

Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой

Ю.И. Османов^{1, 2}, Е.А. Коган¹, Л.О. Севергина¹, Л.М. Рапопорт³,
Н.С. Александров¹, Д.Г. Цариченко³, Д.О. Королёв³

¹Кафедра патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1;

²отделение патологической анатомии Научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 84;

³НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Юсиф Исламович Османов osmanovyouseef@yandex.ru

В структуре онкологической заболеваемости почечно-клеточная карцинома занимает 10-е место среди злокачественных новообразований. Рост заболеваемости наблюдается с возраста 35–40 лет и достигает максимума к 65–70 годам. Среди всех опухолей почки светлоклеточная почечно-клеточная карцинома по частоте встречаемости занимает 1-е место. При этом из-за высокой гетерогенности группы почечно-клеточных карцином со светлой цитоплазмой возникают существенные сложности как в морфологической верификации этих новообразований, так и в проведении дифференциальной диагностики. В статье представлена характеристика всех нозологических форм опухолей почки со светлой цитоплазмой, приведены наиболее полные данные по известным базам иммуногистохимических маркеров, адаптированным для каждой конкретной нозологической единицы.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, опухоль почки, иммуногистохимическая диагностика

Для цитирования: Османов Ю.И., Коган Е.А., Севергина Л.О. и др. Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой. *Онкоурология* 2019;15(3):126–31.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-126-131

Clinical and morphological features, immune profile of renal cell tumors with clear cytoplasm

Yu.I. Osmanov^{1, 2}, E.A. Kogan¹, L.O. Severgina¹, L.M. Rapoport³, N.S. Aleksandrov¹, D.G. Tsarichenko³, D.O. Korolyov³

¹Anatomic Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Department of Pathology, Scientific Clinical Center, Russian Railway; 84 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

³Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

In the structure of oncological morbidity, renal cell carcinoma takes the 10th place among malignant neoplasms. The increase in incidence is observed from the age of 35–40 years and reaches a maximum at the age of 65–70 years. In terms of frequency of occurrence, clear cell renal cell carcinoma is ranked first among all kidney tumors. Meanwhile, due to the high heterogeneity of renal cell carcinomas with clear cytoplasm group, significant differential diagnostic difficulties arise in the morphological verification of these tumors. The article presents all nosological forms of kidney tumors with clear cytoplasm and provides a database of already known immunohistochemical markers for each nosological unit.

Key words: renal cell carcinoma, renal tumors, immunohistochemical diagnosis

For citation: Osmanov Yu.I., Kogan E.A., Severgina L.O. et al. Clinical and morphological features, immune profile of renal cell tumors with clear cytoplasm. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):126–31.

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 ПКК является хирургическое удаление опухоли, до сих пор не решены некоторые вопросы по лечебной тактике, которые напрямую связаны с ее прогнозом. Поэтому 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 ПКК со светлой цитоплазмой. Из-за этого возникают определенные сложности в дифференциальной диагностике и корректной морфологической верификации этих новообразований [4–6].

