

ПЯТОЕ ИЗДАНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ. ОБЗОР ИЗМЕНЕНИЙ

Н. А. Горбань¹, Д. С. Михайленко²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Представления об опухолях почек за последние 20 лет претерпели большие изменения. В статье приведен анализ новой классификации опухолей почек и ее реформирования. Пятое издание классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов отражает развитие концепции, заложенной в предыдущих изданиях. Преобразована и усовершенствована концептуальная организация классификации опухолей почек, включены новые типы.

Ключевые слова: опухоль почки, почечно-клеточный рак, 5-е издание классификации Всемирной организации здравоохранения

Для цитирования: Горбань Н.А., Михайленко Д.С. Пятое издание классификации Всемирной организации здравоохранения почечно-клеточных опухолей. Обзор изменений. Онкопатология 2023;1–2(6):26–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2023-6-1-2-26-32>

The 5th edition of the World Health Organization classification of renal cell tumors. Overview of changes

N.A. Gorban¹, D.S. Mikhaylenko²

¹Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Nina Andreevna Gorban perovanina@mail.ru

The understanding of kidney tumors has undergone great changes over the past 20 years. The article provides an analysis of the new classification of kidney tumors and its reform. The 5th edition of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs reflects the development of the concept laid down in previous editions. The conceptual organization of the classification of renal tumors has been transformed and improved, and new types have been included.

Keywords: kidney tumor, renal cell carcinoma, 5th edition of the World Health Organization classification

For citation: Gorban N.A., Mikhaylenko D.S. The 5th edition of the World Health Organization classification of renal cell tumors. Overview of changes. Onkopatologiya = Oncopathology 2023;1–2(6):26–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2023-6-1-2-26-32>

ВВЕДЕНИЕ

Одна из бурно развивающихся тем в онкопатологии — представления об опухолях почек, которые за последнее время претерпели большие изменения. Концептуальный прорыв ознаменовался изданием

в 1998 г. Гейдельбергской классификации почечно-клеточных опухолей, в основу которой были положены в первую очередь молекулярно-генетические изменения, присущие той или иной опухоли, а лишь затем морфологические характеристики [1, 2]. Классификация

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004 г. (3-е издание) явилась признанием нового революционного подхода, а 4-е и 5-е издания продолжили отражать развитие этих идей [3, 4]. В 5-м издании, вышедшем в свет в 2022 г., изменена и усовершенствована концептуальная организация классификации опухолей почек, внесены новые типы почечно-клеточных опухолей [5].

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Важным организационным изменением в 5-м издании классификации ВОЗ является разделение почечно-клеточных опухолей на основании тех или иных признаков на 6 категорий. Для каждого объекта, включенного в классификацию, был введен раздел «основные и дополнительные диагностические критерии», содержащие ключевые морфологические диагностические критерии в сочетании с иммуногистохимическими и/или молекулярно-генетическими исследованиями [5].

к классификация почечно-клеточных опухолей:

1. Светлоклеточные опухоли:
 - светлоклеточный почечно-клеточный рак;
 - мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала.
2. Папиллярные опухоли:
 - папиллярная аденома;
 - папиллярный почечно-клеточный рак.
3. Онкоцитарные и хромофобные опухоли:
 - онкоцитомы;
 - хромофобный почечно-клеточный рак;
 - другие онкоцитарные опухоли почки.
4. Опухоли собирательных протоков:
 - рак из собирательных протоков.
5. Другие почечно-клеточные опухоли:
 - папиллярная светлоклеточная почечно-клеточная опухоль;
 - муцинозный тубулярный и веретенчатый почечно-клеточный рак;
 - тубулокистозный почечно-клеточный рак;
 - приобретенный почечно-клеточный рак, ассоциированный с кистозной болезнью;
 - эозинофильный солидно-кистозный почечно-клеточный рак;
 - почечно-клеточный рак без дополнительных уточнений.
6. Молекулярные типы почечно-клеточных карцином:
 - почечно-клеточный рак с перестройкой *TFE3*;
 - почечно-клеточный рак с перестройкой *TFEB*;
 - почечно-клеточный рак с мутацией *ELOG (TCEB1)*;
 - почечно-клеточный рак с дефицитом фумаратгидратазы (FH);
 - почечно-клеточный рак с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH);
 - почечно-клеточный рак с перестройкой *ALK*;

- почечно-клеточный медуллярный рак с дефицитом SMARCB1.

