

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Νεφροκυτταρικός καρκίνος - Ανοσοϊστοχημική
προσέγγιση - Νεότερα δεδομένα στην ταξινόμηση του
ιστολογικού βαθμού κακοήθειας κατά Fuhrman**

ΚΟΥΤΣΟΚΩΣΤΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2017

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Χ. ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ(Επιβλέπουσα) ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Α. ΝΟΝΝΗ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	5
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	6
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	6
ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ 2016 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ	13
ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ.....	14
ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ 2016 ΣΕ ΗΔΗ ΠΡΟΪΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΝΚΚ.....	14
ΝΕΕΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΝΚΚ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ 2016.....	17
ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ Ή ΠΡΟΣΩΡΙΝΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΝΚΚ.....	17
1.Διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ.....	19
2.Πολυχωρο κυστικό ΝΚΚ νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού.....	23
3.Θηλώδες ΝΚΚ.....	27
4.ΝΚΚ σχετιζόμενο με το σύνδρομο κληρονομικής λειομυομάτωσης-ΝΚΚ.....	31
5.Χρωμοφοβο ΝΚΚ.....	32
6.ΝΚΚ των αθροιστικών σωληναρίων του BELLINI.....	39
7.Μυελοειδές καρκίνωμα του νεφρού.....	41
8.ΝΚΚ σχετιζόμενο με διαμεταθεσεις οικογενείας MiT.....	43
ΝΚΚ σχετιζόμενο με ανεπάρκεια της SDHB (β-αφυδρογονάση του ηλεκτρικού οξέως).....	48
9.Βλεννώδες και σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα.....	50
10.Σωληνωδοκυστικό ΝΚΚ.....	52
11.ΝΚΚ σχετιζόμενο με επίκτητη κυστική νόσο.....	55
12.Διαυγοκυτταρικό θηλώδες ΝΚΚ.....	57
13.Θηλώδες αδένωμα	61

14.Ογκοκύττωμα.....	61
15.Αταξινόμητο ΝΚΚ.....	62
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ.....	64
ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΝΚΚ 64	
Μορφολογία ΝΚΚ.....	70
Σαρκωματοειδής διαφοροποίηση.....	70
Ραβδοειδής διαφοροποίηση.....	71
Νέκρωση όγκου.....	72
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	73
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75

Α. ΠΑΥΛΑΚΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ραγδαία πρόοδος των τελευταίων ετών στη μοριακή ιατρική, έχει μετατρέψει το καρκίνωμα εκ νεφρικών κυττάρων (NKK) σε πρότυπο στοχευμένης θεραπείας νεοπλασμάτων συμπαγών οργάνων. Αυτές οι νέες επιλογές, επέτρεψαν την παράταση ζωής σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Ωστόσο, απέχουμε πολύ από την πλήρη κατανόηση των μοριακών διεργασιών της ανάπτυξης του NKK, πόσο μάλλον στην θεραπεία της προχωρημένης νόσου. Ως NKK, ορίζουμε τους όγκους που αναπτύσσονται στο νεφρό και διαφοροποιούνται, τουλάχιστον εστιακά, προς ώριμα νεφρικά σωληνάρια. Υπάρχουν πολλοί γνωστοί ιστολογικοί υπότυποι αυτής της ετερογενούς οντότητας όγκου, με συνδεδεμένες διακριτές μοριακές αλλαγές και διαφορετικές κλινικές εκβάσεις¹⁻⁴. Το διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ccRCC) είναι η πιο κοινή και προφανώς η πιο επιθετική μορφή υπότυπου NKK με τα υψηλότερα ποσοστά τοπικής εισβολής, μετάστασης και θνησιμότητας. Αποτελεί το 70-80% των νεφρικών καρκίνων⁵. Εκτιμάται ότι >30% των ασθενών με NKK έχουν μεταστατική νόσο κατά τον χρόνο της διάγνωσης και το 30% των ασθενών με τοπικά περιορισμένη νόσο αναπτύσσουν μεταστατική νόσο μετά από τοπική θεραπεία⁶. Έτσι το NKK παραμένει μεγάλη πρόκληση στις ημέρες μας.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το NKK αντιπροσωπεύει συνολικά το 2% του συνόλου των κακοηθειών στους ενήλικες⁷. Σε όλο τον κόσμο, με βάση μάλλον ελλιπή στοιχεία διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο 270.000 νέα περιστατικά, καθώς περίπου 116.000 ασθενείς πεθαίνουν ετησίως⁸. Αυτό αντιστοιχεί σε 65.000 νέες περιπτώσεις NKK στην Ε.Ε καθώς και >25.000 θανάτων ετησίως⁹. Έτσι

τουλάχιστον 20-40% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΝΚΚ πεθαίνουν από την ασθένεια. Το ΝΚΚ εμφανίζεται 2 φορές συχνότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Στην Ευρώπη, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται στις ανατολικές χώρες, ενώ Ισπανία και Πορτογαλία αναφέρουν τη χαμηλότερη συχνότητα.

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι ελάχιστα κατανοητό γιατί οι άνθρωποι αναπτύσσουν ΝΚΚ. Μόνο λίγοι αιτιολογικοί παράγοντες έχουν κλινικά αναγνωριστεί ως κίνδυνος ανάπτυξης ΝΚΚ. Σε αντίθεση, η κατανόηση ορισμένων σημαντικών μοριακών και γενετικών παραγόντων ανάπτυξης ΝΚΚ, έχει αυξηθεί σημαντικά στις ημέρες μας.

3.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ηλικία, το φύλο και η φυλή είναι σημαντικοί παράγοντες στην ανάπτυξη ΝΚΚ. Η συχνότητα εμφάνισης ΝΚΚ συσχετίζεται με την ηλικία, και η υψηλότερη συχνότητα απαντάται στην έκτη και έβδομη δεκαετία ζωής. Περίπου το 80% όλων των ασθενών ΝΚΚ είναι μεταξύ 40 και 69 ετών¹⁰. Το ΝΚΚ είναι λιγότερο συχνό στην Ασία από ότι στην Ευρώπη ή στη Βόρεια Αμερική. Παρά το γεγονός ότι η αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης στην Αφρική είναι επίσης σχετικά χαμηλή, οι Αφροαμερικανοί στις ΗΠΑ έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΝΚΚ σε σύγκριση με το λευκό πληθυσμό των ΗΠΑ¹¹. Αυτό πιθανώς να σχετίζεται με τα χαμηλότερα ποσοστά απεικόνισης και έγκαιρης διάγνωσης ΝΚΚ στις αφρικανικές χώρες.

3.2 ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του ΝΚΚ. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΝΚΚ αυξήθηκε κατά 54% στους άνδρες και κατά 22% στις γυναίκες που ήταν ποτέ καπνιστές. Αρκετές μελέτες στη δεκαετία του 1990 εξέτασαν τη συσχέτιση επαγγέλματος-κινδύνου ανάπτυξης ΝΚΚ. Μια διεθνής μελέτη ασθενών μαρτύρων αποδεικνύει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΚΚ σε ανθρώπους που εργάζονται σε βιομηχανίες παραγωγής καδμίου (σχετικός κίνδυνος [RR]: 2,0), κλιβάνων οπτάνθρακα (RR: 1.7), χάλυβα (RR: 1,6), και βενζίνης / πετρελαίου (RR: 1,6)¹².