Светлоклеточная ПКК (СПКК) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль почки, составляет примерно 70–75 % всех ПКК. На I и II стадиях заболевания выявляют около 50 % светлоклеточных карцином, на IV стадии – менее 5 %. Проращение опухоли в окологочечную клетчатку и/или врастание в почечную вену обнаруживаются примерно в 45 % случаев. Нередко наблюдается сочетание гематогенного и лимфогенного метастазирования [7–10]. Гистологически в большинстве случаев паренхима классической СПКК представлена кубическими клетками с оптически пустой цитоплазмой, которая имеет такой вид вследствие накопления в ней гликогена и липидов. Следует отметить, что одной из важных особенностей СПКК является наличие тонкостенных микрососудов в интрасептальных пространствах, которые формируют структуры, подобные «проволочной сетке». Для этой опухоли характерна пролиферация атипичных клеток в виде солидных, псевдоальвеолярных, тубулярных, папиллярных, фолликулярных, микро- и макрокистозных структур, иногда возможно сочетание 2 или более вышеуказанных формаций. Степень злокачественности СПКК определяется по системе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. от G₁ до G₄, являющейся, по сути, упрощенным вариантом градации Фурмана. Нередко в СПКК, особенно при ядерной градации G₄, на фоне разрастания саркоматоидных клеток светлоклеточный компонент визуализируется в ограниченных фокусах. В зернисто-клеточном (эозинофильном) и рабдоидном вариантах СПКК с ядерными градациями G₃ и G₄ соответственно опухолевые кластеры со светлой цитоплазмой могут и вовсе отсутствовать [11–13]. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в СПКК обычно выявляется экспрессия GST-α, CA9, S100A1, CD10, PAX2, PAX8, EMA, AE1/AE3, CK8, CK18, CK19, CAM5.2, RCCm и виментина. В то же время на сегодняшний день не существует универсального набора ИГХ-маркеров для верификации отдельных гистологических форм СПКК. В дифференциальной диагностике макрокистозной, папиллярной, светлоклеточной папиллярной ПКК-подобной и хромофобной ПКК-подобной форм СПКК используются разные панели антител. Из-за перекрестной экспрессии некоторых антител в различных вариантах ПКК учитывается также локализация экспрессии конкретного белка в клетках (ядерная, цитоплазматическая или мембранная) [14–17].

Папиллярная ПКК (ППКК) в структуре опухолей почки занимает 2-е место и составляет 10–15 % всех

ПКК. В отличие от СПКК клинически опухоль менее агрессивна. В литературе метастатические поражения описаны лишь у 5–12 % больных. Микроскопически паренхима опухоли представлена тонкими тубулярно-папиллярными структурами, выстланными однослойным кубическим эпителием. В отдельных опухолевых клетках визуализируется отложение внутрицитоплазматического гемосидерина. В инфильтрате стромы часто определяются пенистые макрофаги и псаммомные тельца. Опухоль обычно четко ограничена и имеет развитую псевдокапсулу. Карциномы с вышеуказанной морфологической картиной в классификации ВОЗ обозначены как ППКК 1-го типа. ППКК 2-го типа характеризуется наличием псевдомногослойного цилиндрического эпителия. Эти новообразования, в отличие от ППКК 1-го типа, протекают более агрессивно. При этом в опухолевой ткани нередко обнаруживается сочетание обоих типов. По данным литературы, в обоих типах ППКК встречаются участки из опухолевых клеток со светлой цитоплазмой, и очень редко, особенно в ППКК 1-го типа, опухоль может состоять только из светлых клеток. Ряд исследователей описывают ППКК 1-го типа со светлой цитоплазмой, которые на светооптическом уровне были ошибочно интерпретированы как СПКК и/или «смешанная опухоль»/неклассифицируемая ПКК [18–20]. ППКК экспрессирует AMACR, MUC1, виментин, PanCK, PAX2, PAX8, CK7, CK8, CK18, CK19, EMA и CD117. В настоящее время к этому ряду добавились NapsinA и S100A1, характеристика которых изучена недостаточно [21–23].

Хромофобная ПКК (ХПКК) в структуре опухолей почки занимает 3-е место и составляет 5–7 % всех ПКК. В отличие от предыдущих вариантов ПКК она имеет наиболее благоприятное клиническое течение. В дифференциально-диагностическом плане среди эозинофильной и классической ХПКК последняя также представляет немалый интерес. Микроскопически классическая ХПКК состоит из 3 клеточных типов: 1-й – относительно мелкие клетки со слабо-зернистой эозинофильной цитоплазмой; 2-й – клетки с перинуклеарным гало, слабо оксифильной, «хлопьевидной» цитоплазмой; 3-й – относительно крупные клетки с пенистой цитоплазмой и утолщенной клеточной мембраной. Следует отметить, что классическая ХПКК всегда представлена всеми 3 типами клеток в разных пропорциях [24, 25]. В отдельных случаях, когда в популяции опухолевых клеток доминирует 3-й тип, дифференциальная диагностика ХПКК и хромофобной ПКК-подобной формы СПКК усложняется. ИГХ-профиль ХПКК характеризуется экспрессией CK7, CK8, CK18, E-кадгерина, клаудина 7, кавеолина 1, парвальбумина, EpCAM, CD10, CD117, SOX, DOG1, EMA и MUC1 [26, 27].