Градирование. Система градирования, основанная на ядерных признаках, была предложена для светлоклеточных (сПКР) и папиллярных почечно-клеточных карцином (пПКР) [6]. В новой классификации ВОЗ 2022 г. критерии градаций остались прежними (см. таблицу), но даны рекомендации относительно опухолей гетерогенного строения. Градировать такие опухоли следует по наибольшей градации, если она представлена по крайней мере 1 полем зрения на большом увеличении [5]. Однако конкретная площадь поля зрения не указана (в большинстве современных микроскопов она составляет 0,23 мм²). Кроме того, необходимо указать гетерогенный характер опухоли, особенно при комбинации градаций G3 и G4. Так, сПКР, полностью представленный G4, имеет значительно худший исход, чем рак G3 с компонентом G4. Также имеется значительная разница в выживаемости при гетерогенных опухолях, в которых градация G4 занимает <10 % и >50 % [5].

Градирование светлоклеточного и папиллярного типов рака
Grading of clear cell and papillary types of cancer

Градация Grade	Характеристика ядра Nucleus characteristics	Ядрышки Nucleoli
G1	Круглые, одинаковые, напоминают лимфоциты Round, identical, reminiscent of lymphocytes	Отсутствуют или незаметны Absent or invisible
G2	Крупнее, неправильной формы Larger, irregularly shaped	Видны при увеличении 400 Visible at 400x magnification
G3	Крупнее, неправильной формы Larger, irregularly shaped	Видны при увеличении 100 Visible at 100x magnification
G4	Крупные, причудливой формы, выраженный ядерный полиморфизм, многоядерные клетки, саркоматоидный или рабдоидный компоненты Large, bizarre shape, strongly marked nuclear pleomorphism, multinucleated cells, sarcomatoid or rhabdoid components	Выраженные, имеются митозы Strongly marked, there are mitoses

Светлоклеточные почечно-клеточные опухоли. Характерным признаком этой группы рака почки являются мутации гена *VHL*, при которых развиваются сПКР и мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала (мкОНЗП) [5]. При сПКР с нетипичной морфологической картиной рекомендовано проводить дополнительные исследования: иммуногистохимическое (ИГХ) определение экспрессии

карбоангидразы 9 (CA9), молекулярно-генетическую идентификацию мутации *VHL* или потери хромосомы 3p.

Морфологические признаки мкОНЗП перекрываются с признаками кистозного и даже солидного сПКР с фокальным кистозно-дегенеративным компонентом, поэтому на основании пункционной биопсии такой диагноз ставить нельзя [7–9]. Кроме того, светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная опухоль (спПКО) и мкОНЗП имитируют друг друга [9]. Стадированию опухоль не подлежит.

Папиллярные опухоли. Категория включает папиллярную аденому и папиллярный почечно-клеточный рак (пПКР) [5]. В предыдущих 3-м и 4-м изданиях классификации ВОЗ пПКР делили на 2 гистологических типа: тип 1 и тип 2 [3, 4]. В 5-м издании классификации ВОЗ 2022 г. пПКР не делят на типы, и к классическому пПКР относят тот, который ранее считали пПКР 1-го типа. Опухоли, которые ранее относили к пПКР 2-го типа, были реклассифицированы в другие категории, например спорадический ПКР с дефицитом FH, ПКР с транслокацией семейства *MtTF*, ПКР с перестройкой *ALK*, ПКР, ассоциированный с приобретенным кистозным заболеванием, и эозинофильный солидно-кистозный ПКР [5].

В то же время морфологический спектр пПКР теперь включает, помимо классического пПКР, 2 недавно описанные опухоли. Уртиноподобная опухоль имеет характерное морфологическое строение, сходное с таковым опухоли Уртина слюнной железы [10]. Папиллярная опухоль с обратной полярностью обладает специфическими ИГХ-характеристиками и молекулярно-генетическими изменениями: экспрессирует *GATA3*, вариабельно экспрессирует *AMACR* и не экспрессирует виментин; для нее характерны мутации в «горячих точках» гена *KRAS* и отсутствие трисомии хромосом 7 и 17 [11, 12].

