

Морфологическая характеристика и иммунофенотип светлоклеточных почечно-клеточных карцином

Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Г.А. Демяшкин, Р.Г. Нугуманов

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Введение. В общей структуре онкологической патологии почечно-клеточная карцинома занимает 10-е место среди всех злокачественных новообразований. Несмотря на то, что стандартом лечения почечно-клеточных карцином является хирургическое удаление опухоли, до сих пор не решены некоторые вопросы по лечебной тактике, которые напрямую связаны с прогнозом заболевания. Исходя из этого, на сегодняшний день большой клинический интерес представляет изучение зависимости поведения опухоли от ее гистологического варианта. Гетерогенность группы почечно-клеточных карцином со светлой цитоплазмой создает определенные сложности в дифференциальной диагностике и корректной морфологической верификации этих новообразований. Цель исследования – изучить морфологические и иммунофенотипические особенности редких вариантов почечно-клеточной карциномы со светлой цитоплазмой.

Материалы и методы. Исследование выполнено на операционном материале, полученном от 264 пациентов с опухолью почки. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному протоколу с использованием широкой панели антител.

Результаты. На основании морфологического анализа и иммуногистохимического исследования опухоли были распределены на четыре группы: кистозные опухоли почки с низкой ядерной градацией (n=65; 25%); опухоли почки солидного и/или тубуло-папиллярного строения с низкой ядерной градацией (n=98; 37%); опухоли почки с высокой ядерной градацией (n=94; 36%); полифазные почечно-клеточные карциномы (n=7; 2,7%).

Выводы. Полученные результаты позволяют утверждать, что среди морфологических форм светлоклеточной почечно-клеточной карциномы существует прямая связь между степенью ядерной градации и гистологической картиной опухоли.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, атипичная киста почки, иммуногистохимия.

Для корреспонденции: Юсиф Исламович Османов. E-mail: osmanovyouseef@yandex.ru

Для цитирования: Османов Ю.И., Коган Е.А., Демяшкин Г.А., Нугуманов Р.Г. Морфологическая характеристика и иммунофенотип светлоклеточных почечно-клеточных карцином. Клини. эксп. морфология. 2020;9(2):40–51. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.40-51

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.02.2020. Получена после рецензирования 11.03.2020. Принята в печать 14.05.2020.

Morphological characteristics and immunophenotype of clear cell renal cell carcinomas

Y.I. Osmanov, E.A. Kogan, G.A. Demyashkin, R.G. Nugumanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Introduction. In the general structure of oncological pathology, renal cell carcinoma takes the 10th place among all malignant neoplasms. Despite the fact that surgical removal of the tumor is the standard treatment for renal cell carcinomas, some issues regarding therapeutic tactics that are directly related to the prognosis of the disease have not yet been resolved. Based on this, a large clinical interest today is the study of the dependence of tumor behavior on its histological variant. The heterogeneity of the group of renal cell carcinomas with bright cytoplasm creates certain difficulties in the differential diagnosis and correct morphological verification of these tumors. The aim was to study of the morphological and immunophenotypic features of rare variants of the renal cell carcinoma with clear cytoplasm.

Materials and methods. Surgical specimens from 264 patients diagnosed with renal neoplasms were investigated. Paraffin sections were immunohistochemically examined using the standard protocol with a wide panel of antibodies.

Results. Based on the morphological analysis and immunohistochemical assay, the tumors were divided into 4 groups as follows: renal cystic tumors with low nuclear grading (n=65; 25%); tumors of a kidney of a solid and/or tubulo-papillary structure with low nuclear grading (n=98; 37%); renal tumors with high nuclear grading (n=94; 36%); and polyphase renal cell carcinomas (n=7; 2.7%).

Conclusion. The results obtained suggest that there is a direct link between the degree of nuclear grading and the histological pattern of the tumor among the morphological forms of clear cell renal cell carcinoma.

Keywords: renal cell carcinoma, atypical renal cyst, immunohistochemistry.

Corresponding author: Yoseef I. Osmanov. Email: osmanovyouseef@yandex.ru

For citation: Osmanov Y.I., Kogan E.A., Demyashkin G.A., Nugumanov R.G. Morphological characteristics and immunophenotype of clear cell renal cell carcinomas. Clin. exp. morphology. 2020;9(2):40–51 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.2.40-51

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 05.02.2020. **Received in revised form** 11.03.2020. **Accepted** 14.05.2020.

В общей структуре онкологической патологии почечно-клеточная карцинома (ПКК) занимает 10-е место среди всех злокачественных новообразований. Рост заболеваемости наблюдается с возраста 35–40 лет и достигает максимума к 65–70 годам. Мужчины страдают данной патологией в 2 раза чаще, чем женщины. Несмотря на то, что стандартом лечения почечно-клеточной карциномы является хирургическое удаление опухоли, до сих пор не решены некоторые вопросы по лечебной тактике, которые напрямую связаны с ее прогнозом. Исходя из этого, на сегодняшний день большой клинический интерес представляет изучение зависимости поведения опухоли от ее гистологического варианта [1–3]. Оценку прогностической значимости также усложняет высокая гетерогенность группы почечно-клеточных карцином со светлой цитоплазмой. Из-за этого возникают определенные сложности в дифференциальной диагностике и корректной морфологической верификации этих новообразований [4–6].

Целью настоящего исследования стало изучение морфологических и иммунофенотипических особенностей редких вариантов почечно-клеточных карцином со светлой цитоплазмой.

Материалы и методы

Клинические данные. Объектом исследования послужил архивный биопсийный материал от 264 больных (138 мужчин и 126 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет, проходивших хирургическое лечение в урологической клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и урологическом центре Научного клинического центра (НКЦ) ОАО РЖД по поводу опухоли почки в период с 2011 по 2017 год.

Гистологическое исследование. Степень злокачественности ПКК (G) оценивали по четырехуровневой системе градации согласно классификации ВОЗ/ISUP 2016 года. Уровень инвазии (pT1–T4) определяли согласно протоколу 8-го издания TNM-классификации опухолей мочевыделительной системы [7–8].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Серийные срезы толщиной 5 мкм депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для де-

маскировки антигенов срезы инкубировали 5 минут с 3% раствором перекиси водорода, подвергали высокотемпературной обработке в цитратном буфере (для каждого антитела в соответствии с рекомендуемым протоколом). Список использованных антител приводится в таблице 1.

Для оценки иммуногистохимической реакции подсчитывали количество антигенположительных клеток в 10 полях зрения микроскопа ($\times 400$), затем определяли уровень реакции по формуле: оценка экспрессии маркера = число антигенположительных клеток в 10 полях зрения микроскопа $\times 100$ /общее количество клеток. ИГХ реакцию оценивали как негативную – 0 (менее 0,1% окрашенных клеток), слабо позитивную – 1 (10% окрашенных клеток и менее), умеренно позитивную – 2 (11–49% окрашенных клеток), сильно позитивную – 3 (50–89% окрашенных клеток) и выраженно позитивную – 4 (90% окрашенных клеток и более) по J. Rajcani et al. [9].

