Архив патологии
2020, т. 82, №2, с. 20-29
https://doi.org/10.17116/patol20208202120

Russian Journal of Archive of Patology =
Arkhiv patologii 2020, vol. 82, no 2, pp. 20-29
https://doi.org/10.17116/patol20208202120

Морфологическая характеристика и иммунофенотип почечно-клеточных карцином с эозинофильной цитоплазмой

© Ю.И. ОСМАНОВ[1, 2], Е.А. КОГАН[1], С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК[1, 3]

[1]Кафедра патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;
[2]Отделение патологической анатомии Научного клинического центра ОАО РЖД, Москва, Россия;
[3]Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эозинофильно-клеточные почечно-клеточные карциномы охватывают широкий спектр гистологических вариантов, описанных в Международной классификации опухолей почки ВОЗ 2016 г. Многообразие гистологических проявлений, связанное с особенностями морфогенеза опухолей данной группы, создают сложности для дифференциальной диагностики.

Цель исследования — изучить морфологические и иммунофенотипические особенности редких вариантов почечно-клеточных карцином с эозинофильной цитоплазмой.

Материал и методы. Исследование выполнено на операционном материале 294 пациентов с опухолью почки. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному протоколу с использованием широкой панели антител.

Результаты. На основании морфологического анализа и ИГХ-исследования опухоли были разделены на три группы: онкоцитарные опухоли, экспрессирующие классические ИГХ-маркеры онкоцитомы и хромофобной почечно-клеточной карциномы (*n*=127, 43%); онкоцитарные опухоли, не соответствующие иммунофенотипам онкоцитомы и хромофобной почечно-клеточной карциномы (*n*=50, 17%); эозинофильно-клеточные неонкоцитарные опухоли почки (*n*=117, 40%).

Выводы. На фоне появления современных критериев дифференциальной диагностики классификация почечно-клеточных карцином продолжает расширяться. На сегодняшний день гибридную онкоцитарную/хромофобную опухоль, эозинофильную солидно-кистозную почечно-клеточную карциному и фолликулярный рак почки следует рассматривать в качестве новых нозологических единиц.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, эозинофильная цитоплазма, иммунофенотип.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Османов Ю.И. — https://orcid.org/0000-0002-7269-4190; e-mail: osmanovyouseef@yandex.ru
Коган Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-1107-3753
Раденска-Лоповок С.Г. — https://orcid.org/-0002-4669-260X

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Османов Ю.И., Коган Е.А., Раденска-Лоповок С.Г. Морфологическая характеристика и иммунофенотип почечно-клеточных карцином с эозинофильной цитоплазмой. *Архив патологии*. 2020;82(2):20-29. https://doi.org/10.17116/patol20208202120

The morphological characteristics and immunophenotype of renal cell carcinomas with eosinophilic cytoplasm

© YU.I. OSMANOV[1, 2], E.A. KOGAN[1], S.G. RADENSKA-LOPOVOK[1, 3]

[1]Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[2]Department of Pathological Anatomy, Research Clinical Center, OAO «RZhD», Moscow, Russia;
[3]Department of Pathological Anatomy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Eosinophilic cellular renal cell carcinomas embrace a wide range of histological types described in the 2016 WHO International Classification of Kidney Tumors. A variety of histological manifestations associated with the features of tumor morphogenesis in this group poses difficulties in differential diagnosis.

Objective: to investigate the morphological and immunophenotypic features of rare types of renal cell carcinomas with eosinophilic cytoplasm.

Subjects and methods. An investigation was conducted using a surgical material from 294 patients with a kidney tumor. An immunohistochemical (IHC) study was performed on paraffin sections according to the standard protocol using a wide panel of antibodies.

Results. Based on a morphological analysis and IHC study, the tumors were divided into 3 groups: 1) 127 (43%) oncocytic tumors that expressed classical IHC markers for oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma; 2) 50 (17%) oncocytic tumors that did not correspond to the immunophenotypes of oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma; and 3) 117 (40%) eosinophilic cellular nononcocytic renal tumors.

Автор, ответственный за переписку: Османов Юсиф Исламович — e-mail: osmanovyouseef@yandex.ru

Corresponding author: Osmanov Yu.I. — e-mail: osmanovyouseef@yandex.ru

Conclusion. With the advent of the current differential diagnostic criteria, the classification of renal cell carcinomas continues to expand. To date, a hybrid oncocytic/chromophobic tumor, eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma, and follicular kidney cancer should be regarded as new nosological entities.

Keywords: renal cell carcinoma, eosinophilic cytoplasm, morphology, immunophenotype.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:
Osmanov Yu.I. — https://orcid.org/0000-0002-7269-4190; e-mail: osmanovyouseef@yandex.ru
Kogan E.A. — https://orcid.org/0000-0002-1107-3753
Radenska-Lopovok S.G. — https://orcid.org/0000-0002-4669-260X

TO CITE THIS ARTICLE:
Osmanov YuI, Kogan EA, Radenska-Lopovok SG. The morphological characteristics and immunophenotype of renal cell carcinomas with eosinophilic cytoplasm. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2020;82(2):20-29. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20208202120

Эозинофильно-клеточные почечно-клеточные карциномы (ЭПКК) охватывают широкий спектр гистологических вариантов, описанных в Международной классификации опухолей почки ВОЗ 2016 г. Согласно данным ВОЗ, 85—90% всех ЭПКК приходится на долю светлоклеточного, папиллярного и хромофобного вариантов почечно-клеточной карциномы (ПКК). Остальные 10—15% опухолей почек — это разнообразные, редковстречающиеся спорадические и семейные карциномы, а также группа неклассифицированных карцином [1—3]. Вместе с тем в настоящее время в литературе описаны казуистические ПКК, не включенные в последнюю Международную классификацию опухолей ВОЗ. Таким образом, диагностика различных вариантов ЭПКК остается одним из труднейших разделов онкоморфологии, что связано прежде всего с большим числом нозологических форм. Многообразие гистологических проявлений, связанное с особенностями морфогенеза опухолей этой группы, создает сложности для дифференциальной диагностики [4, 5].

Цель настоящего исследования — изучить морфологические и иммунофенотипические особенности редких вариантов ПКК с эозинофильной цитоплазмой.

Материал и методы

Клинические данные. Объектом исследования послужил архивный операционный материал от 294 больных (167 мужчин и 127 женщин) в возрасте от 17 до 79 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 г.