Онкоцитарные хромофобные опухоли. Эта категория включает в себя онкоцитому, хромофобный рак и группу «Другие онкоцитарные опухоли». «Другие онкоцитарные опухоли» — это гетерогенная группа индолентных опухолей с морфологическими признаками низкой степени злокачественности. К ним относят гибридные опухоли, обладающие одновременно признаками и онкоцитомы, и хромофобного рака, и опухоли из клеток с эозинофильной цитоплазмой, обозначаемые как «онкоцитарная опухоль низкого злокачественного потенциала, без дополнительного уточнения», поскольку на настоящий момент более точно классифицировать их невозможно [5]. Для наследственных онкоцитарных опухолей, связанных с синдромом Берта–Хогга–Дуба или другими наследственными синдромами, предложен термин «гибридные онкоцитарные хромофобные опухоли», который не следует использовать для спорадических опухолей [5].

Вполне вероятно, что из группы «Другие онкоцитарные опухоли» выделяют новые типы и подтипы почечно-клеточных опухолей. Так, в рамках этой категории уже описаны 2 новых образования, которые можно отличить по их клиническим, морфологическим, ИГХ и молекулярным особенностям: эозинофильная вакуолизированная опухоль (ЭВО) и высокодифференцированная онкоцитарная опухоль (ВДОО).

Эозинофильная вакуолизированная опухоль, как правило, является одиночной и спорадической, размером около 3–4 см, иногда встречается у пациентов с туберозным склерозом. В настоящее время описано >50 случаев ЭВО, и все эти случаи были без признаков рецидива или метастазирования [5]. ЭВО — солидная опухоль, в которой отсутствуют отчетливый кистозный компонент и хорошо сформированная капсула. Почти всегда на периферии присутствуют толстостенные сосуды. Клетки имеют эозинофильную цитоплазму и выраженные внутрицитоплазматические вакуоли, округлые или овальные ядра с ядрышками, которые могут быть довольно крупными. ЭВО обычно экспрессирует *CD117*, *CD10* и катепсин К (в некоторых случаях фокально). *CK7* положителен только в редких, рассеянных клетках, что напоминает иммунопрофиль онкоцитомы. Недавнее исследование также выявило наличие в этих опухолях мутаций *MTOR*, *TSC2* и *TSC1*, которые часто носили взаимоисключающий характер [13, 14].

Высокодифференцированная онкоцитарная опухоль представляет собой новообразование с низкой ядерной градацией, диффузной выраженной экспрессией *CK7* и *GATA3*, отсутствием экспрессии *CD117*. ВДОО имеет общие черты с онкоцитомой почки и хромофобным раком. При электронной микроскопии выявляют обильные, плотно расположенные цитоплазматические митохондрии, как в онкоцитоме. Обычно ВДОО единичная, спорадическая, но у пациентов с терминальной стадией заболевания почек и у пациентов с туберозным склерозом могут быть множественные опухоли. Все описанные на сегодняшний день случаи ВДОО (>200) вели себя индолентно [14–17].

«Другие почечно-клеточные опухоли» — группа разнообразных, не связанных между собой опухолей почек, которые не подпадают под другие категории. Некоторые опухоли, включенные в эту категорию, были и в предыдущем издании (например, муцинозный и тубулярный веретенноклеточный почечно-клеточный рак, приобретенный почечно-клеточный рак, ассоциированный с кистозной болезнью), в то время как другие являются новыми, например эозинофильный солидно-кистозный почечно-клеточный рак. В эту группу также входит спПКО, которую в этом издании реклассифицировали из светлоклеточного папиллярного рака. До сих пор не описано ни одного случая метастазирования данной опухоли, поэтому ее более не относят к карциномам. СпПКО может возникать

при терминальной хронической почечной недостаточности как множественные узлы. Она состоит из светлых клеток с низкой ядерной градацией, формирующих канальцы, гнезда и сосочки с ориентированными к просвету ядрами. Опухоль имеет характерный иммунофенотип: диффузную экспрессию CK7 и чашеобразное окрашивание CAIX (CA9) [18–20]. Несмотря на то, что эту опухоль более не считают карциномой, ее все же рекомендовано стадировать (>95 % опухолей соответствуют pT1N0) [5, 19].