Результаты и обсуждение

На основании морфологического анализа и иммуногистохимического исследования опухоли были распределены на четыре группы: кистозные опухоли почки с низкой ядерной градацией; опухоли почки солидного и/или тубуло-папиллярного строения с низкой ядерной градацией; опухоли почки с высокой ядерной градацией; полифазные почечно-клеточные карциномы (табл. 2).

В группу кистозных опухолей почки с низкой ядерной градацией вошли 65 случаев (25%) (39 мужчин и 26 женщин в возрасте от 41 до 72 года, средний возраст 60 лет).

Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким потенциалом малигнизации (МКОПНПМ). В 21 наблюдении (8%) отграниченный фиброзный капсулой от окружающей почечной паренхимы узел состоял из разнокалиберных кист, наполненных серозным и/или геморрагическим содержимым. На светооптическом уровне разделенные фиброзными септами кисты были выстланы однослойным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой. Во всех образцах в септах

Панель использованных в исследовании антител
Panel of antibodies used in the study

Антитела Antibodies	Клон Clone	Производитель Manufacturer	Разведение Dilution	Источник Source
СК 7	RN7	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
СК 8/18	5D3	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
СК19	B170	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
НМВСК	34βE12	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
ЕМА	E29	Cell Marque	RTU	Мышь Mouse
Vimentin	V9	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
CD10	56C6	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
CD57	NK-1	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
CD117	T595	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
E-Cadherin	36B5	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
MUC-1	MRQ-17	Cell Marque	RTU	Мышь Mouse
Caveolin-1	ab18199	Abcam	1:200	Мышь Mouse
Parvalbumin	2E11	Cell Marque	RTU	Кролик Rabbit
EpCAM	VU1D9	Novocastra	1:200	Мышь Mouse
KSC	MRQ33	Cell Marque	1:50	Мышь Mouse
PAX2	EP235	Cell Marque	RTU	Мышь Mouse
PAX8	EP298	Cell Marque	RTU	Кролик Rabbit
DOG1	K9	Novocastra	RTU	Кролик Rabbit
CAM5.2	CAM5.2	Novocastra	1:50	Мышь Mouse
MOC31	MOC31	Dako	1:200	Мышь Mouse
S100A1	EO184	Cell Marque	1:100	Мышь Mouse
MiTF	D5	Dako	1:50	Кролик Rabbit
SMA	sm-1α	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
MelanA	A103	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
HMB-45	II-1	Dako	RTU	Мышь Mouse
CathK	3F9	Cell Marque	1:100	Мышь Mouse
GST-α	GST.B6	Novocastra	1:100	Мышь Mouse
RCC	SPM314	Dako	RTU	Мышь Mouse
AMACR	13H4	Dako	RTU	Кролик Rabbit
AE1/AE3	AE1+AE3	Novocastra	RTU	Мышь Mouse
CAIX	M75	Dako	1:200	Мышь Mouse
ER	6F11	Novocastra	RTU	Кролик Rabbit
PR	16	Novocastra	RTU	Кролик Rabbit
TFEB	3E1-G6	Novocastra	1:100	Кролик Rabbit
NapsinA	IP64	Novocastra	1:200	Мышь Mouse
TFE3	MRQ-37	Cell Marque	RTU	Мышь Mouse

RTU – готовые к применению.

RTU – ready-to-use.

Таблица 2 | Table 2

Распределение случаев в зависимости от гистологического строения
The distribution of cases depending on the histological structure

Морфология Morphology	N									
	65	pT ₁	pT ₂	pT ₃	pT ₄	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	
Кистозные опухоли почки с низкой ядерной градацией Kidney cystic tumors with low nuclear gradation	65	pT ₁	pT ₂	pT ₃	pT ₄	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	
Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким потенциалом малигнизации Multilocular cystic kidney tumor with low malignancy potential	21	21				19	2			
СПКК макрокистозного строения с регрессией Macrocystic structured CCRCC with regression	33	26	7			28	5			
СППКК кистозного строения Cystic structured CCRCC	1	1				1				
Кистозная нефрома Cystic nephroma	5									
Атипичная киста почки / Atypical kidney cyst	5									
Опухоли почки солидного и/или тубуло-папиллярного строения с низкой ядерной градацией Kidney tumors of a solid and/or tubulopapillary structure with low nuclear gradation	98									
ХПКК-подобная СПКК CRCC-like CCRCC	19	17	2				19			
ХПКК CRCC	35	34	1							
СПКК с участками папиллярного строения CCRCC with areas of papillary structure	28	23	5			5	23			
СППКК-подобная СПКК CCRCC-like CCRCC	12	12				12				
СППКК CCRCC	4	4				4				
Опухоли почки с высокой ядерной градацией Kidney tumors with high nuclear gradation	94									
СПКК с многоядерным синцитиальным компонентом CCRCC with a multinuclear syncytial component	4	1	2	1					4	
СПКК с эмпириоплезом и рабдоидной дедифференциацией CCRCC with empiopiosis and rhabdoid dedifferentiation	7/19	1/5	3/12	2/2	1/0				7/19	
СПКК с эозинофильно-клеточным компонентом и участками папиллярного роста CCRCC with eosinophilic cell component and papillary growth sites	21	6	9	4	2				21	
Комбинированная ППКК со светлоклеточным компонентом Combined PRCC with a clear cell component	25	16	9	0	0				25	
ПКК, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью RCC associated with acquired cystic disease	2	2							2	
MiTF-ассоциированная ПКК (TFE3/TFEB-позитивная) MiTF-associated RCC (TFE3/TFEB-positive)	4/3	0/3	3/0	1/0					4/3	
Неклассифицируемая ПКК со светлоклеточным компонентом Unclassified RCC with clear cell component	3	0	0	2	1				3	
Эпителиоидная ангиомиолипома со светлоклеточным компонентом Epithelioid angiomyolipoma with a clear cell component	6									
Опухоли почки полифазного строения Polyphase kidney tumors	7									
ПКК с лейомиоматозной стромой RCC with leiomyomatous stroma	2	2				1	1			
СПКК в сочетании с ангиомиолипомой CCRCC in combination with angiomyolipoma	2	1	1			1	1			
СПКК в сочетании со смешанной эпителиальной и стромальной опухолью CCRCC in combination with a mixed epithelial and stromal tumor	1	1				1				
Ангиомиоаденоматозная опухоль почки Angiomyoadenomatous tumor of kidney	2	2				2				
Всего Total	264	178	54	12	4	74	51	58	30	

СПКК – светлоклеточная почечно-клеточная карцинома; СППКК – светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома; ХПКК – хромофобная почечно-клеточная карцинома; ППКК – папиллярная почечно-клеточная карцинома; ПКК – почечно-клеточная карцинома.
 CCRCC – clear cell renal cell carcinoma; CCRCC – clear cell papillary cell carcinoma; CRCC – chromophobic renal cell carcinoma; PRCC – papillary renal cell carcinoma; RCC – renal cell carcinoma.