Гистологическое исследование. Степень злокачественности ПКК (G) оценивали по 4-уровневой системе градации согласно классификации ВОЗ/ISUP 2016 г. [6]. Стадии опухоли (pT1—T4) определяли согласно протоколу 8-го издания TNM-классификации опухолей мочевыделительной системы [7, 8].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Серийные срезы толщиной 5 мкм депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для демаскировки антигенов срезы инкубировали 5 мин с 3% раствором перекиси водорода, подвергали высокотемпературной обработке в цитратном буфере для каждого антитела в соответствии с рекомендуемым протоколом. Список использованных антител приводится в **табл. 1**. Для оценки ИГХ-реакции подсчитывали количество антигенположительных клеток в 10 полях зрения микроскопа (×400), затем определяли выраженность реакции по формуле: число антигенположительных клеток в 10 полях зрения микроскопа — 100/общее количество клеток. ИГХ-реакцию оценивали по J. Rajcani и соавт. [9] как отрицательную — 0 (менее 0,1% окрашенных клеток), слабоположительную — 1 (10% окрашенных клеток и менее), умеренно положительную — 2 (11—49% окрашенных клеток), сильноположительную — 3 (50—89% окрашенных клеток) и выраженно положительную — 4 (90% окрашенных клеток и более).

Результаты

На основании морфологического анализа и ИГХ-исследования опухоли были распределены на три группы: во-первых, онкоцитарные опухоли, экспрессирующие классические ИГХ-маркеры онкоцитомы и хромофобной ПКК; во-вторых, онкоцитарные опухоли, не соответствующие иммунофенотипам онкоцитомы и хромофобной ПКК; в-третьих, эозинофильно-клеточные неонкоцитарные опухоли почки **(табл. 2)**.

В группу онкоцитарных опухолей, экспрессирующих классические ИГХ-маркеры онкоцитомы и хромофобной ПКК, вошли 127 (43%) случаев, материал получен от 71 мужчины и 56 женщин в возрасте от 38 до 79 лет (средний 57,2 года).

Онкоцитома. В 61 (21%) наблюдении опухолевая ткань без капсулы, представлена гнездовидными, альвеолярными и/или тубулярными скоплениями округлых и/или полигональных клеток с обильной оксифильной цитоплазмой и мономорфными ядрами с центрально-расположенным ядрышком. Экстрацеллюлярный матрикс во всех случаях был миксоматозным и/или гиалинизированным. В 4 онкоцитомах обнаружены фокусы морфологического проявления атипии в виде двухъядерных клеток и дегенеративно-измененных клеток с полиморфными гиперхромными ядрами, в 7 — фокусы инфильтрации онкоцитов в жировую клетчатку, а в 4 образцах — признаки сосудистой инвазии. При ИГХ-исследовании во всех случаях обнаружена положительная коэкспрессия EABA, KSC, DOG-1, E-Cadherin и S100A1, а реакция на Cyclin D1, CAM5.2, CK19, PAX2, PAX8, Parvalbumin и MUC-1 варьировала в широком диапазоне. В CD117-положительных случаях (n=52, 85%) экспрессия маркера преобладала в сильнопозитивном диапазоне.

Эозинофильная хромофобная ПКК. В 59 (20%) случаях опухоль представляла собой разрастания солидных полей с участками тубулокистозных структур, из них в 2 (3%) были выявлены фокусы папиллярного роста. Опухолевая ткань состояла из оксифильных клеток с гиперхромными

Таблица 1. **Панель использованных в исследовании антител**

Антитело	Клон	Производитель	Разведение	Источник
CK 5/6	D5/16B4	Dako	RTU	Mouse
CK 7	RN7	Novocastra	RTU	» »
CK 8/18	5D3	» »	RTU	» »
CK19	B170	» »	RTU	» »
CK20	Ks20.8	» »	RTU	» »
HMWCK	34βE12	» »	RTU	» »
EMA	E29	Cell Marque	RTU	» »
Vimentin	V9	Novocastra	RTU	» »
CD10	56C6	» »	RTU	» »
CD34	QBEND/10	» »	RTU	» »
CD57	NK-1	» »	RTU	» »
CD117	T595	» »	RTU	» »
P53	BP53-12	» »	RTU	» »
P63	7JUL	» »	RTU	» »
E-Cadherin	36B5	» »	RTU	» »
MUC-1	MRQ-17	Cell Marque	RTU	» »
Cyclin D1	P2D11F11	Novocastra	1:50	» »
EABA	ab64212	Abcam	1:200	» »
Caveolin-1	ab18199	» »	1:200	Rabbit
Parvalbumin	2E11	Cell Marque	RTU	Mouse
EpCAM	VU1D9	Novocastra	1:200	» »
KSC	MRQ33	Cell Marque	1:50	» »
PAX2	EP235	Cell Marque	RTU	Rabbit
PAX8	EP298	Cell Marque	RTU	» »
DOG1	K9	Novocastra	RTU	Mouse
CAM5.2	CAM5.2	» »	1:50	» »
S100A1	EO184	Cell Marque	1:100	Rabbit
MiTF	D5	Dako	1:50	Mouse
SMA	sm-1a	Novocastra	RTU	» »
MelanA	A103	» »	RTU	» »
HMB-45	II-1	Dako	RTU	» »
CathK	3F9	Cell Marque	1:100	» »
ULEX	UEA1	Abcam	1:500	» »
TTF-1	SPT24	Novocastra	RTU	» »
TG	1D4	» »	RTU	» »
GST-a	GST.B6	» »	1:100	» »
RCC	SPM314	Dako	RTU	» »
GATA-3	L50-823	Cell Marque	RTU	» »
MIA	ab58973	Abcam	1:200	Rabbit
AMACR	13H4	Dako	RTU	Mouse
AE1/AE3	AE1+AE3	Novocastra	RTU	» »
CAIX	M75	Dako	1:200	» »
GLUT-1	GLUT-1/2476	Novocastra	1:200	» »
FH	8F12BB5	Abcam	1:200	» »
2SC	crb2005017e	Discovery	1:500	Rabbit
TFEB	3E1-G6	Novocastra	1:100	» »
SDHB	EP288	» »	1:100	» »
SDHA	2E3GC12FB2AE2	» »	1:100	Mouse
NapsinA	IP64	» »	1:200	» »
NSE	22C9	» »	RTU	» »
TFE3	MRQ-37	Cell Marque	RTU	Rabbit
INI-1	MRQ-27	Cell Marque	RTU	Mouse

Примечание. RTU — готовые к применению.