Эозинофильный солидно-кистозный почечно-клеточный рак впервые описан у пациентов с туберозным склерозом, но может возникать спорадически из-за соматических мутаций генов *TSC1* или *TSC2*, приводящих к активации комплекса mTOR1. Это индолентная опухоль, которая встречается чаще у женщин и редко метастазирует. Опухоль имеет солидно-кистозное строение, характерной особенностью является наличие грубых, от базофильных до пурпурных, цитоплазматических гранул (пятнистость), соответствующих агрегатам эндоплазматического ретикулаума. В опухоли обычно рассеяны пенистые гистиоциты и лимфоциты. Для эозинофильного солидно-кистозного почечно-клеточного рака характерны экспрессия CK20 и катепсина К, отсутствие экспрессии CK7 и CD117 [21–24].

Почечно-клеточный рак без дополнительных уточнений представляет собой группу низкодифференцированных опухолей, которые нельзя отнести ни к одному из известных подтипов почечно-клеточного рака. Как правило, это опухоли высокой степени злокачественности, местно-распространенные, больших размеров. К данной группе относят саркоматоидные опухоли без признаков какой-либо дифференцировки [5, 25].

Молекулярные типы почечно-клеточного рака. Категория «Молекулярные типы почечно-клеточного рака» появилась в обновленной классификации благодаря открытиям в области генетики опухолей почек. Молекулярно-генетические изменения, характерные для той или иной опухоли, часто имеют отражение в морфологических признаках. Особенности морфологического строения опухоли и их своеобразный иммунофенотип могут позволить предположить конкретный тип опухоли или даже установить окончательный диагноз, который все же следует подтвердить молекулярно-генетическими методами [5].

В предыдущей классификации MiTF-ассоциированный почечно-клеточный рак включал в себя почечно-клеточный рак, ассоциированный с транслокацией Xp11 и образованием химерных генов с участием *TFE3*, и почечно-клеточный рак с транслокацией t(6;11) и химерами с перестройкой гена *TFEB* [3, 4]. К 5-му изданию представления об этих опухолях расширились. Выяснилось, что при почечно-клеточном раке с реаранжировкой *TFE3* химера с *TFE3* может быть с разными генами-партнерами, чаще всего *ASPSR1*, *PRCC*

и *SFPQ21*. Однако за последние годы список генов-партнеров значительно вырос, их известно уже >20 (например, гены в непосредственной близости от Xp11, такие как *RBM10*, *GRIPAP1*, *RBMX* и *NONO*). Такая генетическая изменчивость в почечно-клеточном раке с перестройкой *TFE3* объясняет большое разнообразие морфологических фенотипов и ложноотрицательные результаты при FISH-исследовании [5, 26, 27]. Почечно-клеточный рак могут имитировать пекомы с перестройками *TFE3*, но они не экспрессируют PAX8, что отличает их от почечно-клеточного рака с перестройкой *TFE3* [28, 29].

Ранее считалось, что почечно-клеточный рак с перестройкой *TFEB* является индолентной опухолью у детей или молодых [4]. Новые данные свидетельствуют о том, что это неоднородная группа опухолей с различными генетическими нарушениями, вовлекающими ген *TFEB*: опухоль имеет либо транслокацию, либо амплификацию *TFEB* [5]. Причем опухоли с разными генетическими нарушениями имеют разные прогностические и клинические характеристики. Так, почечно-клеточный рак с транслокацией *TFEB* характерен для детей и молодых пациентов и представляет собой индолентное двухфазное новообразование низкой ядерной градации с гнездами крупных светлых клеток и более мелкими клетками, сгруппированными вокруг скоплений гиалинового материала базальной мембраны [30–32]. Транслокация t(6;11) обычно объединяет *TFEB* с *MALAT1* (Alpha), но могут быть альтернативные партнеры по слиянию, включая *COL21A1*, *CADM2*, *EWSR1*, *CLTC*, *PPP1R10*, *ACT*, *NEXT1* и *KHDRBS2* [33, 34]. Почечно-клеточный рак с амплификацией *TFEB* характерен для пожилых пациентов, часто является опухолью высокой степени злокачественности и высокой стадии, морфологически — часто с онкоцитарной и папиллярной морфологией [30, 31]. Оба подтипа экспрессируют ядерный TFEB, катепсин К и меланоцитарные маркеры.