также были обнаружены единичные небольшие кластеры из светлых клеток (рис. 1 А). В 19 наблюдениях степень ядерной градации соответствовала G1, а в двух опухолях – G2. Во всех случаях выявлена стадия pT1. При иммуногистохимическом исследовании во всех новообразованиях выявлена сильно и выражено позитивная цитоплазматическая реакция на CK7, AE1/AE3, CAM5.2, EMA, PAX8 и полная мембранная экспрессия CA9. Положительная реакция на HMWCK доминировала в выражено позитивном диапазоне. Экспрессия CK8/18, CK19, S100A1, MUC-1, PAX2, Vimentin и RCCm варьировала в широком диапазоне, а у одного пациента в опухолевых клетках выявлена умеренно позитивная экспрессия ER. Положительная реакция на CD10 определена во всех образцах на апикальной поверхности опухолевых клеток.

Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (СПКК) макрокистозного строения с регрессией. В 33 случаях (12,5%) узел в почке характеризовался четкими границами, наличием кистозных полостей, очагами кровоизлияний и некроза. Микроскопически опухоль состояла из кистозных полостей различного калибра, выстланных однослойным (местами псевдомногослойным) кубическим эпителием со светлой цитоплазмой. Межкистозные перегородки демонстрировали признаки выраженного фиброза и гиалиноза с ареалами кровоизлияния различной давности и отложения кальция. В отдельных фокусах в септальных пространствах визуализировались группы опухолевых клеток. В 28 случаях степень ядерной градации была оценена как G1, а в остальных опухолях как G2. В 26 образцах опухолевая стадия соответствовала pT1, а в семи наблюдениях pT2. При ИГХ исследовании во всех случаях зафиксированы сильно и выражено позитивная реакция на CK8/18, CD10, GST-α, PAX8 и полная мембранозная экспрессия CA9. Экспрессия EMA, AE1/AE3, CAM5.2, CK19, Vimentin и RCCm варьировала в широком диапазоне преимущественно в сильно и выражено позитивном диапазоне. В шести и трех наблюдениях единичные опухолевые клетки положительно реагировали на HMWCK и AMACR, соответственно. В двух опухолях выявлена умеренно и сильно позитивная экспрессия ER.

Кистозная светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома (СПКК). У одного пациента (0,4%) опухоль почки диаметром 2,4 см (pT1) макроскопически была представлена четкими границами и наличием кист разного калибра. На светоптическом уровне кисты инкапсулированной опухоли были выстланы однорядным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой. На отдельных участках визуализировались интракистозные истинные сосочки. В межкистозных перегородках в единичных ареалах опухолевые клетки формировали тубулярные структуры. Кроме того, обращало на себе внимание преимущественно апикальное расположение ядер с отсутствием ядрышек при ×400 (G1). При иммунофенотипировании опухоль

в выражено позитивном диапазоне экспрессировала CA9, CK7, AE1/AE3, CAM5.2, HMWCK, EMA и PAX8. Вместе с тем в отличие от мультилокулярной кистозной опухоли почки с низким потенциалом малигнизации для этой опухоли характерна базолатеральная («чашеобразная») мембранозная экспрессия CA9 (рис. 2 А).

Кистозная нефрома (КН). У пяти пациенток (2%) опухоль макроскопически имела вид солитарного узла с наличием множественных мелких и крупных кист, заполненных серозным содержимым. На светоптическом уровне стенки кист были выстланы однослойным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой (местами с эозинофильной цитоплазмой в виде шляпок гвоздей). Межкистозные перегородки по строению напоминали строму яичника. При ИГХ исследовании во всех случаях обнаружена выражено позитивная коэкспрессия HMWCK, CK7, AE1/AE3, CAM5.2, CK8/18, CK19, PAX2, PAX8 и AMACR (рис. 2 В). Экспрессия CD10 и EMA варьировала в широком диапазоне. В трех опухолях в строме выявлена положительная экспрессия PR, а в двух образцах ER.

Атипичная киста почки (АКП). У пяти пациентов (2%), подвергшихся нефрэктомии по поводу приобретенной кистозной болезни, макроскопически почка была представлена множественными разнокалиберными кортикомедуллярными кистами, заполненными серозным содержимым. На светоптическом уровне в двух случаях отдельные кисты были выстланы однорядным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой. При тщательном гистологическом исследовании признаки опухолевой инфильтрации в септальных зонах не определялись. В трех наблюдениях в единичных кистах, выстланных эозинофильными клетками, были обнаружены внутрикистозные микропапиллярные структуры, занимающие площадь диаметром менее 15 мм (рис. 1 В). Ксантомные клетки в субстрате отсутствовали. Во всех образцах при ×400 ядрышки не визуализировались. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях клетки экспрессировали CK7, AE1/AE3, CAM5.2, PAX2 и PAX8. Светлые клетки в обоих наблюдениях позитивно реагировали на CA9, а у одного пациента из них обнаружена экспрессия HMWCK, CD10 и EMA. Эозинофильные клетки в двух образцах положительно реагировали на AMACR, а в одном случае определена экспрессия EMA, Vimentin и RCCm.

Группу опухолей солидного и/или тубуло-папиллярного строения с низкой ядерной градацией составили 98 случаев (37%) (52 мужчины и 46 женщин в возрасте от 53 до 69 лет, средний возраст 61 год).

Хромобная ПКК-подобная, светлоклеточная папиллярная ПКК-подобная светлоклеточная почечно-клеточная карцинома и светлоклеточная почечно-клеточная карцинома с участками папиллярного строения. Макроскопически все образцы имели форму четко ограниченного псевдокапсулярного узла с желтоватым оттенком. В 19 наблюдениях (7%) на светоптическом