Таблица 2. **Распределение случаев в зависимости от гистологического строения опухоли**

Морфология	N								
Онкоцитарные опухоли почки, экспрессирующие классические маркеры онкоцитомы и хромофобной почечно-клеточной карциномы:	127	pT_1	pT_2	pT_3	pT_4	G_1	G_2	G_3	G_4
классическая онкоцитома и онкоцитома с «атипией»	46/15								
эозинофильная хромофобная почечно-клеточная карцинома	59	53	6	0	0				
гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль	7	7	0	0	0				
Онкоцитарные опухоли почки, не соответствующие иммунофенотипамонкоцитомы и хромофобной почечно-клеточной карциномы:	50								
эозинофильный и рабдоидный варианты светлоклеточной почечно-клеточной карциномы	9/13	4/1	3/5	2/5	0/2	0/0	2/0	7/0	0/13
эозинофильная солидно-кистозная почечно-клеточная карцинома	2	2	0	2/5	0/2	0	2/0	2	0
онкоцитарный и Уортин-подобный варианты папиллярной почечно-клеточной карциномы	6/2	5/2	1/0	0/0	0/2	0	5/1	1/1	0/0
фолликулярная почечно-клеточная карцинома	1	1	0	0/0	0/2	0	1	0	0/0
тубуло-кистозная почечно-клеточная карцинома	4	3	1	0	0/2	0	1	4	0
почечно-клеточная карцинома с t(6;11) транслокацией и слиянием гена *TFE-B*	1	1	0	0	0/2	0	1	0	0
фумарат-гидратаза-дефицитная почечно-клеточная карцинома	1	0	1	0	0/2	0	1	0	0
сукцинатдегидрогеназа-дефицитная почечно-клеточная карцинома	2	1	1	0	0/2	0	2	0	0
почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью	3	3	0	0	0/2	0	1	2	0
онкоцитарная неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома	3	2	1	0	0/2	0	0	3	0
онкоцитарная эпителиоидная ангиомиолипома	3	—	—	—	—	—	—	—	—
Эозинофильные неонкоцитарные опухоли почки:	117	—	—	—	—	—	—	—	—
папиллярная почечно-клеточная карцинома I и II типов	28/61	18/21	10/29	0/10	0/1	19/0	9/17	0/44	0/0
солидный и бифазный варианты папиллярной почечно-клеточной карциномы	6/1	4/1	2/0	0/0	0/1	4/0	2/1	0/0	0/0
муцинозная тубулярная и веретеноклеточная карцинома	2	1	2/0	0	0/1	1	1	0	0
почечно-клеточная карцинома с Xp11 транслокацией и слиянием гена *TFE3*	2	0	1	0	0	0	1	2	0
медуллярная карцинома	3	0	1	2	1	0	1	3	0
карцинома из собирательных трубочек	8	0	2	4	2	0	1	8	0
фумаратгидратаза-дефицитная почечно-клеточная карцинома	1	0	2	1	0	0	1	1	0
почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью	4	4	0	1	0	0	1	4	0
юкстагломерулярная опухоль	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего	294	134	64	25	6	24	44	82	13

ядрами, которые имели неровные контуры. Визуализировались единичные бинуклеарные онкоциты. В большинстве случаев (n=53, 90%) выявлена стадия pT1, а остальные соответствовали стадии pT2. При ИГХ-исследовании во всех наблюдениях обнаружена положительная коэкспрессия Caveolin-1, Parvalbumin, EpCAM, E-Cadherin, KSC, DOG-1 и MUC-1 с преобладанием реакции в сильно- и выраженно положительном диапазоне, а реакция с PAX2, PAX8, CAM 5.2 и CK19 варьировала в широком диапазоне. В большинстве случаев (n=44, 75%) наблюдалась негативная и очаговая реакция на CD10. В CD117-положительных случаях (n=48, 81%) экспрессия маркера преобладала в сильно- и выраженно положительном диапазоне. У 7 пациентов обнаружена сильноположительная экспрессия CK7. В то же время в 44 случаях экспрессия маркера соответствовала умеренно положительному диапазону, а в 8 наблюдениях была определена очаговая реакция.

Гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль. Несмотря на то что новообразование не включено в последнюю классификацию ВОЗ, ряд исследователей рассматривает в литературе эту опухоль как отдельную нозологическую форму [10—13]. В нашем исследовании в 7 (2%) случаях (5 мужчин и 2 женщины) опухолевая ткань в разных соотношениях состояла из 2 типов клеток: на фоне гнезд или солидных полей классической онкоцитомы визуализировались очаги разрастания эозинофильной хромофобной ПКК

(рис. 1, а). Во всех наблюдениях опухоль соответствовала стадии pT1. При иммунофенотипировании во всех образцах определялась зональная экспрессия маркерных антигенов онкоцитомы и хромофобной ПКК.

Группу онкоцитарных опухолей, не соответствующих иммунофенотипам онкоцитомы и хромофобной ПКК, составили 50 (17%) случаев, материал получен от 27 мужчин и 23 женщин в возрасте от 17 до 77 лет (средний 53,4 года).

Эозинофильная и рабдоидная светлоклеточная ПКК. В эту подгруппу вошли 22 (7,5%) случая. Во всех этих случаях обнаружены очаги классической светлоклеточной ПКК, занимающие 10—15% всего опухолевого поля. В 9 (3%) наблюдениях опухолевая ткань состояла преимущественно из оксифильных клеток с округлыми ядрами, формирующих солидные пласты и участки микрокистозного и/или псевдососочкового строения. В экстрацеллюлярном матриксе определялась развитая микрососудистая сеть. В 7 опухолях степень ядерной градации соответствовала G3, а в остальных 2 случаях — G2. В 4 новообразованиях выявлена стадия pT1, в 3 — pT2, а в 2 образцах — pT3. В 13 (4%) наблюдениях в популяции опухолевых клеток определялись клетки с рабдоидной дифференцировкой, которые характеризовались наличием эксцентрично расположенных ядер с эозинофильными внутрицитоплазматическими включениями. Во всех случаях обнаружены обширные поля некроза и кровоизлияния. Согласно рекомендациям ВОЗ/ISUP, степень ядерной градации была оценена как G4. В 10 случаях стадия опухоли соответствовала pT2—pT3 и в 1 случае — pT1. В 2 наблюдениях выявлена стадия pT4. При ИГХ-исследовании во всех наблюдениях обнаружена положительная коэкспрессия CA9, GST-α, CK8/18, CD10 и PAX8 с преобладанием реакции в сильноположительном диапазоне **(рис. 2, а)**. Экспрессия AE1/AE3, CAM5.2, EMA, S100A1, MUC-1, Caveolin-1, EpCAM, EABA, MIA, Vimentin, PAX2 и RCC_m варьировала в широком диапазоне.

Эозинофильная солидно-кистозная ПКК. Новообразование официально не включено в Международную классификацию опухолей почки ВОЗ, однако в последние годы в литературе ряд исследователей описывает эту опухоль как отдельную редкую форму ПКК [14—17]. Микроскопически опухоль у 2 (0,6%) пациентов представляет солидные поля эозинофильных клеток с онкоцитарной дифференцировкой в сочетании с кистами разного калибра, выстланные клетками в виде «шляпок гвоздей» **(рис. 1, б)**. Степень ядерной градации в этих образцах соответствовала G3. В обоих случаях выявлена стадия pT1. При иммунофенотипировании на фоне умеренно положительной коэкспрессии Vimentin, AE1/AE3, CK8/18, PAX2 и PAX8 имелась выраженно положительная экспрессия CK20. Кроме того, в обоих наблюдениях обращала на себя внимание сильноположительная коэкспрессия MiTF, MelanA, HMB-45 и CathepsinK.