3.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων κατέδειξαν τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΚΚ σε ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος. Ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος είναι 1,24 στους άνδρες και 1,34 στις γυναίκες ανά 5 kg/m² αύξησης στο δείκτη μάζας¹³. Όσον αφορά τους διατροφικούς παράγοντες, δεν υπάρχει κάποια επιβεβαιωμένη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ζωικών λιπών και πρωτεϊνών και ΝΚΚ. Μόνο μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων το 2009 ανέφερε έναν πιθανό ρόλο γενετικού πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D και ανάπτυξης ΝΚΚ. Αρκετές μεγάλες μελέτες μελέτησαν καθημερινές διαιτητικές συνήθειες. Μόνο μία μελέτη ανέφερε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και ΝΚΚ¹⁴ ενώ δύο άλλες μελέτες απέτυχαν να δείξουν μια τέτοια συσχέτιση¹⁵. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης ΝΚΚ.

3.4 ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΝΚΚ

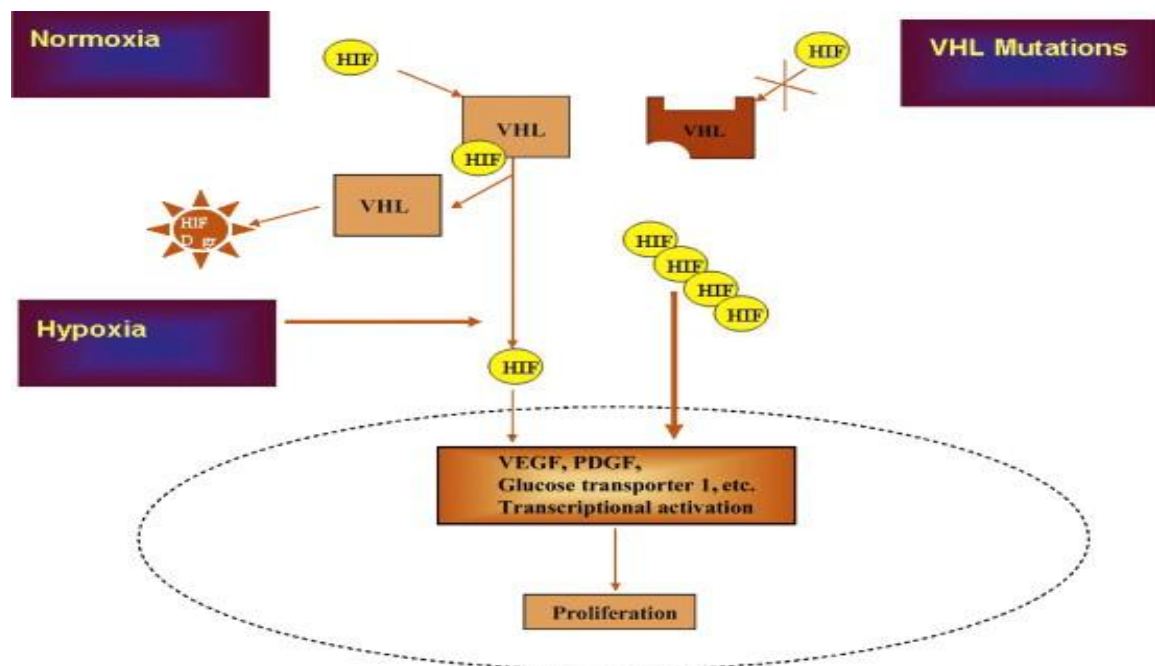
Λόγω της πληθώρας των κληρονομικών νοσημάτων που σχετίζονται με το ΝΚΚ, υπάρχει βάσιμη υποψία συσχετισμού γενετικών και επιγενετικών μεταβολών που επεμβαίνουν στο μηχανισμό καρκινογένεσης του ΝΚΚ. (πιν.1)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
Von Hippel Lindau	VHL(3p25)	Πολλαπλό,αμφίπλευρο- διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ,νεφρικές κύστες	Αιμαγγειοβλάστωμα ΚΝΣ,φαιοχρωμοκύττωμα,κύστες παγκρέατος,επιδιδυμίδος
Κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ	c-MET (7p31)	Πολλαπλό,αμφίπλευρο,θηλώδ ες ΝΚΚ τύπου 1	
Κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ με λειομυομάτωση	Fumarate hydratase (1q42)	Θηλώδες ΝΚΚ τύπου 2	Λειομύματα δέρματος,μήτρας
Birt-Hogg-Dube	BHD folliculin (17p11)	Πολλαπλό-χρωμόφοβο ΝΚΚ,θηλώδες ΝΚΚ	Πνευμονικές κύστες
Οικογενές διαυγοκυτταρικό	3p μετάθεση	Πολλαπλό,διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ	
Οζώδης σκλήρυνση	TSC1 (9q34)	Σπάνιο ΝΚΚ	Πολλαπλοί καλόηθεις όγκοι εγκεφάλου κ.α

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

3.4.1 Ο παράγοντας υποξίας HIF στο σύνδρομο Von Hippel-Lindau

Η γενετική συσχέτιση του ΝΚΚ με το γονίδιο VHL συνίσταται στη χρωμοσωμική απώλεια 3p25-26. Μεταλλάξεις του VHL γονιδίου βρέθηκαν επίσης στο 60-80% του σποραδικού ΝΚΚ. Το VHL σύνδρομο εκδηλώνεται με αιμαγγειοβλάστωμα ΚΝΣ, αγγειώματα αμφιβληστροειδούς, καλοήθεις όγκους έσω ωτός, παγκρέατος, επιδιδυμίδος, φαιοχρωμοκύτωμα. Η πρωτεΐνη VHL είναι ογκοκατασταλτική, αποτελεί συστατικό του συμπλέγματος E₃ ουμπικουΐίνης-λιγκάσης¹⁶. Υπό κανονικές συνθήκες λειτουργίας (χωρίς μεταλλάξεις) και το κύτταρο υπό νορμοξική κατάσταση, το σύμπλοκο VHL στοχεύει τους μεταγραφικούς παράγοντες του επαγωγίμου παράγοντα υποξίας (HIF)¹⁷. Ο HIF_{1A} παράγοντας ιδίως ρυθμίζει στόχους όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF), ο μεταφορέας γλυκόζης GLUT1¹⁸. Ως αποτέλεσμα, μετάλλαξη του γονιδίου VHL οδηγεί σε συσσώρευση HIF και μαζική ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων (Σχ.1).



Σχ.1

3.4.2 Το c-MET γονίδιο στο κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ

Το πρωτο-ογκογονίδιο MET κωδικοποιεί μεμβρανικό υποδοχέα τυροσινικής κινάσης. Ο σύνδεσμος είναι ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF). Το MET γονίδιο εντοπίζεται στο 7q31 χρωμόσωμα. Μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε μία διαρκή ενεργοποίηση του υποδοχέα. Η ενεργοποίηση του καταρράκτη σηματοδότησης προκαλεί πολλαπλές ογκογενετικές διεργασίες (π.χ αγγειογένεση)¹⁹. Το κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ χαρακτηρίζεται από αμφίπλευρους πολυεστιακούς θηλώδεις όγκους τύπου 1. Είναι ενδιαφέρον ότι μέχρι και το 75% του σποραδικού θηλώδους ΝΚΚ εμφανίζει τρισωμία στο χρωμόσωμα 7.

3.4.3 Το FH γονίδιο στο κληρονομικό ΝΚΚ με λειομυωμάτωση

Μεταλλάξεις στο γονίδιο FH που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q42, ανευρίσκονται σε ασθενείς με κληρονομική λειομυωμάτωση και ΝΚΚ. Το FH γονίδιο είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που κωδικοποιεί ένζυμο που συμμετέχει στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέως του κυττάρου²⁰. Εξαιτίας της διαταραχής της μετατροπής του φουμαρικού οξέως σε μηλικό προκαλείται υπερσυσσώρευση φουμαρικού και ενεργοποίηση του HIF²¹. Μειοψηφία ασθενών με μετάλλαξη του FH γονιδίου αναπτύσσουν θηλώδες ΝΚΚ τύπου 2.