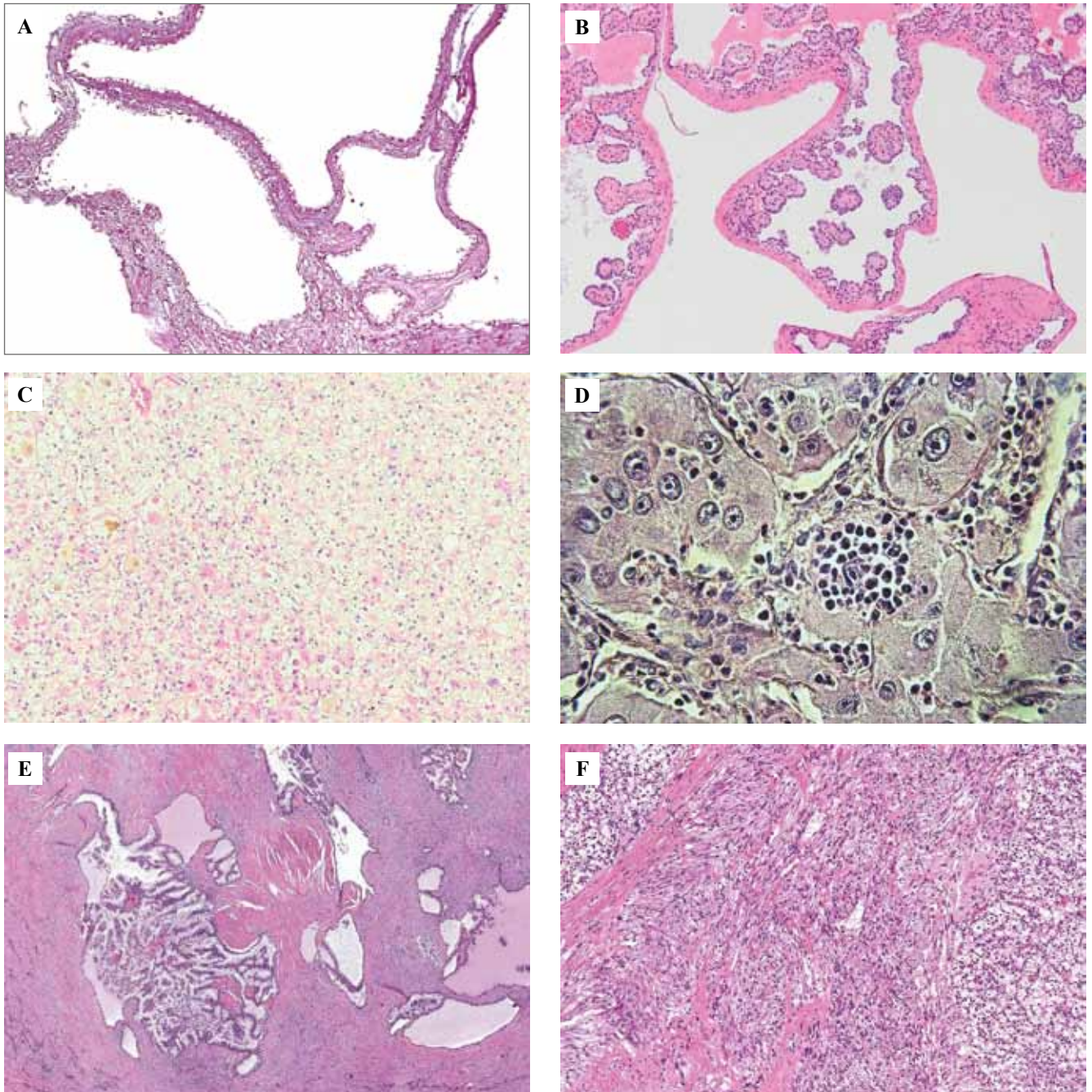


Рис. 1. Морфологические варианты почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. А – Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким потенциалом малигнизации, $\times 200$; В – атипичная киста почки с внутрикистозными микрососочками, $\times 100$; С – почечно-клеточная карцинома с t(6;11) транслокацией и слиянием гена TFEB со светлой цитоплазмой, $\times 200$; D – светлоклеточная почечно-клеточная карцинома с рабдоидной дедифференцировкой и эмпириоплезом, $\times 400$; E – ангиомиоаденоматозная опухоль почки, $\times 40$; F – светлоклеточная почечно-клеточная карцинома сочетания с ангиомиолипомой, $\times 200$

Fig. 1. Morphological variants of renal cell tumors with light cytoplasm. H&E stain. A – multilocular cystic kidney tumor with a low potential for malignancy, $\times 200$; B – atypical kidney cyst with intracystic micropapillae, $\times 100$; C – renal cell carcinoma with t(6;11) translocation and fusion of the TFEB gene with light cytoplasm, $\times 200$; D – clear cell renal cell carcinoma with rhabdoid dedifferentiation and empyriopolesis, $\times 400$; E – angiomyoadenomatous tumor of the kidney, $\times 40$; F – clear cell renal cell carcinoma combined with angiomyolipoma, $\times 200$

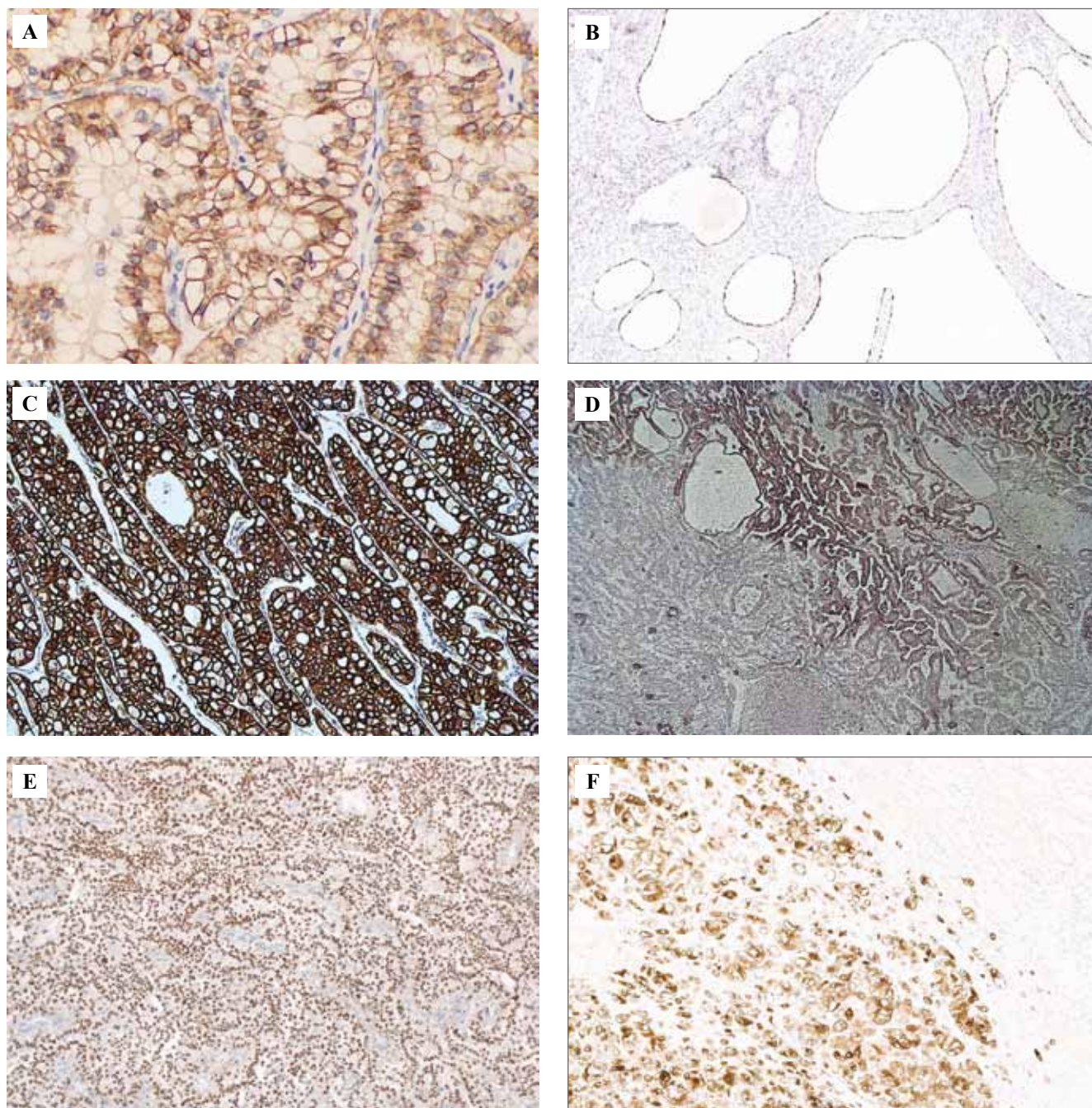


Рис. 2. Иммуногистохимическая картина морфологических вариантов почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой. А – светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома. Характерная «чашеобразная» (базолатеральная) экспрессия СА9, $\times 400$; В – кистозная нефрома. Экспрессия PAX8. $\times 40$; С – классическая хромофобная почечно-клеточная карцинома. Диффузная экспрессия EpCAM. $\times 200$; D – комбинированная папиллярная почечно-клеточная карцинома со светлоклеточным компонентом. На фоне выражено позитивной экспрессии СК 7 в ареалах папиллярного рака 1-го типа отмечается фокальная реакция на маркер в зонах роста папиллярного рака 2-го типа. $\times 100$; E – почечно-клеточная карцинома с Xp11 транслокацией и слиянием гена TFE3. Диффузная ядерная экспрессия TFE3. $\times 100$; F – почечно-клеточная карцинома с t(6;11) транслокацией и слиянием гена TFEB. Сильно позитивная цитоплазматическая экспрессия HMB-45 в опухолевых клетках. $\times 100$