Почечно-клеточный рак с дефицитом Fh. Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (HLRCC) был признан отдельным заболеванием в классификации ВОЗ 2016 г. [4]. HLRCC характеризуется лейомиомами кожи и матки (у женщин) и предрасположенностью к развитию агрессивной формы почечно-клеточного рака, в основе которой лежат аутосомно-доминантные герминальные мутации в гене, кодирующем фумаратгидратазу (*FH*) и локализованном на хромосоме 1q43 [5, 35]. Последующие исследования обнаружили в опухолях биаллельную инактивацию гена *FH*, приводящую к дефициту белка FH у пациентов без личного или семейного анамнеза HLRCC. Такие случаи ранее диагностировали как «неклассифицированный почечно-клеточный рак высокой степени злокачественности», «тубулокистозные карциномы с дедифференцированными очагами», «папиллярный рак 2-го типа» и «карцинома собирательных

протоколов» [35]. В классификации ВОЗ 2022 г. для таких опухолей, имеющих морфологическое строение, сходное с тем, которое наблюдают при синдроме HLRCC, был принят термин «почечно-клеточный рак с дефицитом FH». Эти опухоли обладают широким морфологическим спектром, включающим папиллярные, тубулярные, тубулокистозные, крибозные, солидные/саркоматоидные и кистозные элементы. Наиболее характерный, но неспецифичный цитологический признак — наличие заметных вишнево-красных включений, похожих на ядрышки, которые присутствуют по крайней мере очагово [5, 35]. Также характерны потеря экспрессии FH при ИГХ-реакции, экспрессия S-(2-сукцино)-цистеина (2SC) [5, 36].

Почечно-клеточный медулярный рак с дефицитом SMARCB1. Выяснилось, что для медулярных карцином характерна потеря ядерной экспрессии белка SMARCB1 (INI1 SNF5, BAF47), поэтому они были переименованы в «почечно-клеточный медулярный рак с дефицитом SMARCB1» [5]. Это редкий и агрессивный тип карцином, который встречается почти исключительно в мозговом веществе почек у молодых пациентов африканского происхождения с серповидноклеточной анемией или изредка с другими гемоглобинопатиями [36, 37]. Потеря белка SMARCB1 была обнаружена при карциномах почек, морфологически неотличимых от почечно-медулярной карциномы, и у пациентов без гемоглобинопатий [37]. В 5-м издании классификации ВОЗ рекомендовано такие опухоли рассматривать как подтип SMARCB1-дефицитного медулярного почечно-клеточного рака [5, 37].

Однако потеря SMARCB1 может наблюдаться и при других типах почечно-клеточного рака и связана обычно либо с дедифференцировкой, либо с рабдоидной морфологией и, вероятно, представляет собой вторичное событие [38]. Классифицировать такие опухоли необходимо в соответствии с их первичным типом (например, светлоклеточный почечно-клеточный рак с рабдоидной/дедифференцированной морфологией) [5, 37, 38].

Почечно-клеточный рак с перестройкой ALK был впервые описан в 2011 г. В новой классификации ВОЗ 2022 г. он включен в раздел молекулярных типов почечно-клеточных карцином [5]. Почечно-клеточный рак с перестройкой ALK характеризуется слиянием гена ALK, расположенного на хромосоме 2p23, с различными генами-партнерами, такими как *VCL*, *HOOK1*, *STRN*, *TPM3*, *EML4*, *PLEKHA7*, *CLIP1*, *KIF5B* и *KIAA1217* [5, 39, 40]. Почечно-клеточный рак с перестройкой ALK встречается у пациентов широкого возрастного диапазона и различного расового происхождения. Большинство случаев почечно-клеточного рака с перестройкой ALK являются индолентными, но у небольшого числа больных были зарегистрированы агрессивное клиническое течение и метастазы [5].