По данным литературы [18—20], *онкоцитарную и Уортиноподобную папиллярную ПКК* относят к редким опухолям. В нашем исследовании у 8 (2,7%) пациентов были диагностированы вышеуказанные ПКК. Во всех наблюдениях тубулососочковые структуры состояли из клеток с онкоцитарной дифференцировкой. В 2 (0,6%) случаях в папиллярных стержнях и межтубулярной строме наблюдалась выраженная мононуклеарная инфильтрация, подобная воспалительному компоненту аденолимфомы слюнной железы (опухоль Уортина) **(рис. 1, в)**. В 6 опухолях степень ядерной градации была оценена как G2, а в 2 случаях — как G3. В 7 наблюдениях опухоль соответствовала стадии pT1 и лишь в 1 — pT2. Во всех случаях определена сильно- или выраженно положительная коэкспрессия AMACR, MIA, S100A1, Vimentin и PAX8. Реакции на CK7, CK8/18, CAM 5.2, CK19, AE1/AE3, CD10, PAX2, Parvalbumin, EABA, RC-Cm и E-Cadherin варьировали в широком диапазоне.

Фолликулярная карцинома впервые описана в 2004 г. По данным литературы [21—23], на сегодня зарегистрировано 39 случаев заболевания. В нашем исследовании у 1 (0,3%) пациентки в возрасте 42 лет имелась инкапсулированная опухоль правой почки диаметром 3,7 см. Микроскопически она была представлена микрофолликулярными структурами, состоящими из эозинофильных клеток **(рис. 1, г)**. Морфологические признаки инвазии в окружающую паренхиму почки, а также в капсулу опухоли не наблюдались. В большинстве клеток визуализировались ядрышки при увеличении 400. На фоне сильноположительной коэкспрессии AE1/AE3 и PAX8 имелись лишь единичные опухолевые клетки с положительной реакцией на PAX-2 и CK7.

Тубулокистозная ПКК. В 4 (1,3%) случаях опухолевая ткань состояла из мелких и средних тубулярных структур. Они сочетались с крупными кистами, отдаленными друг от друга фиброзными септами, и были выстланы одним слоем онкоцитарных клеток в виде «сапожных гвоздей» **(рис. 1, д)**. Во всех наблюдениях ядерная градация опухолевых клеток соответствовала G3. У пациентов на момент обращения опухоль соответствовала стадиям pT1—pT2. При ИГХ-исследовании во всех случаях обнаружена сильноположительная коэкспрессия AMACR, KSC, PAX8, CD10, Vimentin и RCC_m. Позитивная реакция на EMA, CK7, AE1/AE3, CAM 5.2, CK8/18, CK19, HMWCK, EpCAM, CA9, Parvalbumin, и PAX2 варьировала в широком диапазоне.

ПКК с t(6;11) транслокацией и слиянием гена TFE-B. Эта опухоль встречается менее часто, чем ПКК с транслокацией в хромосоме Xp11 [24, 25]. В нашем исследовании у 1 (0,3%) пациента мужского пола в возрасте 17 лет в левой почке опухоль достигала 4,2 см в диаметре и микроскопически была представлена солидными полями клеток с онкоцитарной дифференцировкой. Степень ядерной градации соответствовала G2. Светлоклеточный компонент и розеткообразные структуры, характерные для этого варианта карциномы, не определялись. При иммунофенотипировании в ядрах всех опухолевых клеток выявлена положительная экспрессия *TFEB* **(рис. 2, б)**. В то же время на фоне очаговой коэкспрессии Cathepsin K, EMA и RCC_m обнаружена умеренно положительная реакция с HMB-45, MelanA и AMACR.

Фумарат-гидратаза-дефицитная ПКК. У 1 (0,3%) пациентки в возрасте 48 лет опухоль в правой почке имела диаметр 7,5 см. На светооптическом уровне опухоль была представлена солидными и тубулокистозными структурами из клеток с онкоцитарной дифференцировкой. Степень ядерной градации соответствовала G2. Сведений о наличии опухолей других локализаций нет. При ИГХ-исследовании на фоне тотального отсутствия в опухолевых клетках фумарат-гидратазы (FH) была выявлена выраженно положительная экспрессия цистеина — S-2-сукциноцистеина (2SC) **(рис. 2, в)**. Кроме того, опухоль реагировала на GLUT-1, p53, PAX8, CD10 и Vimentin в сильноположительном диапазоне.

Сукцинатдегидрогеназа-дефицитная ПКК. В 2 (0,7%) наблюдениях на светооптическом уровне опухоль имела солидное строение и состояла из клеток с онкоцитарной дифференцировкой. В 1 образце в отдельных фокусах определялись микротубулярные структуры. В обоих случаях внутри визуализировались цитоплазматические гиалиновые включения в единичных опухолевых клетках **(рис. 1, е).** Степень ядерной градации соответствовала G2, а опухолевая стадия