Светлоклеточная ППКК (СППКК) составляет 1–3 % всех ПКК. Представляет собой индолентную опухоль, случаи с метастазами до сих пор не зарегистрированы.

Микроскопически карцинома состоит из кистозных полостей разного диаметра с ареалами разрастания кубических клеток со светлой цитоплазмой в виде солидных и/или тубулопапиллярных пластов. Имеет фиброзную псевдокапсулу, в некоторых случаях за счет выраженных склеротических изменений стромального компонента приобретает мультинодулярный вид. Ядерная градация низкая и всегда соответствует G_{1-2} по системе ВОЗ/ISUP. В ряде случаев дифференциальная диагностика проводится в первую очередь со СПКК. При ИГХ-исследовании в опухоли на фоне отрицательной реакции на AMACR и CD10 обычно обнаруживается диффузная коэкспрессия CK7, CA9, PAX2 и PAX8. В отдельных исследованиях обнаружена диффузная положительная реакция на GLUT-1, HIF-1, *ragafibromin* и циклин D1. В то же время ряд авторов отмечают варибельную экспрессию HMWCK и виментина в этих новообразованиях [28–30].

Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким потенциалом малигнизации (МКОПНПМ) составляет менее 1 % всех опухолей почки. Является инцидентальной опухолью с отличным прогнозом. Возникновение рецидивов и метастазов МКОПНПМ до настоящего времени не зарегистрировано. Характеризуется унилатеральной локализацией, максимальный диаметр узла обычно не превышает 5 см. На светооптическом уровне опухоль состоит из многокамерных тонкостенных кист различного размера, выстланных однослойным кубическим эпителием со светлой цитоплазмой. Степень ядерной градации всегда низкая (G_{1-2}) [31–33]. Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с простой мультилокулярной кортикальной кистой почки, кистозной нефромой, кистозной светлоклеточной ППКК и высокодифференцированной СПКК с явлениями кистозной дегенерации и регрессии. По данным литературы, для МКОПНПМ на фоне отрицательной или фокальной реакции на CD10 свойственна положительная коэкспрессия CA9, CK7 и HMWCK. В дифференциальной диагностике со светлоклеточной ППКК характерная чашеобразная (базолатеральная) мембранозная экспрессия CA9 в опухолевых клетках является решающим признаком в пользу последней [34, 35].

Тубулокистозная ПКК (ТКПКК) составляет менее 1 % всех почечных опухолей. Среди пациентов преобладают лица мужского пола. Возрастной интервал колеблется от 30 до 90 лет (средний возраст 58 лет). Примерно в 60 % случаев опухоль выявляют случайно. Характерно преимущественное поражение левой почки. Типично вовлечение коры или кортикомедулярного соединения. Большинство ТКПКК имеют индолентное течение. Из 70 опубликованных наблюдений представлен лишь 1 случай ее рецидива и 4 – гематогенного метастазирования в кости и печень [36]. На светооптическом уровне опухоль состоит из мелких

и средних тубулярных структур, чередующихся с крупными кистами, которые выстланы одним слоем уплощенного, кубического или цилиндрического эпителия. Ядра крупные и неправильной формы с визуализирующимися ядрышками от среднего до крупного размера (G_3 по системе ВОЗ/ISUP). Участки из светлоклеточного компонента в ТКПКК встречаются очень редко. В таких случаях дифференциальную диагностику целесообразно проводить с низкодифференцированными ПКК тубулокистозного строения, имеющими светлоклеточный компонент. Специфическими ИГХ-маркерами ТКПКК являются CK7, CAM5.2, CK8, CK18, CK19, CK34 β E12, PanCK, AMACR, EMA, Ulex-1, парвальбумин, виментин, PAX8, RCCm и CD10 [37, 38].