Почечно-клеточный рак с перестройкой ALK является солитарной опухолью и обычно имеет разно-

образное морфологическое строение, включая папиллярный, солидный, тубулярный, трабекулярно-кистозный, крибозный характер роста, может быть в виде дискретных клеток, в том числе перстневидных, напоминать муцинозный тубулярный и веретенноклеточный почечно-клеточный рак или метанефрическую аденому [5, 39]. В этих опухолях обычно выявляют муцинозный компонент (внутриклеточный или интерстициальный), что может вызвать подозрение на муцинозный тубулярный и веретенноклеточный почечно-клеточный рак. Скрининг перестройки ALK ИГХ-методом (например, с использованием моноклональных ALK-антител 5A4) или молекулярными методами (FISH или секвенирование) следует проводить при всех трудно поддающихся классификации опухолях почек смешанного, необычного строения или содержащих муцинозный компонент [40, 41]. Почечно-клеточный рак с перестройкой ALK является клинически важным диагнозом из-за доступности таргетной терапии ингибиторами ALK [42].

Почечно-клеточный рак с мутацией гена ELOC (ранее *TCEB1*) включен в классификации ВОЗ 2022 г. в категорию «Молекулярные типы почечно-клеточного рака» [5]. Для почечно-клеточного рака с мутацией *ELOC* характерны повторяющиеся «горячие» мутации гена *ELOC* (*TCEB1*) (8q21), кодирующего элонгин C, и это является главным критерием для диагностики. Почечно-клеточный рак с мутацией *ELOC* обычно имеет нодулярное строение: толстые фиброзно-мышечные тяжи на периферии опухоли разделяют узлы из опухолевых клеток со светлой обильной цитоплазмой, формирующих солидные, ацинарные и фокальные сосочковые структуры [5, 43]. Однако некоторые спорадические формы почечно-клеточного рака, обусловленные мутациями в генах сигнального пути TSC/mTOR, называемые «почечно-клеточный рак с фибромиоматозной или лейомиоматозной стромой», и аналогичные опухоли у пациентов с туберозным склерозом морфологически практически неразличимы от почечно-клеточного рака с мутацией *ELOC*. Специфических морфологических признаков, позволяющих надежно отличать почечно-клеточный рак с мутацией *ELOC* от других подобных опухолей, таких как сПКР и папиллярная светлоклеточная почечно-клеточная опухоль, не существует, а его ИГХ-профиль неспецифичен, за исключением экспрессии CK7, которая обычно диффузная, но в некоторых случаях также может быть неоднородной. В случаях, когда морфология и ИГХ-исследование не позволяют установить однозначный диагноз, рекомендовано проводить молекулярно-генетическое исследование генов *VHL*, *ELOC*, *TSC1/2* и *MTOR* [5, 43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере обновленной патоморфологической классификации опухолей почек мы видим развитие и все возрастающую роль молекулярно-генетических

исследований в онкологии, необходимость их применения в ежедневной патологоанатомической диагностической практике. Пока эти методы исследования малодоступны в большинстве онкологических учреждений страны, повсеместно в полной мере использо-