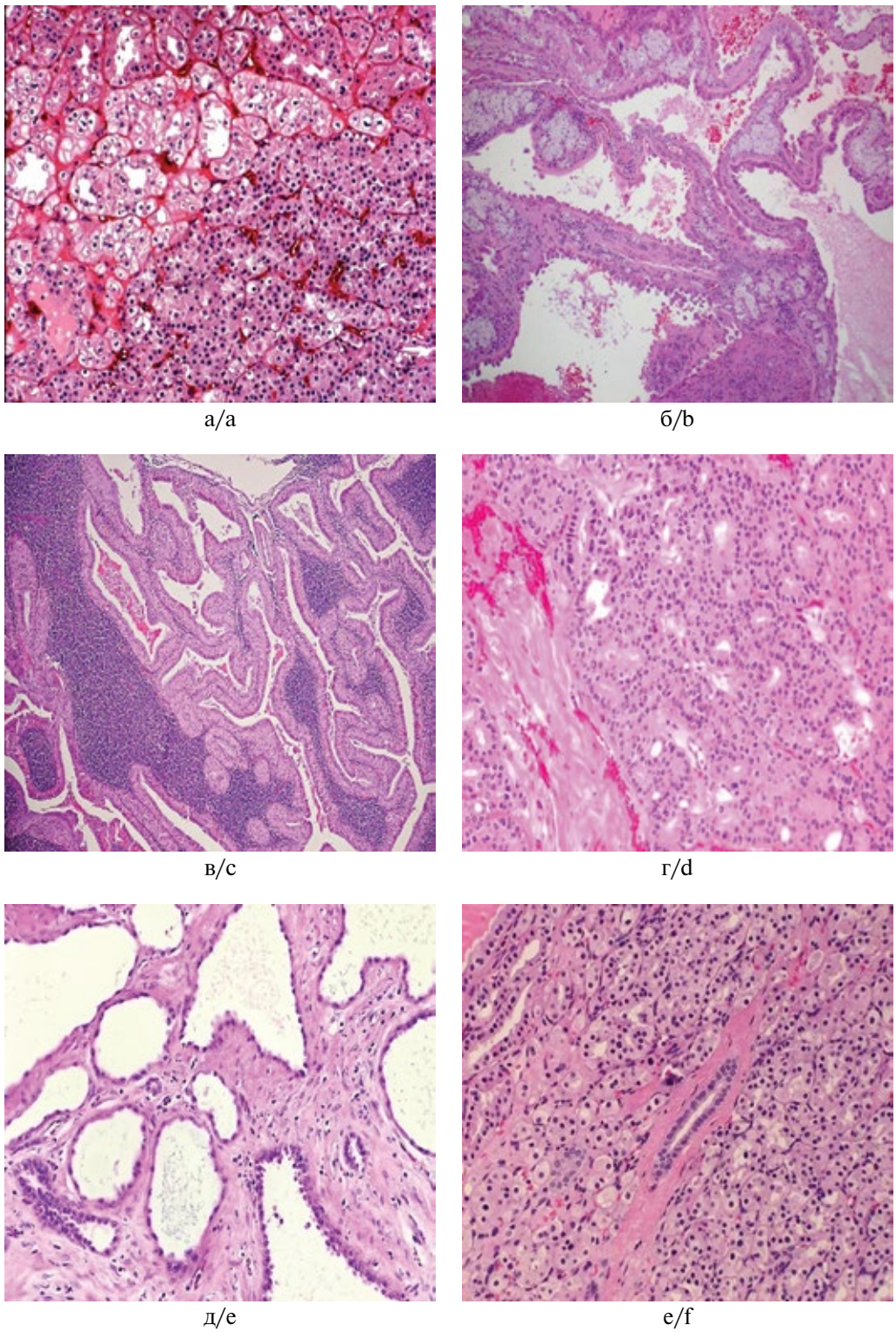


***Рис. 1.* Морфологические варианты эозинофильной почечно-клеточной карциномы.**
а — гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, ×200; б — эозинофильная и солидно-кистозная почечно-клеточная карцинома, ×100; в — Уортиноподобная папиллярная почечно-клеточная карцинома, ×100; г— фолликулярная карцинома почки, ×200; д — тубулокистозная почечно-клеточная карцинома, ×400; е — сукцинатдегидрогеназа-дефицитная ПКК, ×200. Окраска гематоксилином и эозином.

***Fig. 1.* Morphological types of eosinophilic renal cell carcinoma.**
a— hybrid oncocytic/chromophobe tumor, ×200; b — eosinophilic and solid and cystic renal cell carcinoma, ×100; c — Warthin-like papillary renal cell carcinoma, ×100; d — follicular carcinoma of the kidney, ×200; e — tubulocystic renal cell carcinoma, ×400; f — succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma, ×200. Hematoxylin and eosin staining.

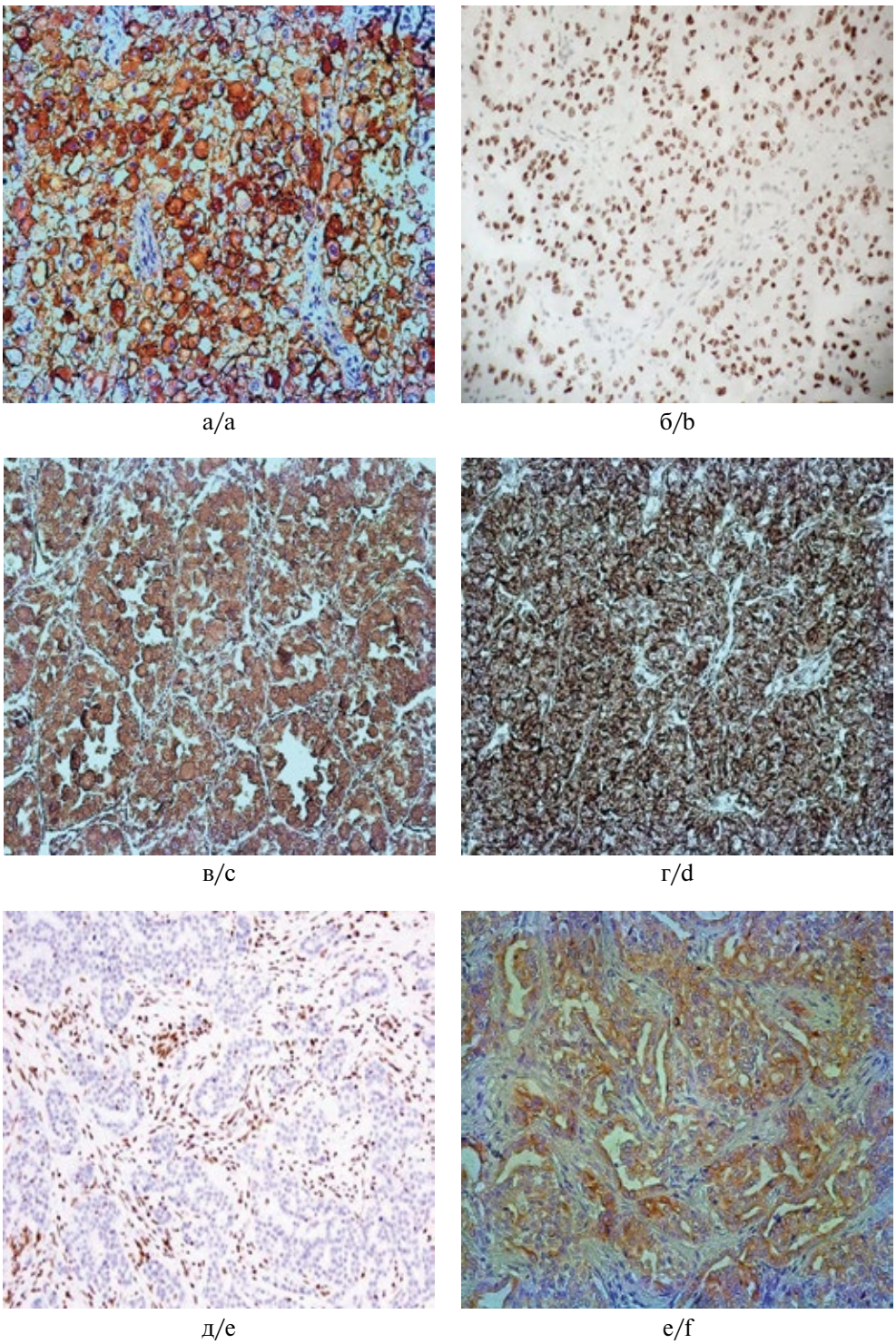


***Рис. 2.* Иммуногистохимическая картина морфологических вариантов эозинофильной почечно-клеточной карциномы.**
а — экспрессия CA9 в клетках рабдоидной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, ×200; б — ядерная экспрессия TFE-B в клетках почечно-клеточной карциномы с t(6;11) транслокацией, ×200; в — экспрессия 2 SC в клетках фумарат-гидратаза-дефицитной почечно-клеточной карциномы, ×200; г — экспрессия AMACR в клетках почечно-клеточной карциномы, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью, ×200; д — негативная ядерная экспрессия INI-1 в опухолевых клетках медуллярной карциномы почки, ×100; е — экспрессия Ulex-1 в клетках карциномы из собирательных трубочек, ×200.