Fig. 2. Immunohistochemical image of morphological variants of renal cell tumors with light cytoplasm. A – clear cell papillary renal cell carcinoma. Characteristic «cup-shaped» (basal-lateral) expression of CA9, $\times 400$; B – cystic nephroma. Expression of PAX 8. $\times 40$; C – classical chromophobe renal cell carcinoma. Diffuse expression of EpCAM, $\times 200$; D – combined papillary renal cell carcinoma with a clear cell component. Against the background of the clearly positive expression of CK 7 in the areas of type 1 papillary cancer, a focal reaction to the marker in the growth zones of type 2 papillary cancer is noted. $\times 100$; E – renal cell carcinoma with Xp11 translocation and fusion of the TFE3 gene. Diffuse nuclear expression of TFE3. $\times 100$; F – renal cell carcinoma with t (6; 11) translocation and fusion of the TFEB gene. Strongly positive cytoplasmic expression of HMB-45 in tumor cells. $\times 100$

уровне опухоль была представлена солидными полями крупных полигональных клеток со светлой обильной цитоплазмой, отчетливыми клеточными стенками и неправильными контурами ядерных мембран, напоминающими клетки хромофобной почечно-клеточной карциномы (ХПКК). На отдельных участках популяция опухолевых клеток имела морфологию классической светлоклеточной почечно-клеточной карциномы. Во всех образцах степень ядерной градации была оценена как G2. В большинстве случаев (n=17) стадия опухоли соответствовала pT1 и лишь в двух новообразованиях pT2.

В 12 наблюдениях (4,5%) опухоль микроскопически была представлена солидными, тубулярными, псевдососочковыми структурами клеток с прозрачной цитоплазмой. Преимущественно в тубулярных и псевдопапиллярных формациях ядра имели центральное линейное расположение с незначительным сдвигом в сторону апикальной поверхности клеток, подобно клеткам светлоклеточной папиллярной почечно-клеточной карциномы (СППКК). Во всех случаях степень ядерной градации соответствовала G1, а диаметр опухолевого узла не превышал 6,5 см (pT1).

У 28 пациентов (11%) на светооптическом уровне в опухолевой ткани на фоне солидных структур с характерными морфологическими признаками светлоклеточных почечно-клеточных карцином определялись ареалы псевдососочковых и истинных папиллярных выростов. В семи случаях из них в отдельных зонах в просвете тубуло-ацинарных структур и внутри цитоплазмы клеток определялись эозинофильные гиалиновые депозиты. Степень ядерной градации варьировала от G1 до G2, а опухолевая стадия была оценена в пределах pT1–pT2. Следует отметить, что во всех образцах указанных вариантов светлоклеточных почечно-клеточных карцином в строме опухоли определялась развитая сосудистая сеть, состоящая из мелких синусоидальных капилляров. При ИГХ исследовании во всех случаях была выявлена положительная реакция на CD10, CA9, CK8/18, PAX8 и GST- α с преобладанием экспрессии в сильно и выражено позитивном диапазоне. Экспрессия CAM5.2, CK19, AE1/AE3, EMA, PAX2, RCCm, MUC-1, S100A1 и Vimentin варьировала в широком диапазоне.

Классическая хромофобная почечно-клеточная карцинома (ХПКК). В 35 случаях (13%) опухоль почки округлой формы, дольчатого вида, светло-коричневого цвета микроскопически была представлена солидными и тубуло-кистозными структурами крупных полигональных хромофобных клеток со светлой цитоплазмой и клетками с небольшим перинуклеарным гало, слабоокисильной, «хлопьевидной» цитоплазмой. В отдельных зонах в опухолевой популяции встречались относительно более мелкие клетки со слабозернистой эозинофильной цитоплазмой. В отличие от светлоклеточной почечно-клеточной карциномы в строме преобладали сосуды среднего калибра. В одном наблюдении

опухоль формировала псевдососочковые структуры. В 34 случаях диаметр опухоли не превышал 4 см (pT1), а в одном образце стадия соответствовала pT2. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях в клетках преобладала сильно и выражено позитивная коэкспрессия EMA, CK7, CK8/18, EpCAM, Caveolin-1, MOC-31, MUC-1, DOG-1, E-Cadherin, KSC и Parvalbumin (рис. 2 С). Реакция на CK19, CAM5.2, AE1/AE3, CD10, PAX2 и PAX8 варьировала в широком диапазоне. В CD117-позитивных случаях экспрессия преобладала в сильно и выражено позитивном диапазоне.

Светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома (СППКК). В четырех наблюдениях (1,5%) опухоль макроскопически была представлена в виде инкапсулированного солитарного узла бледно-желтого цвета с наличием мелких и крупных кист, заполненных серозным содержимым. На светооптическом уровне опухолевая ткань состояла из светлых кубических и цилиндрических клеток, формирующих кистозные, тубулярные, папиллярные и солидные структуры. Опухолевые клетки имели эксцентрично расположенные ядра со сдвигом в сторону апикальной поверхности клеток. В экстрацеллюлярном матриксе отмечались признаки выраженного фиброза и гиалиноза. Во всех образцах степень ядерной градации была оценена как G1, а стадия опухоли соответствовала pT1. При иммунофенотипировании в опухолевых клетках на фоне выраженной базолатеральной мембранозной экспрессии CA9 выявлена положительная цитоплазматическая реакция на CK7, AE1/AE3, CAM5.2, HMWCK, EMA и PAX8.

В группу опухолей почки с высокой ядерной градацией вошли 94 случая (36%) (45 мужчин и 49 женщин в возрасте от 18 до 73 лет, средний возраст 57 лет).

Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (СПКК) с эозинофильно-клеточным компонентом и участками псевдопапиллярного роста. В 21 случае (8%) опухоль микроскопически была представлена солидно-псевдососочковой структурой преимущественно из светлых клеток с незначительной примесью клеток с эозинофильной цитоплазмой, наличием очагов некроза и кровоизлияния. Во всех образцах большинство ядер содержало ядрышки, определяемые при $\times 100$ (G3). В шести наблюдениях стадия опухоли соответствовала pT1. Преобладали пациенты в стадии pT2 – девять случаев. В четырех и двух новообразованиях были определены стадии pT3 и pT4, соответственно. При иммуногистохимическом исследовании опухоль имела иммунопрофиль светлоклеточной почечно-клеточной карциномы и экспрессировала CD10, CA9, GST- α , Vimentin и PAX8 с преобладанием реакции в сильно и выражено позитивном диапазоне.