3.4.4 Το FLCN γονίδιο στο σύνδρομο Birt-Hogg-Dube

Το Birt-Hogg-Dube σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις στο FLCN γονίδιο στο χρωμόσωμα 17p11.2. Οι νεφρικοί όγκοι που εμφανίζονται στο BHD σύνδρομο εμφανίζουν ποικιλόμορφη ιστολογία όπως χρωμόφοβο

NKK, διαυγοκυτταρικό NKK, ογκοκύττωμα, ογκοκυτταρικό-χρωμόφοβο υβρίδιο²².

3.4.5 Το μονοπάτι PI-3 κινάση/Act

Το αγγελιοφόρο σύστημα PI-3 κινάση/Act είναι σημαντικό για τη ρύθμιση διαφόρων κυτταρικών διεργασιών επιβίωσης και ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου. Η αλληλεπίδραση Act-mTOR ρυθμίζεται από το ετεροδιμερές πρωτεϊνικό σύμπλεγμα της οζώδους σκλήρυνσης (TSC), το οποίο καταστέλλει την mTOR δραστηριότητα. Αλλαγές στο PI-3 κινάση/Act μονοπάτι είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στο μηχανισμό καρκινογένεσης πολλών καρκινωμάτων²³

3.4.6 Ο mTOR ρόλος στην καρκινογένεση

Η mTOR είναι μία πολυλειτουργική κινάση σερίνης-θρεονίνης, η οποία διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού, απόπτωσης και του μεταβολισμού του κυττάρου. Κατά συνέπεια συμμετέχει στη νεφρική καρκινογένεση διαμορφώνοντας την έκφραση και τη σταθερότητα ογκογόνων πρωτεϊνών όπως ο HIF, VEGF, κυκλίνη D και c-MYC²⁴.

3.4.7 Άλλες γενετικές ανωμαλίες

Δομικές στο χρωμόσωμα 3 μεταθέσεις έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με οικογενές NKK. Πιθανά ογκοκατασταλτικά γονίδια αυτής της περιοχής είναι το FHIT, LSAMP, NORE 1. Το σύμπλεγμα της οζώδους σκλήρυνσης (TSC) σχετίζεται με αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του TSC1 στο 9q34 και του TSC2 στο 16p13.3. Τα TSC1 και TSC2 αναστέλλουν την mTOR, οπότε οι ασθενείς

αυτοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΚΚ²⁵. Άλλα συχνά μεταλλαγμένα γονίδια στο ΝΚΚ το RAS, BRAF, p53, Ptb (ρετινοβλάστωμα).

3.4.8 Επιγενετικές διαταραχές στο ΝΚΚ

Η υπερμεθυλίωση του DNA σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος, έχει ως αποτέλεσμα τη "σίγαση" ογκοκατασταλτικών γονιδίων και κατά συνέπεια διέγερση του μηχανισμού καρκινογένεσης και εξέλιξης του όγκου. Ο αριθμός των υποψηφίων γονιδίων που καταστέλλονται από την υπερμεθυλίωση του DNA στο ΝΚΚ, συνεχώς αυξάνεται²⁶. Τα δεδομένα δείχνουν ότι ο μέσος αριθμός των μεθυλιωμένων γονιδίων είναι υψηλότερος στους VHL "άγριου τύπου" όγκους από ότι στους VHL μεταλλαγμένους όγκους. Το μέλος της οικογενείας RAS (RASSF1), η καδερίνη 13 (CDH13) κ.α συχνά μεθυλιώνονται στο σποραδικό ΝΚΚ με επιθετικού τύπου VHL. Προαποπτωτικά γονίδια όπως APAF1 και DAPK1 συχνά υπερμεθυλιώνονται, καθώς όπως και Wnt ανταγωνιστές (SFPR1/2/5, WIF1 και DKK3). Άλλα υποψήφια γονίδια είναι UCHL-1, TGFBR3, GATA3, Timp3, FHIT, BIK, TU3A και XAF1. Ο ρόλος των τροποποιήσεων ιστονών στο ΝΚΚ παραμένει ασαφής. Τα επίπεδα της H3K4 μεθυλίωσης φαίνονται να σχετίζονται με την πρόγνωση του ΝΚΚ. Ο μοριακός χαρακτηρισμός των επιμέρους ΝΚΚ μπορεί ενδεχομένως να είναι χρήσιμος για την καλύτερη ατομική αξιολόγηση της πρόγνωσης. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση της μεταστατικής εξέλιξης της νόσου, ιδίως στο διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ, επί του παρόντος δεν υπάρχουν βιολογικοί δείκτες που αποδεδειγμένα να χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική χρήση όσον αφορά τη διαγνωστική και προγνωστική προσέγγιση του ΝΚΚ.

**Η ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ 2016
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

1. Η ΝΕΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η τέταρτη έκδοση της κατάταξης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ) των όγκων του ουρογεννητικού συστήματος (Π.Ο.Υ “ μπλε βιβλίο”), που δημοσιεύθηκε το 2016, περιέχει σημαντικές αναθεωρήσεις (πιν.2)

ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

- Διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ
- Πολύχωρο κυστικό ΝΚ νεόπλασμα χαμηλού κακότηους δυναμικού
- Θηλώδες ΝΚΚ
- Κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ με λειομυομάτωση
- Χρωμόφοβο ΝΚΚ
- Καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων
- Μυελοειδές ΝΚΚ
- ΝΚΚ σχετιζόμενο με διαμεταθέσεις οικογενείας MIT
- ΝΚΚ σχετιζόμενο με ανεπάρκεια SDHB
- Βλεννώδες και σωληνώδες ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα
- Σωληνοδοκυστικό ΝΚΚ
- ΝΚΚ σχετιζόμενο με επίκτητη κυστική νόσο
- Διαυγοκυτταρικό θηλώδες ΝΚΚ
- Αταξινόμητο ΝΚΚ
- Θηλώδες αδένωμα
- Ογκοκύττωμα

<u>ΜΕΤΑΝΕΦΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ</u>
<u>ΝΕΦΡΟΒΛΑΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΚΥΣΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟΙ ΚΥΡΙΩΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ</u>
<u>ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ</u> I) ΠΑΙΔΩΝ II) ΕΝΗΛΙΚΩΝ
<u>ΜΕΙΚΤΟΙ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ</u>
<u>ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ</u> <u>ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ</u> <u>ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΟΓΚΟΙ</u> <u>ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ</u>

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Η νέα, κατά Π.Ο.Υ 2016, ταξινόμηση αναφέρεται σε υποτύπους που έχουν ονομασθεί με βάση τα κυρίαρχα κυτταροπλασματικά χαρακτηριστικά (π.χ διαυγοκυτταρικό, χρωμόφοβο ΝΚΚ), αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά (π.χ θηλώδεις ΝΚΚ), ανατομική εντόπιση των όγκων (π.χ αθροιστικών σωληναρίων, μυελοειδές), συσχέτιση με συγκεκριμένη νεφρική νόσο (π.χ σχετιζόμενο με επίκτητη κυστική νόσο), μοριακές αλλοιώσεις παθογνωμικές

για ΝΚΚ υπότυπους (π.χ σχετιζόμενο με διαμεταθέσεις της οικογενείας ΜΙΤ, σχετιζόμενο με ανεπάρκεια SDHB), ή σύνδρομο οικογενούς προδιάθεσης (π.χ κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ με λειομυομάτωση).

1.1 ΟΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ 2016 ΣΕ ΗΔΗ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΝΚΚ.