В семейство MiTF-ассоциированных ПКК вошли 2 нозологические единицы: ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена *TFE3*, а также ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена *TFEV*. В структуре карцином почки, развившихся в детском возрасте, ПКК с транслокацией Xp11 составляет 40 %, у взрослых – около 1,6–4,0 %; она имеет схожие клинические параметры с СПКК. ПКК с транслокацией t(6;11) встречается гораздо реже, чем TFE3-положительная карцинома. Средний возраст больных составляет 30 лет. Для большинства опухолей в стадиях pT1 или pT2 характерно доброкачественное течение. Из 50 опубликованных случаев только у 4 пациентов были выявлены метастазы [39–41]. На светооптическом уровне нередко у TFE3-положительных ПКК папиллярного строения имеются ареалы из светлых клеток с обилием псаммомных телец. В таких случаях дифференциальная диагностика опухоли проводится в первую очередь с низкодифференцированной СПКК. При иммунофенотипировании к TFE3 определяется его тотальная ядерная экспрессия. Кроме TFE3 в этих опухолях обнаруживается коэкспрессия PAX8, катепсина К, HBM-45, мелана А, MiTF, CD10, AMACR, виментина и E-кадгерина. Ряд исследователей отмечают фокальную экспрессию CA9 в отдельных образцах. TFEV-положительные ПКК имеют бифазную морфологию: на фоне гнездных структур из крупных эпителиоидных клеток визуализируются кластеры небольших клеток, расположенных вокруг базальной мембраны; нередко определяются резидуальные почечные каналы. По данным ряда исследователей, в большинстве случаев морфологические изменения в ПКК с транслокацией как Xp11, так и t(6;11), частично перекрываются. По данным ИГХ-исследования ПКК с транслокацией t(6;11) ядра всех опухолевых клеток экспрессируют TFEV. Характерна также экспрессия мелана А, катепсина К, MiTF и HBM-45. Следует отметить, что в 2012 г. на Международной конференции урологов в Ванкувере было сформулировано требование, согласно которому во всех случаях выявления ПКК у молодых пациентов, а также при наличии

нетипичного гистологического строения у больных любого возраста они должны быть протестированы на наличие специфической транслокации TFE3 и TFEV [42, 43].

Неклассифицированные ПКК в структуре онкологической заболеваемости составляют 3–5 % всех ПКК. Среди пациентов преобладают мужчины, возрастной диапазон которых составляет 21–91 год (средний возраст 60 лет). Неклассифицированные ПКК часто характеризуются агрессивным клиническим течением. Микроскопически они не соответствуют ни одному варианту ПКК, состоят из неопределенного клеточного фенотипа, часто с рабдоидной и саркоматоидной дифференцировкой, а также могут иметь комбинированную гистологическую структуру и быть слизепродуцирующими. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках обычно обнаруживается вариабельная экспрессия PAX8, PAX2 и CD10 [44, 45].

Онкоцитомы являются 2-м по частоте встречаемости доброкачественным новообразованием и составляют 3–7 % всех опухолей почки. Среди пациентов преобладают лица мужского пола старше 50 лет. Опухоль характеризуется четкими контурами, для нее типична однородность структуры при накоплении контраста, а также наличие перегородок и септ в центральной ее части. Может быть мультифокальной и двусторонней. Гистологически онкоцитомы имеют вид хорошо ограниченной опухоли с отсутствием капсулы. Опухолевая ткань представлена гнездышками, альвеолярными и/или тубулярными скоплениями округлых и/или полигональных клеток с обильной оксифильной цитоплазмой. M. Brunelli и соавт. при исследовании большого количества почечных онкоцитом описали случаи с наличием мультифокальных очагов, состоящих из светлых онкоцитарных клеток, положительных к CK7 и CD117. Полученные результаты данного исследования демонстрируют необходимость дифференциальной диагностики онкоцитомы и СПКК при нефробиопсиях в ряде случаев [46–49].

Среди новообразований почки смешанного и мезенхимального гистогенеза, часто требующих дифференциальной диагностики с ПКК со светлой цитоплазмой, выделяется триада опухолей, а именно кистозная нефрома, эпителиоидная ангиомиолипома (ЭАМЛ) и ангиомиоаденоматозная опухоль.