вать новую классификацию в рутинной работе крайне затруднительно. Необходимо тесное взаимодействие и взаимопонимание между патологоанатомами и лабораторными генетиками, создание и развитие центров по диагностике опухолей почек.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours *J Pathol* 1997;183:131–3.
- Fleming S. Genetics of kidney tumours. *Forum (Genova)* 1998;8(2):176–84.
- Eble J.N. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, Oxford: IARC Press, Oxford University Press, 2004.
- Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2016.
- WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs (ed. 5). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2022.
- Delahunt B., Cheville J.C., Martignoni G. et al. Members of the ISUP Renal Tumor Panel. 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. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb
- Tretiakova M., Mehta V., Kocherginsky M. et al. Predominantly cystic clear cell renal cell carcinoma and multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential form a low-grade spectrum. *Virchows Arch* 2018;473(1):85–93. DOI: 10.1007/s00428-018-2371-8
- 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
- Westerman M.E., Cheville J.C., Lohse C.M. et al. Long-term outcomes of patients with low grade cystic renal epithelial neoplasms. *Urology* 2019;133:145–50. DOI: 10.1016/j.urolgy.2019.07.017
- Skenderi F., Ulamec M., Vanecek T. et al. Warthin-like papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and molecular genetic analysis of 11 cases. *Ann Diagn Pathol* 2017;27:48–56. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.01.005
- Kunju L.P., Wojno K., Wolf J.S.Jr. et al. Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and nonoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features. *Hum Pathol* 2008;39(1):96–101. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.05.016
- Al-Obaidy K., Eble J.N., Nassiri M. et al. Recurrent *KRAS* mutations in papillary renal neoplasm with reverse polarity. *Mod Pathol* 2020;33(6):1157–64. DOI: 10.1038/s41379-019-0362-1
- Chen Y.B., Mirsadraei L., Jayakumaran G. et al. Somatic mutations of *TSC2* or *MTOR* characterize a morphologically distinct subset of sporadic renal cell carcinoma with eosinophilic and vacuolated cytoplasm. *Am J Surg Pathol* 2019;43(1):121–31. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001170
- Tjota M., Chen H., Parilla M. et al. Eosinophilic renal cell tumors with a *TSC* and *MTOR* gene mutations are morphologically and immunohistochemically heterogeneous: clinicopathologic and molecular study. *Am J Surg Pathol* 2020;44(7):943–54. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001457
- Trpkov K., Williamson S.R., Gao Y. et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): A distinct entity? *Histopathology* 2019;75(2):174–84. DOI: 10.1111/his.13865
- Siadat F., Trpkov K. ESC, ALK, HOT and LOT: Three letter acronyms of emerging renal entities knocking on the door of the WHO Classification. *Cancers (Basel)* 2020 ;12(1):168. DOI: 10.3390/cancers12010168
- Guo Q., Liu N., Wang F. et al. Characterization of a distinct low-grade oncocytic renal tumor (CD117-negative and cytokeratin 7-positive) based on a tertiary oncology center experience: the new evidence from China. *Virchows Arch* 2021;478(3):449–58. DOI: 10.1007/s00428-020-02927-0
- Dhakal H.P., McKenney J.K., Khor L.Y. et al. Renal neoplasms with overlapping features of clear cell renal cell carcinoma and clear cell papillary renal cell carcinoma: A clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):141–54. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000583
- Williamson S.R., Gupta N.S., Eble J.N. et al. Clear cell renal cell carcinoma with borderline features of clear cell papillary renal cell carcinoma: Combined morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2015;39(11):1502–10. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000514
- Wang K., Zarzour J., Rais-Bahrami S., Gordetsky J. Clear cell papillary renal cell carcinoma: New clinical and imaging characteristics. *Urology* 2017;103:136–41. DOI: 10.1016/j.urolgy.2016.12.002
- Guo J., Tretiakova M.S., Troxell M.L. et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. *Am J Surg Pathol* 2014;38(11):1457–67. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000248
- Schreiner A., Daneshmand S., Bayne A. et al. Distinctive morphology of renal cell carcinomas in tuberous sclerosis. *Int J Surg Pathol* 2010;18(5):409–18. DOI: 10.1177/1066896909333510
- Trpkov K., Hes O., Bonert M. et al. Eosinophilic, solid, and cystic renal cell carcinoma: Clinicopathologic study of 16 unique, sporadic neoplasms occurring in women. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):60–71. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000508
- Palsgrove D.N., Li Y., Pratilas C.A. et al. Eosinophilic solid and cystic (ESC) renal cell carcinomas harbor *TSC* mutations: Molecular analysis supports an expanding clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2018;42(9):1166–81. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001111
- Akgul M., Cheng L. Immunophenotypic and pathologic heterogeneity of unclassified renal cell carcinoma: A study of 300 cases. *Hum Pathol* 2020;102:70–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.06.007
- Argani P., Zhang L., Reuter V.E. et al. RBM10-TFE3 renal cell carcinoma: A potential diagnostic pitfall due to cryptic intrachromosomal Xp11.2 inversion resulting in false-negative TFE3 FISH. *Am J Surg Pathol* 2017;41(5):655–62. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000835
- Argani P., Antonescu C.R., Couturier J. et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1553–66. DOI: 10.1097/00000478-200212000-00003
- Argani P., Aulmann S., Karanjawala Z. et al. Melanotic Xp11 translocation renal cancers: a distinctive neoplasm with overlapping