Σε αντίθεση με την ταξινόμηση κατά Π.Ο.Υ 2004, οικογενείς μορφές του ΝΚΚ, που εμφανίζονται επίσης σε σποραδική μορφή (π.χ διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ σε ασθενείς με VHL σύνδρομο ή χρωμόφοβο ΝΚΚ σε ασθενείς με Birt-Hogg-Dubbe σύνδρομο), αναλύονται τώρα με τις αντίστοιχες σποραδικές μορφές αυτών, σε κοινή ενότητα. Κατά δεύτερον, πολλαπλές ανακοινώσεις αναφέρουν μηδενικές υποτροπές ή μεταστάσεις σε ασθενείς με πολύχωρο κυστικό ΝΚΚ²⁷. Κατά συνέπεια ο όρος *πολύχωρο κυστικό ΝΚΚ χαμηλού κακότητος δυναμικού* είναι ο κατά Π.Ο.Υ συνιστώμενος όρος για αυτήν την οντότητα. Κατά τρίτον, η οντότητα του θηλώδους ΝΚΚ υποδιαιρούταν παραδοσιακά στους τύπους 1 και 2^[28-29]. Πλέον έχει γίνει αποδεκτό ότι ένα υποσύνολο όγκων έχει μεικτή ιστολογία. Πρόσφατες μοριακές μελέτες έδειξαν ότι ο τύπος 2 θηλώδους ΝΚΚ μπορεί να μην αποτελεί από μόνος του μία καθορισμένη ιστολογική οντότητα, αλλά να αποτελείται από μεμονωμένους υπότυπους με διαφορετικό μοριακό υπόβαθρο³⁰. Θηλώδη ΝΚΚ με ηωσονοφιλικό (oncocytic) κυτταρόπλασμα και –κατά το ογκοκύττωμα – χαμηλού βαθμού πυρήνες, καλούνταν ογκοκυτταρικό θηλώδες ΝΚΚ. Λόγω μη ευκρινούς χαρακτηρισμού της μορφολογίας αυτών των όγκων, η κατά Π.Ο.Υ 2016 ταξινόμηση συστήνει προς το παρόν τη διάγνωση αυτών κάτω από τον όρο, *τύπου 1 θηλώδες ΝΚΚ*³¹.

Κατά τέταρτον, ως θηλώδες αδένωμα χαρακτηρίζαμε, ως το 2015, όγκους μεγέθους έως και 0.5 cm. Η κατά Π.Ο.Υ 2016 ταξινόμηση ορίζει ως θηλώδη αδενώματα μη ενθουλακωμένους σε κάψα όγκους, με θηλώδη ή σωληνώδη αρχιτεκτονική, χαμηλού κατά ISUP/WHO βαθμό κακοήθειας και διαμέτρου έως και 1,5 cm. Η απόφαση για την αύξηση του cut-off ορίου βασίστηκε σε δεδομένα που έδειξαν ότι οι μη ενσωματωμένοι σε κάψα όγκοι, βαθμού κακοήθειας 1-2, δεν έχουν ικανότητα μετάστασης³². Πρέπει να τονισθεί ωστόσο ότι η διάγνωση του θηλώδους αδενώματος που βασίζεται σε βιοψία δια βελόνης, θα πρέπει να γίνεται με εξαιρετική προσοχή γιατί η παρουσία κάψας ή κάποιου βαθμού ετερογένειας, σε ελάχιστο βαθμό, μπορεί να διαφύγει της προσοχής του παθολογοανατόμου.

1.2 ΝΕΕΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΝΚΚ ΚΑΤΑ Π.Ο.Υ 2016

Κατά την τελευταία δεκαετία αρκετές νέες ιστολογικές οντότητες έχουν προκύψει. Ως εκ τούτου ανατέθηκε σε ομάδα εργασίας του Π.Ο.Υ η ευθύνη να αποφασίσει εάν είναι αρκετά επαρκή τα κλινικά, μοριακά δεδομένα καθώς και τα παθολογοανατομικά στοιχεία έτσι ώστε να δικαιολογούν την αναγνώριση κάθε νέας διακριτής οντότητας όγκου εντός του νέου συστήματος ταξινόμησης. Όσον αφορά το ΝΚΚ, οι νέες αναγνωρισθείσες μορφές όγκων είναι το σχετιζόμενο με την οικογενή λειομυομάτωση ΝΚΚ, το σχετιζόμενο με την ανεπάρκεια SDHB ΝΚΚ, το σωληνωδοκυστικό ΝΚΚ, το σχετιζόμενο με επίκτητη κυστική νόσο ΝΚΚ καθώς και το θηλώδες διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ.

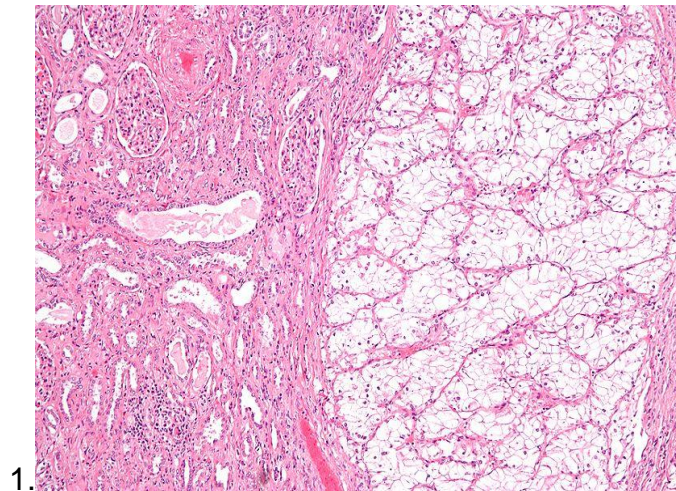
1.3 ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΕΣ Ή ΠΡΟΣΩΡΙΝΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ΝΚΚ

Η κατά Βανκούβερ ISUP κατάταξη του 2013 εντόπισε μία σειρά αναδυόμενων ή προσωρινών οντοτήτων. Κάποιες από τις αναδυόμενες αυτές

οντότητες έγιναν αποδεκτές από τον Π.Ο.Υ, ενώ άλλες παρέμειναν ως προσωρινές. Η Π.Ο.Υ κατάταξη αποσαφήνισε ότι οι οντότητες αυτές παρ'όλο που φαίνονται να είναι διακριτές, κατ'ουσία αποτελούν σπάνιους όγκους που δεν έχουν αποσαφηνισθεί πλήρως μορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά ή μοριακά. Κατά συνέπεια απαιτούνται περισσότερες μελέτες που να καθορίζουν τα διαγνωστικά κριτήρια των όγκων αυτών. Το ΝΚΚ σχετιζόμενο με την ανεπάρκεια της SDHB θεωρήθηκε ως αναδυόμενη οντότητα στην ταξινόμηση Vancouver αλλά τώρα θεωρείται ως μία αναγνωρισμένη αυτοτελής οντότητα. Το ΝΚΚ σε επιζώντες από νευροβλάστωμα είχε συμπεριληφθεί στην κατά Π.Ο.Υ 2004 κατάταξη³³, ωστόσο είναι πλέον αναγνωρισμένο ότι κάποιοι από αυτούς τους όγκους αντιπροσωπεύουν το σχετιζόμενο με διαμεταθέσεις της οικογενείας MIT ΝΚΚ³⁴, ενώ άλλοι είναι δύσκολο να ταξινομηθούν με βάση τις έως τώρα δημοσιευμένες παθολογοανατομικές μελέτες. Κατά συνέπεια αποφασίστηκε στην κατά Π.Ο.Υ 2016 ταξινόμηση η απόσυρσή της οντότητας αυτής, ενώ εξακολουθεί να θεωρείται διακριτή οντότητα και να χαρακτηρίζεται ως αναδυόμενη. Πολύ λίγα θυλακιώδη ΝΚΚ έχουν περιγραφεί³⁵, η πλειονότητα των όγκων αυτών έχουν νωθρή συμπεριφορά. Λιγότερα από 10 περιπτώσεις ΝΚΚ σχετιζόμενα με διαμεταθέσεις ALK έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία³⁶. Προσφάτως έγιναν αναφορές για ΝΚΚ χαρακτηριζόμενα από εξέχουσα εμφάνιση αγγειολυμοματώδους στρώματος. Είναι ασαφές αν ο νεφρικός αγγειομυοαδενωματώδης όγκος αντιπροσωπεύει ποικιλία διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ ή διαυγοκυτταρικού θηλώδους ΝΚΚ³⁷. Ορισμένοι όγκοι ήταν σποραδικοί ενώ άλλοι σχετιζόμενοι με οζώδη σκλήρυνση³⁸.

2. ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΝΚΚ – ΓΕΝΙΚΑ

Το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ, ορίζεται ως ο νεφρικός φλοιώδης όγκος, προερχόμενος από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, ο οποίος συνήθως χαρακτηρίζεται από κακοήθη επιθηλιακά κύτταρα με διαυγές κυτταρόπλασμα και συμπαγές ή κυψελιδωτό πρότυπο ανάπτυξης (εικ.1). Σε υψηλού grade νεοπλάσματα, μπορεί να εμφανίζει ηωσινοφιλικό-κοκκιώδες κυτταρόπλασμα καθώς και εμφάνιση ψευδοθηλών. Μακροσκοπικά το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ εμφανίζεται με την εικόνα μονήρους, χρυσοκίτρινης μάζας η οποία αντανακλά την υψηλή σε λιπίδια περιεκτικότητα των καρκινικών κυττάρων (εικ.2) Κυστικός εκφυλισμός με παρουσία νεκρώσεων και αιμορραγίας μπορεί να εμφανίζεται σε υψηλού βαθμού κακοηθείας νεοπλάσματα (εικ.3)

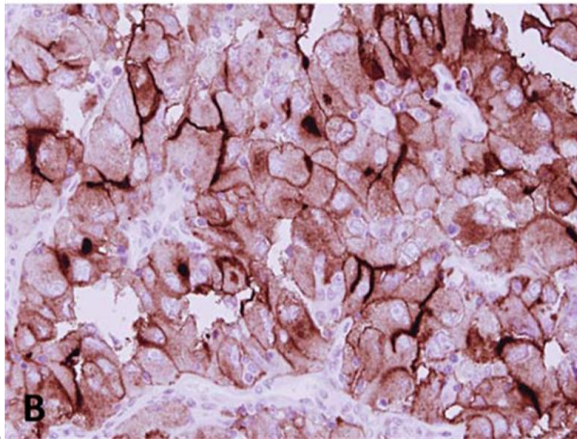
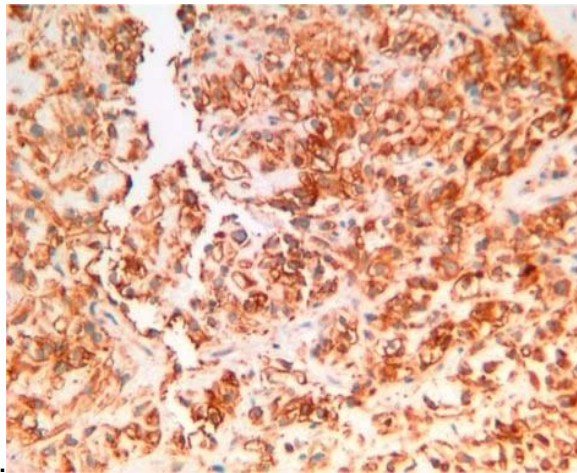




2.1 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΝΚΚ

Το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ τείνει να εκφράζει χαμηλού μοριακού βάρους κυτταροκίνες (CK), χαρακτηριστικές των απλών επιθηλίων (CK8,18 και 19). Συγκεκριμένα οι CK εκφράζονται εντονότερα από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (CK8 και 18). Σε ένα ποσοστό 94-100% των διαυγοκυτταρικών όγκων αντιδρούν θετικά με αντισώματα έναντι του CK18, ενώ το 14-40% έναντι του CK8. Η ανοσοαντιδραστικότητα στη CK7 (14- 20%) και στη CK19 (13-20%) είναι λιγότερη συχνή. Συνέκφραση των κυτταροκινών αυτών, έχει συσχετισθεί με γονιδιωματική σταθερότητα, χαμηλό βαθμό κακοήθειας και ευνοϊκή πρόγνωση του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ. Έκφραση της CK7 παρατηρήθηκε σε παραλλαγές του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ με λείο μυϊκό στρώμα, συνεπές με τη χαμηλού βαθμού πυρηνική ατυπία. Συντριπτικό ποσοστό των διαυγοκυτταρικών ΝΚΚ εκφράζει τη βιμεντίνη (εικ.4), ενώ θετική ανοσοαντίδραση σε υψηλού μοριακού βάρους κυτταροκίνες είναι εξαιρετικά σπάνια³⁹. Υπερέκφραση του επιθηλιακού δείκτη EMA/MUC1 παρατηρείται στο 77-100% των διαυγοκυτταρικών ΝΚΚ. Η αναλογία των θετικών κυττάρων αυξάνεται με το βαθμό κακοήθειας του

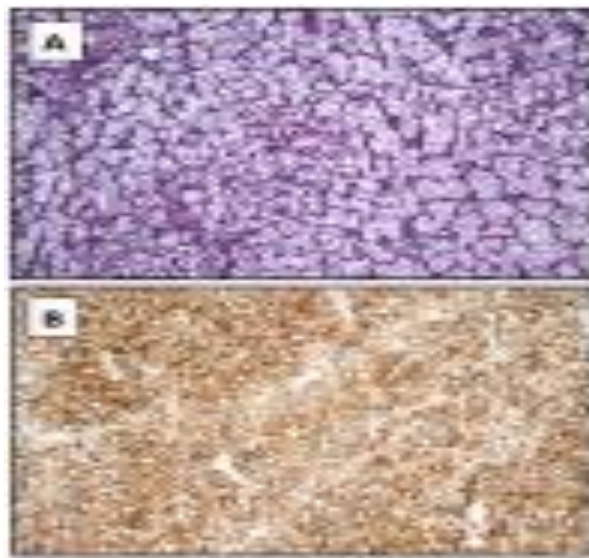
όγκου. Θετική χρώση για τα αντιγόνα CD10 (εικ.5), έχει αναφερθεί σε ποσοστό 82-94% και 47-85% αντίστοιχα. Σχετικά λίγοι διαυγοκυτταρικοί όγκοι εκφράζουν θετικά την E-καδερίνη, CD117-KIT, παραλβουλμίνη ή AMACR. Κατά αυτόν τον τρόπο το πρότυπο ανοσοϊστοχημικό προφίλ που διαμορφώνεται για το κλασσικό διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ είναι το *vimentin+* /*EMA+* /*CD10+* /*RCC+* /*AMACR-* /*CK7-* /*CK19-* /*CD117-* /*E-cadherin-* /*parvalbumin-*.