***Fig. 2.* Immunohistochemical pattern of the morphologic types of eosinophilic renal cell carcinoma.**
a — CA9 expression in the cells of rhabdoid clear cell renal cell carcinoma, ×200; b — nuclear TFEB expression in the cells of renal cell carcinoma with t(6;11) translocation, ×200; c — 2-SC expression in the cells of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, ×200; d — AMACR expression in the cells of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma, ×200; e — nuclear INI-1-negative expression in the tumor cells of renal medullary carcinoma, ×100; f — Ulex-1 expression in the cells of collecting duct carcinoma, ×200.

варьировала в пределах pT1—pT2. При иммунофенотипировании на фоне тотальной потери экспрессии SDHB обнаружена сильно- и выраженно положительная коэкспрессия SDHA, PAX8 и KSC.

ПКК, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью. У 3 (1%) пациентов, в условиях гемодиализ-ассоциированного поликистоза инкапсулированная опухоль была представлена в виде солидных полей с участками ацинарных, папиллярных, тубулярных, альвеолярных и кистозных структур, состоящих преимущественно из онкоцитарных клеток с ядерной градацией G2 и G3. Во всех образцах опухолевой ткани обнаружены отложения оксалата кальция. Стадия опухоли соответствовала стадии pT1. При ИГХ-исследовании во всех случаях в опухолевых клетках обнаружена коэкспрессия AMACR, CD10, PAX8, CAM5.2 и AE1/AE3 с преобладанием реакции в умеренно положительном диапазоне **(рис. 2, г)**. В 2 наблюдениях экспрессия RCC_m и Vimentin определялась в сильноположительном диапазоне. Положительная реакция с GST-α, CD57, PAX2 и CK8/18 отмечена в 1 случае в умеренно положительном диапазоне.

Онкоцитарная неклассифицируемая ПКК. В 3 (1%) случаях опухоль представлена солидными полями онкоцитарных клеток с большим количеством фигур митозов и фокусами некроза. Во всех образцах степень ядерной градации соответствовала G3. На момент постановки у всех пациентов стадия опухоли была в пределах pT1—pT2. При ИГХ-исследовании опухоль в умеренно положительном диапазоне экспрессировала AE1/AE3 и PAX8. В 1 случае выявлена умеренная реакция $cRCC_m$, CK8/18 и p53.

Онкоцитомоподобная ангиомиолипома. В 3 (1%) новообразованиях, состоящих из округлых эозинофильных клеток с маленькими ядрышками, на фоне отрицательной реакции специфических маркеров ПКК была выявлена умеренно положительная коэкспрессия MelanA, HMB-45, CathepsinK, SMA и Vimentin. В 1 случае в умеренно положительном диапазоне обнаружена реакция на MiTF и CD117.

В группу эозинофильно-клеточных неонкоцитарных опухолей вошли 117 (40%) больных, из них 69 мужчин и 48 женщин в возрасте от 19 до 75 лет (средний 57,2 года).

Папиллярные ПКК первого и второго типов. Эту подгруппу составили 89 (30%) опухолей. Из них в 28 (9,5%) наблюдениях морфология опухоли соответствовала 1 типу и представляла собой сосочковые структуры однорядного эпителия из мелких кубических клеток со скудной эозинофильной цитоплазмой, местами с примесью ксантомных клеток в строме. 2-й тип характеризуется наличием псевдомногослойного эпителия из относительно больших эозинофильных клеток с крупными ядрами и заметными ядрышками. В большинстве случаев (n=78) стадия опухоли соответствовала pT1—pT2. В 10 папиллярных карциномах 2-го типа обнаружена стадия pT3, а в 1 — pT4.

Солидная и бифазная плоскоклеточная папиллярная ПКК. Ряд исследователей [26—28] эти опухоли рассматривает как отдельные варианты классической папиллярной ПКК. В нашем исследовании в 7 (2,3%) случаях опухоль состояла из тубулярных структур, формирующих в отдельных зонах абортивные микрососочки или клубочки. Истинные сосочки не выявлялись. По цитологическим характеристикам опухолевые клетки соответствовали клеткам папиллярного рака 1-го типа. Вместе с тем в 1 наблюдении в опухолевой ткани обнаружены фокусы крупных эпителиоидных кластеров с плоскоклеточной дифференцировкой. Большинство опухолей (n=5, 2%) имело стадию pT1, а в 2 наблюдениях опухоль соответствовала стадии pT2.

При ИГХ-исследовании во всех случаях в опухолевых клетках преобладала сильно- и выраженно положительная коэкспрессия AMACR, AE1/AE3, CK8/18, PAX8 и Vimentin. В отличие от папиллярной ПКК 2-го типа папиллярные карциномы солидного и 1-го типов экспрессировали CK7, CK19 и EMA в сильно- и выраженно положительном диапазоне. Вместе с тем все папиллярные карциномы солидного и 1-го типов демонстрировали фокальную экспрессию CD10. Реакция с HMWCK, CAM5.2, CK19, PAX2, EABA, NapsinA, RCC_m, S100A1 и E-Cadherin варьировала в широком диапазоне. Бифазная плоскоклеточная папиллярная ПКК в зонах скопления клеток из плоского эпителия экспрессировала CK5/6.

Муцинозная тубулярная и веретеноклеточная карцинома. В 2 (0,7%) наблюдениях опухоль состояла из вытянутых тубулярных структур, разделенных прослойками волокнистой ткани, пропитанной муцином. В обоих случаях преобладали небольшие клетки со скудной эозинофильной цитоплазмой и круглыми мономорфными ядрами, на фоне которых обнаруживались зоны роста веретеновидных клеток. Степень ядерной градации варьировала от G1 до G2, а опухолевая стадия соответствовала pT1—pT2. При ИГХ-исследовании во всех случаях обнаружена коэкспрессия AMACR, CK7, CK8/18, AE1/AE3, EMA, PAX2, PAX8, E-Cadherin и Vimentin с преобладанием реакции в сильно- и выраженно положительном диапазоне. В то же время в обоих случаях на фоне негативной экспрессии CD10 опухолевые клетки положительно реагировали на NSE.