Кистозная нефрома обнаруживается преимущественно у детей в течение первых 5 лет жизни, но также нередко встречается и у взрослых. Обычно локализуется в одной из почек и протекает доброкачественно. Опухоль окружена фиброзной капсулой, которая отделяет ее от почечной ткани; состоит из множества кист разного диаметра. На светооптическом уровне выстилка кист однослойная, состоит из светлых клеток кубической, уплощенной формы или напоминающих шляпки сапожных гвоздей. Перегородки между кистами

представлены волокнистой тканью с незначительным количеством фибробластов, могут присутствовать хондробласты, рабдомиобласты и/или гладкомышечные элементы. В некоторых случаях встречаются скопления мелких недифференцированных клеток бластемного типа и узких канальцев. В ряде случаев дифференциальная диагностика кистозной нефромы проводится с МКОПНПМ, кистозными СПКК, лимфангиомой почки и кистозной нефробластомой. При ИГХ-исследовании кистозной нефромы основное внимание уделяется обнаружению положительной экспрессии десмина, SMA, ER и PR в клетках стромы [50, 51].

Эпителиоидная ангиомиолипома, или эпителиоидная ПЭКома, составляет около 1 % всех опухолей почки. Согласно современным представлениям ЭАМЛ обладает биологическим потенциалом злокачественности, но при этом клиническое поведение может варьировать от медленного, индолентного, течения до быстропрогрессирующих высокоагрессивных вариантов заболевания [52, 53]. Гистологически ЭАМЛ представляет собой трехфазную опухоль, состоящую из гладкомышечных элементов, жировой ткани и сосудистой сети с преобладанием эпителиоидных клеток. При отсутствии характерной картины васкуляризации и унилокулярных адипозитов верификация ЭАМЛ усложняется. Клетки ЭАМЛ экспрессируют HBM-45, мелан А, MART1, SMA, MSA, HMB-50, NKI-C3, кальпонин, катепсин К и MiTF [54].

Ангиомиоаденоматозная опухоль – редкое новообразование из семейства эпителиальных и стромальных опухолей почки. В настоящее время в мире описано около 50 случаев. Как самостоятельная нозологическая единица не включена в Международную классификацию опухолей почки ВОЗ 2016 г. Микроскопически она имеет полифазную гистоархитектонику и представлена микротубулярными и/или glandулярными структурами из светлых эпителиоидных клеток. В строме – явления выраженной пролиферации гладкомышечных элементов и микрососудов. По данным литературы, в эпителиоидном компоненте обнаруживается положительная экспрессия к EMA, CK7, CK20, PanCK и CAM5.2 [55, 56].