- features of PEComa, carcinoma, and melanoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):609–19. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818fbdff
29. Argani P., Aulmann S., Illei P.B. et al. A distinctive subset of PEComas harbors *TFE3* gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1395–406. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f17ac0
 30. Argani P., Reuter V.E., Zhang L. et al. *TFEB*-amplified renal cell carcinomas: An aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *Am J Surg Pathol* 2016;40(11):1484–95. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000720
 31. Skala S.L., Xiao H., Udager A.M. et al. Detection of 6 *TFEB*-amplified renal cell carcinomas and 25 renal cell carcinomas with MITF translocations: systematic morphologic analysis of 85 cases evaluated by clinical TFE3 and TFEB FISH assays. *Mod Pathol* 2018;31(1):179–97. DOI: 10.1038/modpathol.2017.99
 32. Gupta S., Argani P., Jungbluth A.A. et al. *TFEB* expression profiling in renal cell carcinomas: Clinicopathologic correlations. *Am J Surg Pathol* 2019;43(11):1445–61. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001307
 33. Xia Q.Y., Wang X.T., Fang R. et al. Clinicopathologic and molecular analysis of the TFEB fusion variant reveals new members of *TFEB* translocation renal cell carcinomas (RCCs): Expanding the genomic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2020;44(4):477–89. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001408
 34. Calìo A., Harada S., Brunelli M. et al. *TFEB* rearranged renal cell carcinoma. A clinicopathologic and molecular study of 13 cases. Tumors harboring MALAT1-TFEB, ACTB-TFEB, and the novel NEAT1-TFEB translocations constantly express PDL1. *Mod Pathol* 2021;34(4):842–50. DOI: 10.1038/s41379-020-00713-6
 35. Harrison W.J., Andrici J., Maclean F. et al. Fumarate hydratase-deficient uterine leiomyomas occur in both the syndromic and sporadic settings. *Am J Surg Pathol* 2016;40(5):599–607. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000573
 36. Watanabe I.C., Billis A., Guimarães M.S. et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007;20(9):914–20. DOI: 10.1038/modpathol.3800934
 37. O'Donnell P.H., Jensen A., Posadas E.M. et al. Renal medullary-like carcinoma in an adult without sickle cell hemoglobinopathy. *Nat Rev Urol* 2010;7(2):110–4. DOI: 10.1038/nrurol.2009.255
 38. Agaimy A. The expanding family of SMARCB1(IN11)-deficient neoplasia: implications of phenotypic, biological, and molecular heterogeneity. *Adv Anat Pathol* 2014;21(6):394–410. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000038
 39. Debelenko L.V., Raimondi S.C., Daw N. et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol* 2011;24(3):430–42. DOI: 10.1038/modpathol.2010.213
 40. Sugawara E., Togashi Y., Kuroda N. et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer* 2012;118(18):4427–36. DOI: 10.1002/cncr.27391
 41. Kuroda N., Trpkov K., Gao Y. et al. *ALK* rearranged renal cell carcinoma (ALK-RCC): A multi-institutional study of twelve cases with identification of novel partner genes *CLIP1*, *KIF5B* and *KIAA1217*. *Mod Pathol* 2020;33(12):2564–79. DOI: 10.1038/s41379-020-0578-0
 42. Pal S.K., Bergerot P., Dizman N. et al. Responses to alectinib in ALK-rearranged papillary renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018;74(1):124–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.032
 43. Shah R.B., Stohr B.A., Tu Z.J. et al. “Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma” harbor somatic mutations of *TSC1*, *TSC2*, *MTOR*, and/or *ELOC (TCEB1)*: Clinicopathologic and molecular characterization of 18 sporadic tumors supports a distinct entity. *Am J Surg Pathol* 2020;44(5):571–81. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001422
 44. DiNatale R.G., Gorelick A.N., Makarov V. et al. Putative drivers of aggressiveness in *TCEB1*-mutant renal cell carcinoma: An emerging entity with variable clinical course. *Eur Urol Focus* 2021;7(2):381–9. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.013

конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.08.2023. **Принята к публикации:** 19.09.2023.
Article submitted: 14.08.2023. **Accepted for publication:** 19.09.2023.