ПКК с Xp11 транслокацией и слиянием гена TFE3. В 2 (0,7%) случаях опухоль микроскопически была представлена солидно-сосочковыми полями клеток с обильной оксифильной цитоплазмой и заметными ядрышками при 100-кратном увеличении. На момент обращения пациентов опухоль была в стадии T2 и pT3. При иммунофенотипировании в обоих наблюдениях в опухолевых клетках на фоне умеренно положительной реакции с PAX8, AMACR, RCCm и Cathepsin K обнаружена выраженная ядерная экспрессия TFE3. В 1 случае выявлена умеренно положительная коэкспрессия PAX2, E-Cadherin, а в другом — Vimentin, MiTF и CD10.

Медуллярная карцинома. У 3 (1%) пациентов опухоль состояла из эозинофильных клеток, формирующих тяжи и гнезда, тубулярные, тубулопапиллярные, железистые, микрокистозные, криброзные и солидные структуры с очагами некроза и фигурами митозов. В ядрах опухолевых клеток при 100-кратном увеличении визуализировались различимые ядрышки. Во всех случаях в десмопластическом экстрацеллюлярном матриксе обнаруживались элементы хронического активного воспаления. В 2 наблюдениях опухоль соответствовала стадии pT3, а в 1 случае — pT4. При ИГХ-исследовании во всех случаях в опухолевых клетках на фоне тотальной негативной ядерной экспрессии INI-1 преобладала умеренно и сильноположительная реакция с AE1/AE3, CK7, CAM5.2, CK20, EMA и p53 **(рис. 2, д)**. В 1 наблюдении обнаружена сильноположительная коэкспрессия Vimentin и PAX8, а также умеренно положительная реакция на CK8/18 и CK19.

Карцинома из собирательных трубочек. В 8 (2,7%) случаях опухоль на светооптическом уровне представлена разрастаниями тубулярных, тубулопапиллярных структур с участками солидного роста, очагами некроза и фигурами митозов. Отмечалась выраженная десмопластическая реакция стромы с компонентами хронического воспаления. В эозинофильных кубических клетках определялись интрацитоплазматический муцин и при 100-кратном уве-

личении — заметные ядрышки. В 2 наблюдениях опухоль распространялась за пределы фасции Героты (pT4), а в остальных случаях стадия опухоли соответствовала pT2—pT3. При иммунофенотипировании во всех случаях выявлена коэкспрессия Ulex-1, CK7, CK8/18, CK19, EMA, PAX8, S100A1, INI-1 и Vimentin с преобладанием реакции в сильно- и выраженно положительном диапазоне **(рис. 2, е)**. Экспрессия HMWCK, AE1/AE3, CAM5.2, EpCAM, CD117, PAX2 и p53 варьировала в широком диапазоне.

У 1 (0,3%) 37-летней женщины на фоне множественной лейомиомы матки новообразование в левой почке в пределах фасции Героты распространялось в паранефральную клетчатку (стадия pT3). При микроскопическом исследовании опухоль состояла из тубулярных, микрокистозных и папиллярных структур с зонами солидного роста клеток с обильной оксифильной цитоплазмой и крупными эозинофильными ядрышками. В отдельных клетках определялись перинуклеарное просветление и фигуры митозов. При иммунофенотировании на фоне отрицательной реакции на FH выявлена выраженно положительная экспрессия 2SC. Кроме того, в клетках обнаружена сильно- и выраженно положительная коэкспрессия PAX8, GLUT-1, CD10, Vimentin, INI-1и p53. Таким образом, на основании морфоиммуногистохимической картины опухоль была верифицирована как фумарат-гидратаза-дефицитная ПКК.

У 4 (1,4%) больных, получавших программный гемодиализ, опухоль в почке диаметром до 3,5 см микроскопически представлена папиллярными, микрокистозными, криброзными структурами клеток с эозинофильной цитоплазмой и выраженными ядрышками. Во всех случаях в опухолевом субстрате определялись отложения оксалата кальция. При ИГХ-исследовании во всех образцах выявлена коэкспрессия AE1/AE3, CAM5.2, PAX8, CD10 и AMACR с преобладанием реакции в сильно- и выраженно положительном диапазоне. В 2 случаях обнаружена сильно- и умеренно положительная реакция на Vimentin, CD57 и RCC_m, а в 1 наблюдении — CK8/18, PAX2 и GST-α. Гистологическое строение и иммунофенотип опухоли соответствовали ПКК, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью

Юкстагломерулярная опухоль. У 1 (0,3%) 19-летнего мужчины, страдающего резистентной артериальной гипертензией, инкапсулированная кортикальная опухоль в правой почке имела диаметр 2,3 см. На светооптическом уровне обнаруживались солидные поля, состоящие из кубических клеток со скудной эозинофильной цитоплазмой и округло-овальными гипохромными ядрами. В строме опухоли визуализировались фокусы миксоидной дегенерации и мононуклеарной инфильтрации с примесью тучных клеток. При иммунофенотипировании в опухолевых клетках на фоне негативной экспрессии специфических маркеров ПКК и умеренно позитивной реакции с NSE выявлена сильно- и выраженно положительная коэкспрессия SMA, CD34, CD10 и Vimentin.

Выводы

1. На фоне появления современных критериев дифференциальной диагностики классификация ПКК продолжает расширяться. На сегодняшний день некоторые опухоли почек следует рассматривать в качестве новых нозологических единиц. К этим новообразованиям относятся: онкоцитарная/хромофобная гибридная опухоль, эозинофильная солидно-кистозная ПКК и фолликулярная карцинома. Полученные результаты показывают, что иммунофенотип вышеуказанных опухолей имеет ряд особенностей. Так, было установлено, что для онкоцитарной/хромофобной гибридной опухоли характерна коэкспрессия CK7, EABA, KSC, DOG-1, E-Cadherin, S100A1, CD117, MUC-1, Caveolin-1, Parvalbumin, EpCAM и CAM5.2, а для эозинофильной солидно-кистозной ПКК — CK20, MiTF, MelanA, HBM-45 и Cathepsin K. В фолликулярной карциноме опухолевые клетки экспрессируют AE1/AE3 и PAX8.

2. Некоторые нозологические формы эозинофильно-клеточной ПКК приобретают онкоцитарную дифференцировку. В нашем исследовании онкоцитарная клеточная дифференцировка была представлена в 3 наблюдениях ПКК-ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью и по 1 случаю фумарат-гидратаза-дефицитная ПКК и ПКК с t(6;11) транслокацией соответственно.