Комбинированная папиллярная почечно-клеточная карцинома (ППКК) со светлоклеточным компонентом. В 25 наблюдениях (9,5%) опухоль почки округлого вида желто-коричневого цвета с псевдокапсулой микроскопически была представлена папиллярными и тубуляр-

ными структурами классического папиллярного рака 1-го и 2-го типов в разных соотношениях. По данным литературы, эти опухоли имеют худший прогноз по сравнению с «чистыми» папиллярными почечно-клеточными карциномами [10–12]. В отдельных зонах, преимущественно в компоненте папиллярной карциномы 1-го типа, сосочки были сформированы светлыми клетками. Во всех случаях степень ядерной градации в компоненте папиллярного рака 2-го типа соответствовала G3, а опухолевая стадия варьировала в пределах pT1–pT2. При ИГХ исследовании во всех образцах выявлена позитивная реакция на CK7, CK8/18, AE1/AE3, AMACR, CD10, PAX8 и Vimentin. Экспрессия CK19, CAM5.2, HMWCK, EMA, S100A1, RCCm, PAX2, Napsin A, E-Cadherin и CD57 варьировали в широком диапазоне. Следует отметить, что в большинстве случаев диффузная экспрессия CK7, CK19 и EMA обнаружена в клетках папиллярной карциномы 1-го типа, а в зонах роста папиллярной почечно-клеточной карциномы 2-го типа визуализировалась фокальная или негативная реакция (рис. 2 D). Вместе с тем противоположная картина наблюдалась с экспрессией CD10.

Почечно-клеточная карцинома (ПКК), ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью. У двух пациентов (0,8%), получавших программный гемодиализ, кистозные узлы диаметрами 2,7 и 3 см, соответственно, микроскопически были представлены солидно-альвеолярными, ацинарными, криброзными, микро- и макрокистозными, папиллярными структурами эозинофильных и светлых клеток с определяемыми ядрышками при $\times 100$ (G3). В некоторых эозинофильных клетках визуализировались внутрицитоплазматические микропросветы. В обоих случаях в строме опухолевой ткани были обнаружены отложения оксалата кальция. При иммунофенотипировании в обоих наблюдениях выявлена коэкспрессия AMACR, CD10, CAM5.2, AE1/AE3 и PAX8. В одном образце опухолевые клетки позитивно реагировали на CK8/18, RCCm и CD57, а в другом на Vimentin, GST- α и PAX2.

Почечно-клеточные карциномы (ПКК) с Xp11 транслокацией и слиянием гена TFEB. У четырех пациентов (1,5%) в возрасте от 19 до 33 лет опухоль почки на разрезе имела нечеткие границы, светло- и желто-коричневые оттенки с участками некроза и кровоизлияния. На светооптическом уровне опухоль состояла из солидно-альвеолярных структур дискогезивных светлых и эозинофильных клеток, местами формирующих сосочковые выросты. В двух наблюдениях в опухолевом инфильтрате были обнаружены отложения псаммомных телец. Степень ядерной градации соответствовала G3, а опухолевая стадия варьировала в пределах pT2–pT3. При иммуногистохимическом исследовании в ядрах всех опухолевых клеток была выявлена положительная экспрессия TFEB (рис. 2 E). Помимо этого во всех случаях была обнаружена коэкспрессия AMACR, PAX8, RCCm и Cathepsin K. В двух наблюдениях опухолевые клетки в умеренно позитивном диапазоне

экспрессировали Vimentin, MiTF и CD10, а в одном образце – PAX2 и E-Cadherin.

Почечно-клеточные карциномы с t(6;11) транслокацией и слиянием гена TFEB. У трех пациентов (1%) в возрасте от 18 до 26 лет была выявлена опухоль почки солидного строения, в двух случаях на светооптическом уровне имела бифазное клеточное строение. На фоне относительно крупных эпителиодных клеток со светлой цитоплазмой обнаруживались мелкие эозинофильные клетки, формирующие розеткообразные структуры вокруг эозинофильного гомогенного материала, подобного базальной мембране, с единичными по периферии нативными ренальными тубулами и псаммомными тельцами. В одном наблюдении микроскопически опухоль состояла исключительно из светлых клеток (рис. 1 C). Во всех новообразованиях степень ядерной градации была оценена как G3, а стадия опухоли как pT1. При иммуногистохимическом исследовании в ядрах всех опухолевых клеток была выявлена положительная экспрессия TFEB. В то же время в двух образцах обнаружена сильно позитивная коэкспрессия HBM-45 и Melan A, а в одном случае умеренно позитивная реакция с AMACR, Vimentin и MiTF (рис. 2 F). Экспрессия PAX8 и Cathepsin K обнаружена во всех наблюдениях в сильно позитивном диапазоне.

Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (СПКК) с многоядерной гигантской опухолевой клеткой синцитиального типа. В четырех новообразованиях (1,5%) в популяции опухолевых клеток со светлой цитоплазмой визуализировались многоядерные клетки, обозначенные в литературе как гигантские опухолевые клетки синцитиального типа. Согласно рекомендациям ВОЗ/ISUP, степень ядерной градации этих клеток была оценена как G4 [13–14]. В двух наблюдениях стадия опухоли соответствовала pT2, а по одному случаю – стадиям pT1 и pT3.

Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (СПКК) с рабдоидной дедифференцировкой и эмбриополозом. В 26 случаях (10%) опухоль желтого или бледно-коричневого цвета с зонами некроза и кровоизлияния микроскопически была представлена солидной структурой светлых клеток, на фоне которых определялись клетки с рабдоидной дифференцировкой, занимающие площадь от 25% до 75% всего опухолевого ареала. В семи наблюдениях в опухолевом инфильтрате помимо клеток с рабдоидной дифференцировкой визуализировались гистиоцитоподобные гигантские клетки с признаками эмбриополоза и клетки, напоминающие синцитиотрофобласты (рис. 1 D). Согласно рекомендациям ВОЗ/ISUP, степень ядерной градации во всех опухолях была оценена как G4. Преобладали опухоли в стадии pT2 (n=15). В шести новообразованиях стадия опухоли соответствовала pT1, а в четырех образцах pT3. В одном случае опухоль распространялась за пределы фасции Героты (pT4). При ИГХ исследовании в обеих подгруппах во всех случаях опухолевые клетки (клетки с эмбриополозом и гигантские клетки

синцитиального типа включительно) экспрессировали маркерные антигены светлоклеточных почечно-клеточных карцином.

Неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома. В трех наблюдениях (1%) опухоль почки была без четких границ, без капсулы с участками некроза и кровоизлияния, в двух случаях микроскопически представлена солидной, микротубулярной, трабекулярной и псевдососочковой структурами светлых и эозинофильных клеток. В одном из них обнаруживались ареалы экстрацеллюлярного муцина. В обоих образцах степень ядерной градации была оценена как G3, а стадия опухоли соответствовала pT3. При иммуногистохимическом исследовании в обоих случаях опухоль экспрессировала AE1/AE3 и PAX8, а в одном наблюдении CK19, Vimentin и PAX2. Третья опухоль распространялась за пределы фасции Героты и на светооптическом уровне характеризовалась солидно-папиллярной структурой светлых клеток. Степень ядерной градации соответствовала G3. При иммунофенотипировании на фоне умеренно и сильно позитивной коэкспрессии CA9, PAX2, PAX8 и CK7, в единичных клетках была обнаружена позитивная реакция с AE1/AE3, CD10 и HBM-45.

Светлоклеточная эпителиоидная ангиомиолиптома. В шести случаях (2%) опухоль в почке в виде четко ограниченного узла, без капсулы, диаметром от 4,5 до 7 см, белесовато-серого цвета микроскопически была представлена комплексами полигональных крупных клеток преимущественно со светлой цитоплазмой. Наряду с этим в инфильтрате наблюдалось незначительное количество эозинофильных эпителиоидных клеток с единичными многоядерными и гигантскими экземплярами. В фиброзно-мышечной строме был выявлен гиалиноз сосудов. При иммунофенотипировании во всех случаях в опухоли обнаружена умеренно позитивная и сильно позитивная коэкспрессия Cathepsin K, SMA и HBM-45. В трех наблюдениях новообразование позитивно реагировало на MelanA и MiTF преимущественно в умеренном диапазоне.

Группу полифазных почечно-клеточных карцином составили семь случаев (2,7%) (два мужчины и пять женщин в возрасте от 35 до 76 лет, средний возраст 58 лет).

ПКК с лейомиоматозной стромой (ПККЛС). В двух наблюдениях (0,8%) микроскопически опухоль была представлена бифазной морфологией в виде солидно-альвеолярной, тубулярной, ацинарной структур из светлых эпителиальных клеток с фибролейомиоматозной стромой. Степень ядерной градации в эпителиальном компоненте была низкой и соответствовала G1, а стадия опухоли оценена как pT1. При иммуногистохимическом исследовании в одном случае опухоль демонстрировала иммунопрофиль светлоклеточных почечно-клеточных карцином и в выраженно позитивном диапазоне экспрессировала CK8/18, AE1/AE3, CA9, CD10, Vimentin, PAX2 и PAX8. На основании

полученных результатов диагноз был верифицирован как светлоклеточная почечно-клеточная карцинома с лейомиоматозной стромой. У другого новообразования на фоне сильно и выраженно позитивной коэкспрессии CK8/18, AE1/AE3, CA9, PAX2 и PAX8 была выявлена умеренно положительная реакция на CK7 и CD10. Морфоиммуногистохимическая картина опухоли соответствовала ПКК с мутацией гена TCEB-1 [15–17]. Вместе с тем для окончательной верификации было рекомендовано проведение молекулярной диагностики с целью идентификации мутации гена TCEB-1.

Ангиомиоаденоматозная опухоль почки (АМАОП)/ светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома с лейомиоматозной стромой (СППКЛС). Ряд исследователей рассматривают эти новообразования в рамках одной нозологической единицы [18–19]. В нашей работе в двух наблюдениях (0,8%) четко ограниченная опухоль почки серовато-коричневого цвета диаметром 3 см на светооптическом уровне имела трехфазную структуру. Эпителиоидный компонент был представлен гнездами и тубулами мелких клеток со светлой цитоплазмой, местами формирующих микрокистозные структуры. Истинные сосочковые выросты в обоих случаях отсутствовали. Ядра опухолевых клеток имели базальную ориентацию и низкую степень градации. Мезенхимальный компонент состоял из гладкомышечной ткани и кровеносных сосудов с набухшими эндотелиоцитами и толстыми стенками, вокруг которых визуализировалось скопление перипитоподобных клеток (рис. 1 Е). При ИГХ исследовании был обнаружен аналогичный иммунопрофиль со светлоклеточными папиллярными почечно-клеточными карциномами в виде сильно и выраженно позитивной коэкспрессии CK7, AE1/AE3, HMWCK, CA9, E-Cadherin, PAX8 и EMA. Тем не менее, на наш взгляд, АМАОП и СППКЛС являются разными опухолями, обладающими специфическими морфологическими и ИГХ особенностями. Так, светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома на светооптическом уровне была представлена тубуло-папиллярными структурами крупных светлых клеток. В нашем исследовании в обоих наблюдениях папиллярные структуры отсутствовали, а клетки были относительно мелкими. Более того, характерная «чашеобразная» (базолатеральная) мембранозная экспрессия CA9, обнаруживаемая в СППКК, в этих случаях не наблюдалась.

Следует отметить, что в классификации ВОЗ 2016 года почечно-клеточные карциномы с лейомиоматозной стромой и ангиомиоаденоматозная опухоль/ светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома с лейомиоматозной стромой включены в рубрику провизорных опухолей, требующих дальнейшего изучения [20–22].

Светлоклеточные почечно-клеточные карциномы в сочетании с ангиомиолипомой. В двух случаях (0,8%) при гистологическом исследовании в ангиомиолипоматозном матриксеподобном компоненте был пред-

ставлен солидной структурой светлых клеток с низкой ядерной градацией (рис. 1 F). Опухолевая стадия варьировала в пределах pT1–pT2. При иммуногистохимическом исследовании в эпителиальном компоненте выявлены классические антитела светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, а в клетках стромы определена положительная экспрессия маркерных антигенов ангиомиолипому.

Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома в сочетании со смешанной эпителиальной и мезенхимальной опухолью. В одном наблюдении (0,4%) опухоль размерами 6×5×3 см на светооптическом уровне состояла из двух отдельных узлов, местами разделенных друг от друга тонкой прослойкой почечной паренхимы. У одного из узлов гистологическое строение и иммунопрофиль соответствовали СПКК. Степень ядерной градации опухолевых клеток была оценена как G1. Другой узел был представлен кистозными структурами эпителиальных клеток и мезенхимальным матриксом, напоминающим строму яичника. При ИГХ исследовании в эпителиальном компоненте выявлена коэкспрессия AE1/AE3, CK7, CK8/18, CAM5.2, HMWCK, EMA, PAX2 и PAX8. Клетки стромального компонента позитивно реагировали на Vimentin, ER и PR.

Заключение

1. Результаты нашего исследования показывают, что среди морфологических форм светлоклеточных почечно-клеточных карцином существует прямая связь между степенью ядерной градации и гистологической картиной опухоли. Установлено, что для макрокистозной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы с признаками регрессии характерна низкая степень ядерной градации (G1-2). В эту когорту опухолей входят также СПКК- и ХПКК-подобные светлоклеточные почечно-клеточные карциномы. Эозинофильно-клеточный компонент наблюдается обычно в СПКК с высокой ядерной градацией.