Таким образом, опухоли почки со светлой цитоплазмой представляют собой широкую и гетерогенную группу заболеваний. С каждым последующим пересмотром классификация этих опухолей неуклонно расширяется, поскольку появляются все новые критерии дифференциальной диагностики с применением ИГХ-исследования и молекулярных маркеров. Внедрение в морфологическую практику усовершенствованных алгоритмов ИГХ-диагностики сможет обеспечить высокую диагностическую достоверность в определении конкретной нозологической формы новообразований, а в конечном итоге более достоверно прогнозировать течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
- Ridge C.A., Pua B.B., Madoff D.C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014;31(1):3–8. DOI: 10.1055/s-0033-1363837.
- Goyal R., Gersbach E., Yang X.J., Rohan S.M. 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.
- 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.
- Bai X., Wu C.L. Renal cell carcinoma and mimics: pathologic primer for radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(6):1289–93. DOI: 10.2214/AJR.12.8586.
- Reuter V.E., Tickoo S.K. Adult renal tumors. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Vol. 2. 5th edn. Eds.: S.E. Mills, D. Carter, J.K. Greenson et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. Pp. 1758–1798.
- Storkel S., Eble J.N., Adlakha K. et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1, Union Internationale Contrele Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):987–9.
- MacLennan G.T., Cheng L. Neoplasms of the kidney. In: Urologic Surgical Pathology. 2nd edn. Eds.: D.G. Bostwick, L. Cheng. London, United Kingdom: Mosby Elsevier, 2008. Pp. 77–171.
- Amin M.B., 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):281–91.
- Ning L., Weidong G., Feng Q. 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? *Am J Pathol* 2018;188(4):929–36. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.12.018.
- de Peralta-Venturina M., Moch H., Amin M. et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(3):275–84.
- Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655–63.
- Vérine J., Colin D., Nheb M. et al. Architectural patterns are a relevant morphologic grading system for clear cell renal cell carcinoma prognosis assessment. *Am J Surg Pathol* 2018;42(4):423–41. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001025.
- Al-Ahmadie H.A., Alden D., Fine S.W. et al. Role of immunohistochemistry in the evaluation of needle core biopsies in adult renal cortical tumors: an *ex vivo* study. *Am J Surg Pathol* 2011;35(7):949–61. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821e25cd.
- Wykoff C.C., Beasley N.J., Watson P.H. et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res* 2000;60(24):7075–83.
- Goyal R., Zhu B., Parimi V. et al. Immunohistochemical (IHC) expression of carbonic anhydrase IX (CA9) in papillary (PRCC) and chromophobe (CHRCC) renal cell carcinoma is associated with necrosis. *Mod Pathol* 2011;24(1S):194A.
- Goyal R., Gersbach E., Yang X.J., Rohan S.M. 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.
- Mancilla-Jimenez R., Stanley R.J., Blath R.A. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38(6):2469–80.
- Delahunt B., Eble J.N., McCredie M.R. et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32(6):590–5. DOI: 10.1053/hupa.2001.24984.
- Tretiakova M.S., Sahoo S., Takahashi M. et al. Expression of alphas-methylacyl-CoA racemase in papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):69–76.
- Skinninger B.F., Folpe A.L., Hennigar R.A. et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):747–54.
- Kuroda N., Kanomata N., Yamaguchi T. et al. Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 2011;44(2):111–5. DOI: 10.1007/s00795-009-0461-z.
- Amin M.B., Paner G.P., Alvarado-Cabrero I. 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. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181831e68.
- Przybycin C.G., Cronin A.M., Darvishian F. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 203 tumors in 200 patients with primary resection at a single institution. *Am J Surg Pathol* 2011;35(7):962–70. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821a455d.
- Abrahams N.A., MacLennan G.T., Khoury J.D. et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology* 2004;45(6):593–602. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.02003.x.
- Nagy A., Zoubakov D., Stupar Z., Kovacs G. Lack of mutation of the folliculin gene in sporadic chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Int J Cancer* 2004;109(3):472–5. DOI: 10.1002/ijc.11694.
- Rohan S.M., Xiao Y., Liang Y. et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel–Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 2011;24(9):1207–20. DOI: 10.1038/modpathol.2011.80.
- Kuroda N., Ohe C., Kawakami F. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(11):7312–8.
- Gobbo S., Eble J.N., Grignon D.J. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32(8):1239–45. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318164bcb.
- Suzigan S., López-Beltrán A., Montironi R. 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. DOI: 10.1309/AH6F-C77P-YR2V-6YAY.
- Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1469–89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
- Hindman N.M., Bosniak M.A., Rosenkrantz A.B. et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: comparison of imaging and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(1):W20–6. DOI: 10.2214/AJR.11.6762.
- Williamson S.R., Halat S., Eble J.N. 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. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825b37f0.
- Sun B.L., Abern M., Garzon S. et al. Cystic nephroma/mixed epithelial stromal tumor:

- a benign neoplasm with potential for recurrence. *Int J Surg Pathol* 2015;23(3):238–42. DOI: 10.1177/1066896914563391.
36. Smith S.C., Trpkov K., Chen Y.B. et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40(11):1457–72. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000719.
 37. Indraneel B., Sher S.Y., Vinay T. et al. Tubulocystic renal cell carcinoma: a great imitator. *Rev Urol* 2016;18(2):118–21. DOI: 10.3909/riu0692.
 38. Skinnider B.F., Folpe A.L., Hennigar R.A. et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):747–54.
 39. Argani P., Antonescu C.R., Illei P.B. et al. Primary renal neoplasms with the *ASPL-TFE3* gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001;159(1):179–92. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61684-7.
 40. Argani P., Olgac S., Tickoo S.K. et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31(8):1149–60. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318031ffff.
 41. Davis I.J., Hsi B.L., Arroyo J.D. et al. Cloning of an alpha-*TFEB* fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21;q13) chromosome translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(10):6051–6. DOI: 10.1073/pnas.0931430100.
 42. Argani P., Lal P., Hutchinson B. et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for *TFE3* in neoplasms with *TFE3* gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):750–61.
 43. Hes O., Comperat E.M., Rioux-Leclercq N. et al. The 2012 ISUP Vancouver and 2016 WHO classification of adult renal tumors: changes for common renal tumors. *Diagnostic Histopathol* 2016;22(2):41–6. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.01.003.
 44. Lopez-Beltran A., Kirkali Z., Montironi R. et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int* 2012;110(6):786–93. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10934.x.
 45. Perrino C.M., Grignon D.J., Williamson S.R. et al. Morphological spectrum of renal cell carcinoma, unclassified: an analysis of 136 cases. *Histopathology* 2018;72(2):305–19. DOI: 10.1111/his.13362.
 46. Brunelli M., Gobbo S., Segala D. et al. Clear or basophilic type 1 papillary renal cell carcinoma-like cells occurring in the central fibrous scar of renal oncocytoma represent a potential diagnostic pitfall. *Mod Pathol* 2010;23(1S):182A.
 47. Campodonico F., Carmignani G., Toncini C. Bilateral renal oncocytosis with renal failure. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(6):648–9. DOI: 10.1043/0003-9985(2002)126<0648:BROWRF>2.0.CO;2.
 48. Hes O., Michal M., Kuroda N. et al. Vimentin reactivity in renal oncocytoma: immunohistochemical study of 234 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(12):1782–8. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1782:VR IROI]2.0.CO;2.
 49. Liu L., Qian J., Singh H. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(8):1290–7. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1290:IAOCR CJ]2.0.CO;2.
 50. Zhou M., Kort E., Hoekstra P. et al. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):72–80. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181852105.
 51. Stamatiou K., Polizois K., Kollaitis G. et al. Cystic nephroma: a case report and review of the literature. *Cases J* 2008;1(1):267. DOI: 10.1186/1757-1626-1-267.
 52. Cibas E.S., Goss G.A., Kulke M.H. et al. Malignant epithelioidangiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):121–6.
 53. Kawaguchi K., Oda Y., Nakanishi K. et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):523–9.
 54. Tan G., Liu L., Qiu M. et al. Clinicopathologic features of renal epithelioidangiomyolipoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(1):1077–80.
 55. Michal M., Hes O., Nemcova J. 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.
 56. Jayalakshmy P.S., Jose M., Feroze M. et al. Renal angiomyoadenomatous tumour. *Turk J Urol* 2017;43(3):378–82. DOI: 10.5152/tud.2017.32067.

Вклад авторов

Ю.И. Османов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Коган, Л.О. Севергина, Л.М. Рапопорт: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Н.С. Александров, Д.Г. Цариченко, Д.О. Королёв: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.I. Osmanov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Kogan, L.O. Severgina, L.M. Rapoport: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

N.S. Aleksandrov, D.G. Tsarichenko, D.O. Korolyov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.И. Османов/Yu.I. Osmanov: <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>

Е.А. Коган/E.A. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Л.О. Севергина/L.O. Severgina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-8707>

Л.М. Рапопорт/L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Н.С. Александров/N.S. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0003-2104-5307>

Д.Г. Цариченко/D.G. Tsarichenko: <https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

Д.О. Королёв/D.O. Korolyov: <https://orcid.org/0000-0001-8861-8187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 13.05.2019. **Принята к публикации:** 18.06.2019.

Article received: 13.05.2019. **Accepted for publication:** 18.06.2019.