsevu nádorových buněk při eventuální ruptuře léze během biopsie. Perkutánní biopsie může být indikována u kategorie Bosniak IV, kde je jasně přítomné ložisko solidní tkáně, na které je možno biopsii cílit (36).

## MANAGEMENT CYSTICKÝCH LÉZÍ LEDVIN

Řešení renálních cystických lézí se opírá o rozdělení dle Bosniaka.

Cysty kategorie Bosniak I a II jsou zcela benigní léze, které za normálních okolností nevyžadují další sledování. Výjimky nastávají v případech, kdy jsou tyto léze větších rozměrů, symptomatické či výrazněji utlačují parenchym ledviny. V těchto případech mohou způsobovat obtíže charakteru například tlakových lumbalgií a poté připadá v úvahu řešení těchto nálezů. Možností je historicky několik – sklerotizace cysty pod ultrazvukovou či CT kontrolou s použitím sklerotizační látky – např. alkoholu. Dalšími možnosti jsou laparoskopická fenestrace cysty, ablace cysty či její marsupializace (37).

Kategorie Bosniak IIF jsou nálezy určené ke sledování. V současné době však neexistuje přesně stanovený postup, jak dlouho, intenzivně a jakými modalitami sledovat tyto jednotky. V rámci sledování je vhodné doplnit MR vyšetření, které může vést k upřesnění kategorie - MR má vyšší kontrastní rozlišení než CT, což může potenciálně vést k převedení léze do kategorie vyšší či nižší (upgrading či downgrading léze). CT vyšetření by však i v těchto případech mělo zůstat standardem.

Léze klasifikované v rámci kategorie Bosniak III by měly být považovány za lézi nádorovou a jako takové jsou indikovány k operačnímu řešení. Dle současných doporučení spočívá řešení těchto lézí v konzervativních, ledvinu šetřících výkonech (nephron sparing surgery).

Kategorie Bosniak IV je považována již za jasně maligní nález (alespoň do té doby, dokud není diagnostikováno jinak) a stejně jako Bosniak III je indikována k chirurgické intervenci (9, 35, 38).

## ZÁVĚR

Cystické nádory ledvin tvoří zhruba 8% tumorů ledvin. V diagnostice a řešení těchto lézí je stěžejním vyšetřením standardně využívané CT a případy s nezcela jasnými výsledky je pak vhodné korelovat s vyšetřením MR. Cysty kategorie Bosniak I a II nevyžadují řešení, pokud nejsou symptomatické. Hlavní otázkou při řešení cystických lézí i nadále zůstává kategorie Bosniak IIF. Dle současných zkušeností se jeví jako nejvhodnější postup dispenzarizace těchto nálezů, s doplněním alespoň jednoho vyšetření MR v počátečním období dispenzarizace, k posouzení eventuální progrese nálezu a jeho přehodnocení na kategorii vyšší (upgrading), vedoucí v těchto případech k následné chirurgické intervenci. Kategorie Bosniak III a IV jsou nálezy určené k operačnímu řešení. Dle současných doporučení, a pokud je to technicky možné, tak s provedením konzervativních, ledvinu šetřících výkonů (nephron sparing surgery).

## LITERATURA

1. Park HS, Lee K, Moon KC. Determination of the cutoff value of the proportion of cystic change for prognostic stratification of clear cell renal cell carcinoma. J Urol. 2011; 186(2): 423—429.
2. Eble JN, Guido S, Epstein JI, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Geneticsof Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARCPress; 2004.
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016.
4. Gong K, Zhang N, He Z, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical man- agement for 31 cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2008; 134(4): 433—437.
5. Kuroda N, Ohe C, Mikami S, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2012; 27(8): 969—974.
6. You D, Shim M, Jeong IG, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: clinicopathological features and preoperative prediction using multiphase computed tomography. BJU Int. 2011; 108(9): 1444—1449.
7. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26(3): 281—291.

8. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. Mod Pathol. 1997; 10(6): 537–544.
9. Weibl P, Hora M, Kollarik B, Shariat SF, Klatte T. Management, pathology and outcomes of Bosniak category IIF and III cystic renal lesions. World J Urol. 2015; 33(3): 295–300.
10. Kosaka T, Mikami S, Miyajima A, et al. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics in 40 patients. Clin Exp Nephrol. 2008; 12(3): 195–199.
11. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of papillary renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2003; 18(2): 487–494.
12. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol. 2015; 67(5): 913–924.
13. Alomari AK, Nettey OS, Singh D, Kluger H, Adeniran AJ. Clinicopathological and immunohistoche- mical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. Hum Pathol. 2015; 46(10): 1418–1426.
14. Hora M, Urge T, Eret V, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. World J Urol. 2011; 29(3): 349–354.
15. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistoche- mical, and ultrastructural study. Virchows Arch. 2013; 462(5): 575–581.
16. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic ana- lysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2009; 33(3): 384–392.
17. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. Virchows Arch. 2007; 451(5): 905–909.
18. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? Eur Urol. 2008; 54(6): 1237–1246.
19. Lane BR, Campbell SC, Remer EM, et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: clinical, radiographic, and pathologic characteristics. Urology. 2008; 71(6): 1142–1148.
20. Michal M, Syrucek M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Pathol Res Pract. 1998; 194(6): 445–448.
21. Michal M, Hes O, Bisceglia M, et al. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney. A report of 22 cases. Virchows Arch. 2004; 445(4): 359–367.
22. Sahni VA, Mortele KJ, Glickman J, Silverman SG. Mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: imaging features. BJU Int. 2010; 105(7): 932–939.
23. Hora M, Michal M, Hes O. Letter to the editor: Rodolfo Montironi, Roberta Mazzuccelli, Antonio Lopez--Beltran, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? Eur Urol. 2009; 56(1): e3.
24. Vanecek T, Pivovarcikova K, Pitra T, et al. Mixed Epithelial and Stromal Tumor of the Kidney: Mutation Analysis of the DICER 1 Gene in 29 Cases. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015.
25. Graumann O, Osther SS, Karstoft J, Hørlyck A, Osther PJ. Bosniak classification system: a prospecti- ve comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses. Acta Radiol. 2015.
26. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast--enhanced US. Radiology. 2007; 243(1): 158–165.
27. Foukal J. Srovnání kontrastní ultrasonografie a CT v klasifikaci cystických lézí ledvin. In: Mechl M, editor. Česká radiologie: Grada; 2014. p. s. 30–39.
28. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology. 1986; 158(1): 1–10.
29. Han HH, Choi KH, Oh YT, Yang SC, Han WK. Differential diagnosis of complex renal cysts based on lesion size along with the Bosniak renal cyst classification. Yonsei Med J. 2012; 53(4): 729–733.

30. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology. 2005; 66(3): 484—488.
31. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int. 2005; 95(7): 939—942.
32. Israel GM, Bosniak MA. MR imaging of cystic renal masses. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2004; 12(3): 403—412, v.
33. Wood CG, Stromberg LJ, Harmath CB, et al. CT and MR imaging for evaluation of cystic renal lesions and diseases. Radiographics. 2015; 35(1): 125—141.
34. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. Radiology. 2004; 231(2): 365—371.
35. Ellimoottil C, Greco KA, Hart S, et al. New modalities for evaluation and surveillance of complex renal cysts. J Urol. 2014; 192(6): 1604—1611.
36. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. Eur Urol. 2016; 69(4): 660—673.
37. Wein AJ, Kavoussi LR, et al. Campbell-Walsh Urology — 10. ed., Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2012; 1492—1494.
38. Weibl P, Klatte T, Waldert M, Remzi M. Complex renal cystic masses: current standards and controversies. Int Urol Nephrol. 2012; 44(1): 13—18.