2. Иммунофенотип атипичной кисты почки в зависимости от гистологического строения соответствует иммунопрофилю некоторых морфологических вариантов почечно-клеточных карцином. Так, в светлоклеточной и микропапиллярной атипичной кисте почки наблюдается экспрессия маркерных антигенов МКОПНПМ/СПКК и папиллярной почечно-клеточной карциномы, соответственно. В связи с этим можно предположить, что атипичная киста почки является предшественницей разных гистологических вариантов почечно-клеточных карцином.

3. Многоядерные гигантские опухолевые клетки синцитиального типа наиболее часто встречаются в светлоклеточных почечно-клеточных карциномах с рабдоидной дедифференцировкой и эмпериполезом. В то же время в редких случаях могут наблюдаться в качестве отдельного паттерна. Клетки с эмпериполезом и гигантские клетки синцитиального типа экспрессируют все маркерные антигены СПКК.

4. Почечно-клеточная карцинома с t(6;11) транслокацией и слиянием гена TFEB не всегда имеет диморфный клеточный состав. В нашем исследовании в одном случае опухоль была представлена исключительно светлыми клетками приблизительно одинакового размера. В отличие от ПКК с Xp11 транслокацией и слиянием гена TFE3 в TFEB-позитивной почечно-клеточной карциноме наиболее часто наблюдается экспрессия HBM-45 и Melan A.

5. Полученные нами данные позволяют утверждать, что почечно-клеточная карцинома с лейомиоматозной стромой – гетерогенное заболевание, представленное несколькими гистологическими вариантами почечно-клеточных карцином, и, следовательно, для верификации этих новообразований необходимо оценивать полный спектр патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярных характеристик.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Ю.И. Османов, Е.А. Коган.
Сбор и обработка материала – Ю.И. Османов, Р.Г. Нугуманов.
Написание текста – Ю.И. Османов, Г.А. Демьяшкин.
Редактирование – Ю.И. Османов, Г.А. Демьяшкин.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – Y.I. Osmanov, E.A. Kogan.
Collected the data and performed the analysis – Y.I. Osmanov, R.G. Nugumanov.
Wrote the paper – Y.I. Osmanov, G.A. Demyashkin.
Edited the manuscript – Y.I. Osmanov, G.A. Demyashkin.

Литература/References

1. *Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S et al.* The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.
2. *Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
3. *Ridge CA, Pua BB, Madoff DC.* Epidemiology and Staging of Renal Cell Carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(1):3–8. DOI: 10.1055/s-0033-1363837.
4. *Goyal R, Gersbach E, Yang XJ, Rohan SM.* Differential diagnosis of renal tumors with clear cytoplasm: clinical relevance of renal tumor subclassification in the era of targeted therapies and personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(4):467–80. DOI: 10.5858/arpa.2012-0085-RA.
5. *Ross H, Martignoni G, Argani P.* Renal cell carcinoma with clear cell and papillary features. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(4):391–9. DOI: 10.5858/arpa.2011-0479-RA.
6. *Bai X, Wu CL.* Renal cell carcinoma and mimics: pathologic primer for radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(6):1289–93. DOI:10.2214/AJR.12.8586.
7. *Liu N, Gan W, Qu F, Wang Z, Zhuang W, Agizamhan S et al.* Does the Fuhrman or World Health Organization/International Society of Urological Pathology Grading System Apply to the Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma?: A 10-Year Single-Center Study. *Am J Pathol.* 2018;188(4):929–36. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.12.018.

8. *Williamson SR, Taneja K, Cheng L.* Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. *Histopathology.* 2019;74(1):18–30. DOI: 10.1111/his.13743.
9. *Rajcani J, Kajo K, Adamkov M, Moravekova E, Lauko L, Felcanova D et al.* Immunohistochemical characterization of urothelial carcinoma. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114(8):431–8. DOI: 10.4149/bll_2013_091.
10. *Leone A, Diorio G, Brito J, Zargar K, Pareek G, Renzulli JF et al.* Presence and percentage of type 2 papillary RCC in mixed (type 1 and type 2) papillary renal cell carcinoma does not portend worse prognosis in patients treated by partial/radical nephrectomy in non-metastatic disease. *J Clin Oncol.* 2017;35(15). 2016;34(15). DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e16126.
11. *Chevarie-Davis M, Riazalhosseini Y, Arseneault M, Aprikian A, Kassouf W, Tanguay S et al.* The morphologic and immunohistochemical spectrum of papillary renal cell carcinoma: study including 132 cases with pure type 1 and type 2 morphology as well as tumors with overlapping features. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(7):887–94. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000247.
12. *Alomari AK, Nettey OS, Singh D, Kluger H, Adeniran AJ.* Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. *Hum Pathol.* 2015;46(10):1418–26. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.006.
13. *Williamson SR, Kum JB, Goheen MP, Cheng L, Grignon DJ, Idrees MT.* Clear cell renal cell carcinoma with a syncytial-type multinucleated giant tumor cell component: implications for differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2014;45(4):735–44. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.033.
14. *Trpkov K, Hes O.* New and emerging renal entities: a perspective post- WHO 2016 classification. *Histopathology.* 2019;74(1):31–59. DOI: 10.1111/his.13727.
15. *Parilla M, Alikhan M, Segal J, Kadri S, Fitzpatrick C, Antic T.* TCEB1-mutated renal cell carcinoma in relation to renal cell carcinoma with smooth muscle stroma in tuberos sclerosis complex. *J Clin Oncol.* 2018;36(6):699. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.699.
16. *Batavia AA, Schraml P, Moch H.* Clear cell renal cell carcinoma with wild-type von Hippel-Lindau gene: a non-existent or new tumour entity? *Histopathology.* 2019;74(1):60–7. DOI: 10.1111/his.13749.
17. *Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, Sarungbam J, Sfakianos JP, Sato Y et al.* TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphologic subtype. *Mod Pathol.* 2015;28(6):845–53. DOI: 10.1038/modpathol.2015.6.
18. *Michal M, Hes O, Nemcova J, Sima R, Kuroda N, Bulimbasic S et al.* Renal angiomyoadenomatous tumor: Morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. *Virchows Arch.* 2009;454(1):89–99. DOI: 10.1007/s00428-008-0697-3.
19. *Jayalakshmy PS, Jose M, Feroze M, Kumar RK.* Renal angiomyoadenomatous tumour. *Turk J Urol.* 2017;43(3):378–82. DOI: 10.5152/tud.2017.32067.
20. *Inamura K.* Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). pii: E2195. DOI: 10.3390/ijms18102195.
21. *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;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
22. *Udager AM, Mehra R.* Morphologic, Molecular, and Taxonomic Evolution of Renal Cell Carcinoma: A Conceptual Perspective With Emphasis on Updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1026–37. DOI: 10.5858/arpa.2016-0218-RA.

Информация об авторах

Юсиф Исламович Османов – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Евгения Алтаровна Коган – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член Европейского общества патологов.

Григорий Александрович Демяшкин – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член Европейской ассоциации урологов.

Рамиль Гаязович Нугуманов – студент Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Author information

Yousef I. Osmanov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-7269-4190>

Eugenia A. Kogan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, member of the European Association of Pathologists.

<http://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Grigory A. Demyashkin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, member of the European Association of Urology, section of Andrological Urology (ESAU).

<http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Ramil G. Nugumanov – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6076-4107>