3. Онкоцитарную, уортиноподобную, солидную и бифазную плоскоклеточную папиллярную ПКК следует рассматривать в качестве отдельных вариантов классической папиллярной ПКК. Несмотря на наличие отличительных гистологических особенностей, иммунофенотип этих опухолей соответствует иммунопрофилю классической папиллярной ПКК.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Ю.И.О.
Сбор и обработка материала — Ю.И.О.
Написание текста — Ю.И.О.
Редактирование — Ю.И.О., С.Г.Р.
Научное руководство — Е.А.К.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kryvenko ON, Jorda M, Argani P, Epstein JI. Diagnostic approach to eosinophilic renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(11):1531-1541. https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0653-RA
2. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Rini BI, Kutikov A. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67(1):85-97. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029
3. Li Y, Reuter VE, Matoso A, Netto GJ, Epstein JI, Argani P. Re-evaluation of 33 'unclassified' eosinophilic renal cell carcinomas in young patients. *Histopathology.* 2018;72(4):588-600. https://doi.org/10.1111/his.13395
4. Lopez-Beltran A, Cheng L, Vidal A, Scarpelli M, Kirkali Z, Blanca A, Montironi R. Pathology of renal cell carcinoma: an update. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2013;35(2):61-76.
5. Trpkov K, Hes O. New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification. *Histopathology.* 2019;74(1):31-59. https://doi.org/10.1111/his.13727
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2):244-252. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530

7. Liu N, Gan W, Qu F, Wang Z, Zhuang W, Agizamhan S, Xu L, Yin J, Guo H, Li D. 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):929-936. https://doi.org/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. https://doi.org/10.1111/his.13743
9. Rajcani J, Kajo K, Adamkov M, Moravekova E, Lauko L, Felcanova D, Bencat M. Immunohistochemical characterization of urothelial carcinoma. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114(8):431-438. https://doi.org/10.4149/bll_2013_091
10. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, Perez Montiel MD, Alvarado Cabrero I, Bulimbasic S, Swatek A, Straka L, Tichy T, Hora M, Kuroda N, Legendre B, Michal M, Hes O. Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch.* 2010;456(4):355-365. https://doi.org/10.1007/s00428-010-0898-4
11. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, Yang L, Cherniack AD, Shen H, Buhay C, Kang H, Kim SC, Fahey CC, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2014;26(3):319-330. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.014
12. Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, Kasahara K, Naruse K, Yamada Y, Hatanaka K, Shinohara N, Nagashima Y, Mikami S, Oya M, Hamashima T, Michal M, Hes O. Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol.* 2013;46(1):49-55. https://doi.org/10.1007/s00795-012-0007-7
13. Trpkov K, Williamson S, Yuan Gao, Martinek P, Cheng L, Sangoi A, Yilmaz A, Wang Ch, Fraile P, Montiel D, Bulimbasić S, Rogala J, Hes O. Low-grade oncocytictumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): a distinct entity? *Histopathology.* 2019;75(2):174-184. https://doi.org/10.1111/his.13727
14. Argani P, Kao YC, Zhang L, Bacchi C, Matoso A, Alaggio R, Epstein JI, Antonescu CR. Primary renal sarcomas with BCOR—CCNB3 gene fusion: a report of 2 cases showing histologic overlap with clear cell sarcoma of kidney, suggesting further link between BCOR-related sarcomas of the kidney and soft tissues. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(12):1702-1712. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000926
15. Fenelon SS, Santos JMMM, Faraj SF, Mattedi RL, Trpkov K, Nahas WC, Garcia MRT, Viana PCC. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma: imaging features of a novel neoplasm. *Urology.* 2018;114:9-10. https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.01.020
16. Tretiakova MS. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma mimicking epithelioid angiomyolipoma: series of 4 primary tumors and 2 metastases. *Hum Pathol.* 2018; pii:S0046-8177(18)30191-6. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.05.023
17. Fenelon SS, Santos JMMM, Faraj SF, Mattedi RL, Trpkov K, Nahas WC, Garcia MRT, Viana PCC. Somatic bi-allelic loss of tsc-genes in eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2018;74(4):483-486. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.007
18. Xia QY, Rao Q, Shen Q, Shi SS, Li L, Liu B, Zhang J, Wang YF, Shi QL, Wang JD, Ma HH, Lu ZF, Yu B, Zhang RS, Zhou XJ. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(7):1392-1399.
19. Skenderi F, Ulamec M, Vanecek T, Martinek P, Alaghehbandan R, Foix MP, Babankova I, Montiel DP, Alvarado-Cabrero I, Svajdler M, 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. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.01.005
20. Pitra T, Pivovarcikova K, Alaghehbandan R, Hes O. Chromosomal numerical aberration pattern in papillary renal cell carcinoma: review article. *Ann Diagn Pathol.* 2019;40:189-199. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.11.004
21. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):393-400. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31818cb8f5
22. Eble JN, Delahunt B. Emerging entities in renal cell neoplasia: thyroid-like follicular renal cell carcinoma and multifocal oncocytoma-like tumours associated with oncocytosis. *Pathology.* 2018;50:24-36. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.005
23. Zhang Y, Yang J, Zhang M, Meng Z, Song W, Yang L, Li L, Wang D, Shi T. et al. Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(21):e10815. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010815
24. Argani P, Reuter VE, Zhang L, Sung YS, Ning Y, Epstein JI, Netto GJ, Antonescu CR. TFEB-amplified renal cell carcinomas: an aggressive molecular subset demonstrating variable melanocytic marker expression and morphologic heterogeneity. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(11):1484-1495. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000720
25. Skala SL, Xiao H, Udager AM, Dhanasekaran SM, Shukla S, Zhang Y, Landau C, Shao L, Roulston D, Wang L, 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):179-197. https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.99
26. Ulamec M, Skenderi F, Trpkov K, Kruslin B, Vranic S, Bulimbasic S, Trivunic S, Montiel DP, Peckova K, Pivovarcikova K, et al. Solid papillary renal cell carcinoma: Clinicopathologic, morphologic and immunohistochemical analysis of 10 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2016;23:51-57. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2016.04.008
27. Petersson F, Bulimbasic S, Hes O, Slavik P, Martínek P, Michal M, Gomolčáková B, Hora M, Damjanov I. Biphasic alveolosquamoid renal carcinoma: a histomorphological, immunohistochemical, molecular genetic, and ultrastructural study of a distinctive morphologic variant of renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2012;16(6):459-469. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2012.08.007
28. Hes O, Condom Mundo E, Peckova K, Lopez JI, Martinek P, Vanecek T, Falconieri G, Agaimy A, Davidson W, Petersson F, et al. Biphasic squamoid alveolar renal cell carcinoma: a distinctive subtype of papillary renal cell carcinoma? *Am J Surg Pathol.* 2016;40(5):664-675. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000639

Поступила 30.07.19
Received 30.07.19
Принята к печати 18.12.19
Accepted 18.12.19