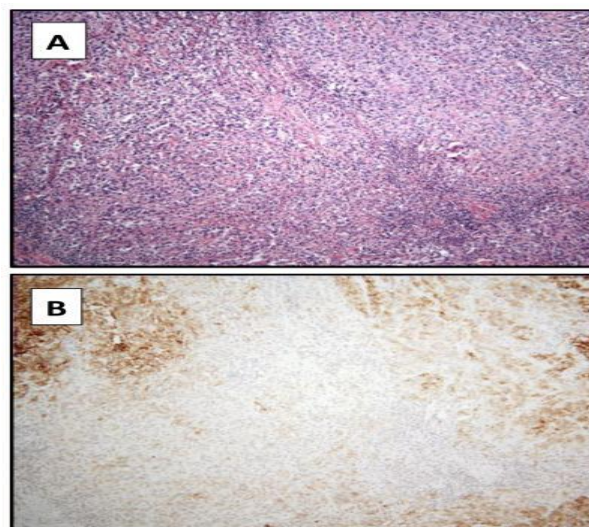
2.1.1 Νεότεροι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες στη διάγνωση του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ

Η καρβονική ανυδράση ΙΧ (CAIX) είναι πρωτεΐνη ρύθμισης-διατήρησης του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου ΡΗ. Φέρεται επίσης να

ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ογκογένεση καθώς και την εξέλιξη του όγκου. Η έκφρασή του επάγεται από τον ιστικό παράγοντα υποξίας (HIF). Ανοσοϊστοχημικές μελέτες δείχνουν ότι ο CAIX έχει διάχυτη υπερέκφραση στο διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ (εικ.6), καθιστώντας το, δυνητικά σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό δείκτη⁴⁰. Προγνωστικά, χαμηλή έκφραση της CAIX (εικ.7) είναι ενδεικτική κακής πρόγνωσης και πτωχής ανταπόκρισης σε θεραπεία με IL-2.



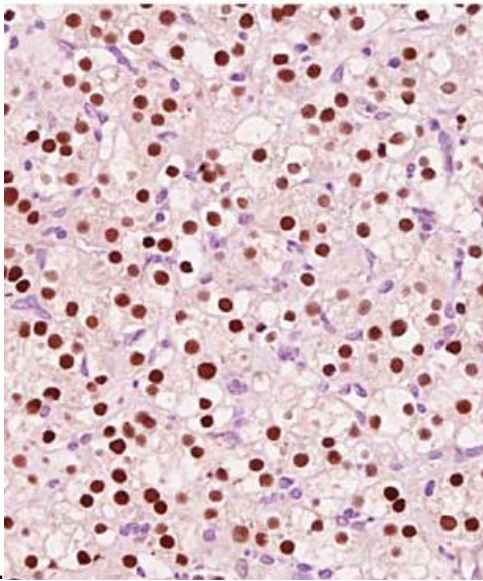
6.



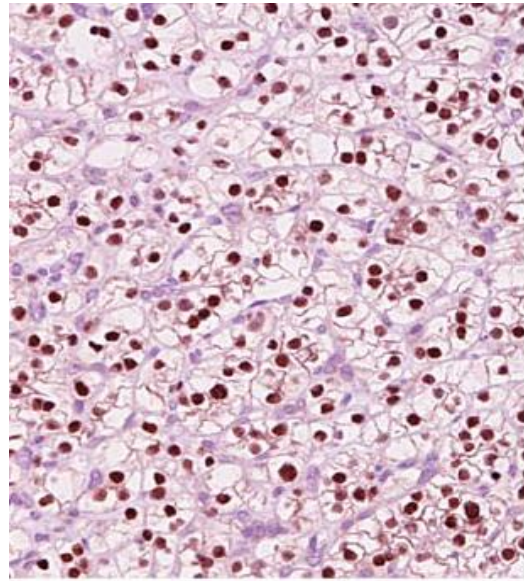
7.

Πρόσφατα οι δείκτες PAX8 (εικ.8) και PAX2 (εικ.9) προστέθηκαν στη φαρέτρα των δεικτών έναντι των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων. Παρ'όλο που είναι γνωστό ότι εκφράζουν ένα συνεχές αυξανόμενο αριθμό νεοπλασμάτων, είναι επιβεβαιωμένο ότι εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα προς τους νεφροκυτταρικούς όγκους έναντι των παραδοσιακών δεικτών. Ο PAX2 μαζί με τον PAX8 ανήκει στην οικογένεια των μεταγραφικών παραγόντων PAX και εμπλέκονται στην οργανογένεση του νεφρού καθώς και του μυλλεριανού συστήματος. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι, μεταξύ των όγκων, ο PAX2 συνήθως εκφράζεται σε επιθηλιακούς όγκους των νεφρών καθώς και του αναπαραγωγικού συστήματος του θήλεως. Συγκεκριμένα για το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ, εμφανίζει υψηλή ειδικότητα της τάξεως του >90% αλλά μέτρια ευαισθησία στο 50-80%. Αν και η έκφραση του PAX2 έχει επίσης αναφερθεί σε β-κυτταρικά λεμφώματα και ραβδομυοσαρκώματα, ειδικά στα κυψελιδικά, πιστεύεται ότι η θετικότητα στους όγκους αυτούς οφείλεται μάλλον σε διασταυρούμενη αντίδραση του αντι-PAX2 αντισώματος που χρησιμοποιείται στις μελέτες αυτές, με άλλα μέλη της πρωτεϊνικής οικογένειας των PAX. Ο PAX8 δείκτης έχει ανιχνευθεί σε επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και της κάψας του Bowman. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο PAX8 είναι ειδικός δείκτης τόσο για το πρωτοπαθές όσο και για το μεταστατικό ΝΚΚ⁴¹. Εμφανίζει ευαισθησία της τάξεως του 94% και ειδικότητα στο 88% όσον αφορά το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ. Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 1100 διαφορετικούς τύπους νεοπλασμάτων, η ευαισθησία και η ειδικότητα του PAX8 ήταν εξαιρετική όσον αφορούσε το ΝΚΚ και τον καρκίνο των ωοθηκών. Ο PAX8 είναι επίσης χρήσιμος στην διάκριση του ΝΚΚ από το δεύτερο πιο συχνό νεόπλασμα του νεφρού, το ουροθηλιακό, αφού >90%

αυτών δεν εμφανίζουν καμία έκφραση στο δείκτη αυτόν.



8.



9.

2.1.2 Διαφορική διάγνωση του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ

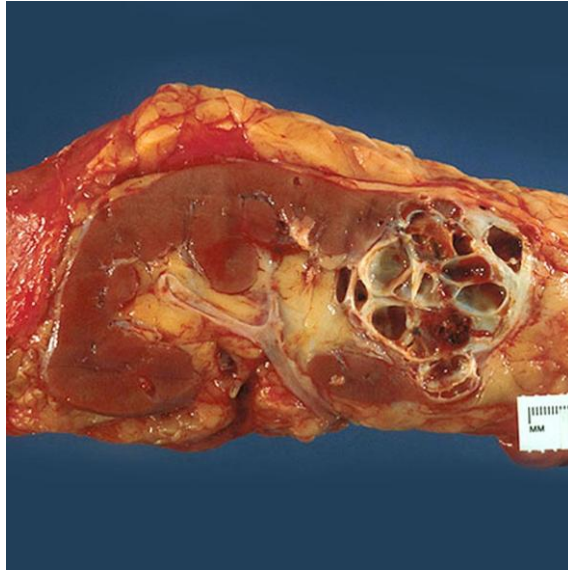
Η διαφορική διάγνωση του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ από άλλα νεοπλασμάτα με διαυγοκυτταρικό, αραιοχρωματικό κυτταρόπλασμα, βασίζεται στις εξής ανοσοιστοχημικές διαφορές:

- 1) Ουροθηλιακό καρκίνωμα (διαυγοκυτταρική ποικιλία): *P63* / *Ker7** / *Ker20+*, *PAX-2-*
- 2) Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (διαυγοκυτταρική ποικιλία): *Ker7* / *CEA+*, *RCC-*, βλέννη
- 3) Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ωθήκης/ενδομητρίου: *CD10-*, *Ker7**
- 4) Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με διαυγοκυτταρική μορφολογία: *Hep-par1+*, *EMA-*

- 5) Χολαγγειοκαρκίνωμα με διαυγοκυτταρική μορφολογία: *Ker7** / *Ker 19+*,
CD10-
- 6) Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα: *TTF-1+*, *PAX-2* / *PAX-8* / *hKIM1-*
- 7) Πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα: *TTF-1*, *p63+*, *Ker 5/6+*
- 8) Καρκίνωμα φλοιού επινεφριδίων: *Καλρετινίνη/ inhibin/Melan A + EMA*
- 9) Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων: *Ker-* / *PAS-D+* κρύσταλλοι (*CD10+*)
- 10) PEComa (sugar tumor): *HMB45* / *Melan A* / *SMA+*

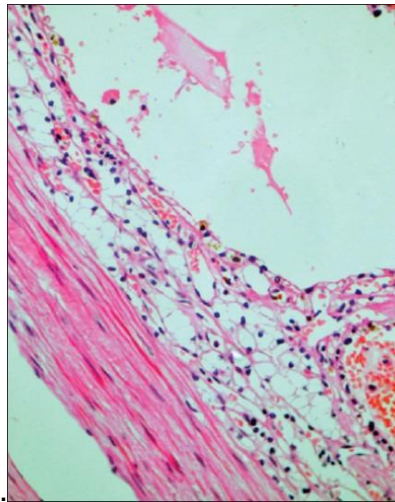
3. ΠΟΛΥΧΩΡΟ ΚΥΣΤΙΚΟ ΝΚ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

Το πολύχωρο κυστικό ΝΚ νεόπλασμα χαμηλού κακόηθους δυναμικού, ορίζεται ως το νεόπλασμα ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς, το οποίο αποτελείται εξ ολοκλήρου από πολυάριθμες κύστες με καρκινικά κύτταρα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (WHO/ISUP βαθμού 1 ή 2). Οι κύστες επενδύονται από ενιαίο στρώμα νεοπλασματικών κυττάρων με άφθονο διαυγές κυτταρόπλασμα. Τα διαφραγμάτια των κυστών περιέχουν κατά ανώτατο όριο ομάδες διαυγοκυττάρων αλλά χωρίς επεκτατική ανάπτυξη. Μακροσκοπικά (εικ.10) το πολύχωρο κυστικό ΝΚ νεόπλασμα αποτελείται αποκλειστικά από ποικίλου μεγέθους κύστες διαχωριζόμενες από λεπτά διαφραγμάτια και πλήρεις διαυγούς, ορώδους ή πηκτώδους υγρού ή εξαιρετικά σπάνια αιμορραγικού περιεχομένου. Αυστηρή προϋπόθεση αναγνώρισης του όγκου αυτού είναι 100% παρουσία κυστικού περιεχομένου.



10.

Μικροσκοπικά (εικ.11) αναγνωρίζονται νεοπλασματικά κύτταρα με άφθονο, διαυγές κυτταρόπλασμα και μικρούς πυρήνες χωρίς διακριτό πυρήνιο. Ένα ενδιαφέρον παθολογικό χαρακτηριστικό το οποίο παρατηρείται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις είναι η παρουσία εντός των ινωδών διαφραγμάτων, νεοπλασματικών κυττάρων όμοιων με αυτά που επενδύουν τις κύστες.



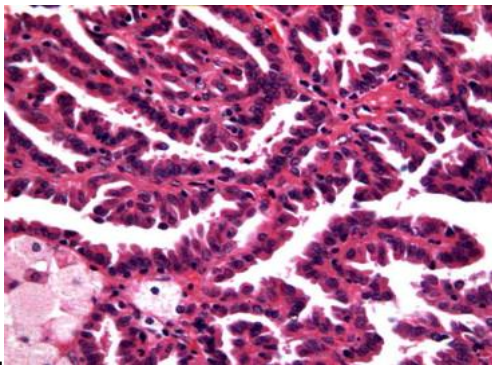
11.

VHL μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο 25% των όγκων, ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα στην πλειοψηφία τους είναι ισχυρά αντιδρώντα προς τα PAX2 και CAIX, ομοίως με το χαμηλού βαθμού διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ. Εξάλειψη του 3 β χρωμοσώματος ανευρίσκεται στο 74% των όγκων αυτών,

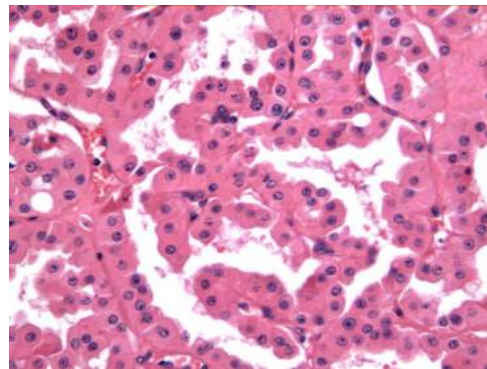
γεγονός που ενισχύει την άποψη της σύνδεσής του με το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ⁴². Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ του συμπληρώνεται επίσης με τη θετική του σήμανση στα PAX8, EMA, CK7 ενώ στο 80% είναι αρνητικό στο AMACR. Η διαφοροδιάγνωσή του περιλαμβάνει το ΝΚΚ με κυστική εξαλλαγή και νέκρωση, το σωληνοδοκυστικό ΝΚΚ, το κυστικό νέφρωμα καθώς και το ΝΚΚ σχετιζόμενο με MIT διαμεταθέσεις.

4. ΘΗΛΩΔΕΣ ΝΚΚ – ΓΕΝΙΚΑ

Το θηλώδες ΝΚΚ, το οποίο αντιπροσωπεύει το 15-20% των όγκων του νεφρού, συνιστά μία ετερογενή νόσο με ιστολογικούς υπότυπους και παραλλαγές τόσο στην εξέλιξη της όσο και την έκβαση της στον ασθενή. Το θηλώδες ΝΚΚ έχει δύο κύριες υποκατηγορίες: Ο τύπος 1, ο οποίος είναι συχνά πολυεστιακός και χαρακτηρίζεται από θηλές και σωληνοειδείς δομές καλυπτόμενες με μικρά κύτταρα που περιέχουν βασεόφιλο κυτταρόπλασμα με μικρούς, ομοιόμορφους, ωοειδείς πυρήνες (εικ.12). Ο τύπος 2, ο οποίος είναι περισσότερο ετερογενής χαρακτηρίζεται από θηλές καλυπτόμενες με μεγάλα κύτταρα που περιέχουν ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα με μεγάλους, σφαιρικούς πυρήνες με εξέχοντα πυρήνια⁴³ (εικ.13) .



12.



13.

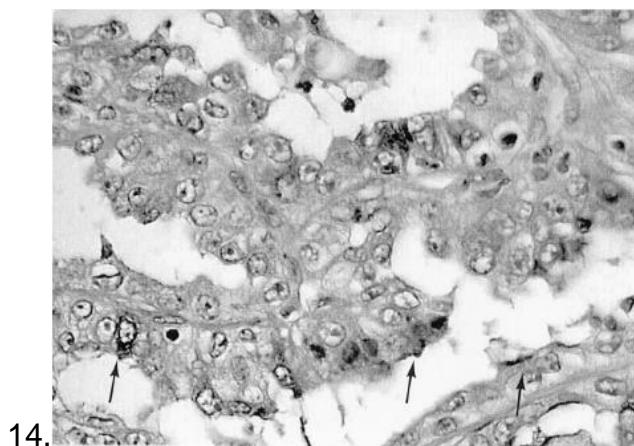
4.1 ΜΟΡΙΑΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΝΚΚ

Ο τύπος 1 και 2 του θηλώδους ΝΚΚ έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν διακριτές μεταξύ τους κλινικά και βιολογικά οντότητες. Μεγάλο μέρος της γνώσης μας για τη γενετική βάση του θηλώδους ΝΚΚ βασίζεται στη μελέτη της κληρονομικής μορφής της νόσου. Το κληρονομικό θηλώδες ΝΚΚ, μια σπάνια διαταραχή που ιστολογικά συνδέεται με τον τύπο 1, χαρακτηρίζεται με μεταλλάξεις του ογκογονιδίου MET στο χρωμόσωμα 7q31. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες που συνδέονται με το θηλώδες ΝΚΚ περιλαμβάνουν τρισωμία/τετρασωμία στο χρωμόσωμα 7 (προσθήκη στο μακρύ σκέλος σε ποσοστό 80%), τρισωμία στο χρωμόσωμα 17 (ο αριθμός των κυττάρων που την εμφανίζουν αυξάνεται αναλογικά με την ανάπτυξη του όγκου), απάλειψη χρωμοσώματος Y σε άρρενες και LOH3p⁴⁴. Οι προσθήκες γενετικού υλικού στο χρωμόσωμα 7 και 17 είναι περισσότερο ενδεικτικές για την παρουσία τύπου 1 θηλώδους ΝΚΚ. Στον τύπο 2 του θηλώδους ΝΚΚ ανιχνεύονται μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς του γονιδίου που κωδικοποιεί τη φουμαρική υδρατάση (FH), ένζυμο που συμμετέχει στον κύκλο του Krebs. Μεταλλάξεις αυτής της σειράς που συνδέονται με άκρως επιθετική συμπεριφορά του όγκου, χαρακτηρίζονται από αυξημένο οξειδωτικό stress και ενεργοποίηση της NRF2-ARE οδού. Μεταλλάξεις στα γονίδια που ρυθμίζουν την NRF2-ARE οδό όπως το CUL3 και το NFE2L2 (κωδικοποιεί το NRF2), έχουν παρατηρηθεί στο επιθετικό τύπο 2 θηλώδες ΝΚΚ που σχετίζεται με την κληρονομική λειομυομάτωση.

Απώλειες ετεροζυγωτίας στα χρωμοσώματα 1p, 3p, 5q, 6, 8, 9p, 10, 11, 15, 18 και 22 έχουν αναφερθεί στον τύπο 2.

4.2 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΘΗΛΩΔΟΥΣ ΝΚΚ

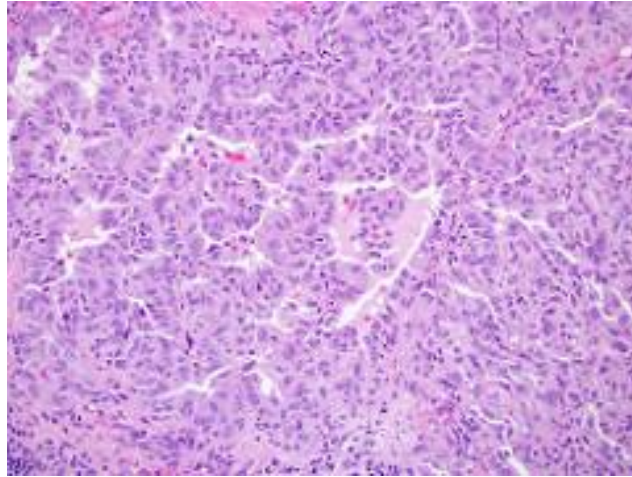
Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η κυτοκερατίνη-7(CK7) που εκφράζεται στα άπω εσπειραμένα καθώς και στα αθροιστικά σωληνάρια του φυσιολογικού νεφρού, έχει πολύ συχνή παρουσία στο θηλώδες ΝΚΚ, ιδίως στους όγκους τύπου 1. Συγκεκριμένα το ποσοστό έκφρασης της στον τύπο 1 ανέρχεται >80%, όταν το αντίστοιχο στον τύπο 2 περιορίζεται στο 10-20%, με ενδεχόμενη αρνητικότητα έκφρασης σε συχνές περιπτώσεις αυτού. Διάφορες πρωτεΐνες εμπλέκονται στην ογκογένεση και στην ανάπτυξη του όγκου, όπως η στρομελυσίνη-3, η MUC-1 και η p53. Η MUC-1 ανήκει στην οικογένεια των βλεννογλυκοπρωτεϊνών (μουσίνη). Σε φυσιολογικούς ιστούς –το γνωστό και ως επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο- παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην κυτταρική πολικότητα, στην ενδοκυτταρική πρόσφυση και στη σύνδεση κυττάρου-μήτρας. Η MUC-1 παίζει συχνά ρόλο και στην καρκινογένεση. Είναι συχνή η υπερέκφρασή του στο θηλώδες ΝΚΚ (89%) και κυρίως στον τύπο 1 (εικ.14)



Η α-μεθυλακυλο-coA ρακεμάση (P504s) και η βιμεντίνη είναι η κατ'εξοχήν ανοσοϊστοχημικοί δείκτες του θηλώδους ΝΚΚ⁴⁵, σε ποσοστά >85%. Υπερέκφραση του δείκτη MYC συναντάμε στον τύπο 2 σε ποσοστό 67%, καθώς η παρουσία του συνδέεται με υψηλό βαθμό κακοήθειας του όγκου. Η τοποϊσομεράση II α (TOP2a) απαντάται στον τύπο 1 παρά στον τύπο 2 (0.12%-95% vs 0,57-36%). Άλλοι δείκτες που συμμετέχουν στην ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση του θηλώδους ΝΚΚ είναι ο PAX2, PAX8, CD10, CLDN1 και AE1,AE3. Η διαφοροδιάγνωση του θηλώδους ΝΚΚ, περιλαμβάνει οντότητες όπως i) το θηλώδες αδένωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από χαμηλή πυρηνική κακοήθεια, όμοια μορφολογικά (θηλώδης ή σωληνώδης αρχιτεκτονική) και μοριακά χαρακτηριστικά, αλλά μέγεθος <0,5 cm. ii) Το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων όπου έχουμε διήθηση σωληναρίων και δεσμοπλασία. iii) Το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ με εστιακή θηλώδη αρχιτεκτονική, όπου αποσυντιθώμενες περιοχές του όγκου μπορεί να εμφανίζουν ψευδοθηλώδη αρχιτεκτονική, με ανοσοϊστοχημική διαφορά, τη μη έκφραση της AMACR και CK7 και τέλος τα καρκινώματα σχετιζόμενα με διαμεταθέσεις, όπου πολύ συχνά παρατηρείται θηλώδης αρχιτεκτονική με μεικτές περιοχές διαυγοκυττάρων και ηωσινοφιλικών κυττάρων. Ανοσοϊστοχημικά παρουσιάζουν θετικότητα TFE3 και περιορισμένη αντιδραστικότητα σε κερατίνη.

5. ΝΚΚ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΛΕΙΟΜΥΟΜΑΤΩΣΗΣ-ΝΚΚ

Η κληρονομική λειομυομάτωση με ΝΚΚ (HLRCC) είναι ένα οικογενές σύνδρομο (αυτοσωμικός επικρατούν χαρακτήρας) που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη λειομυομάτων στο δέρμα και στη μήτρα καθώς και με την ανάπτυξη ιδιαίτερα επιθετικής μορφής, τύπου 2 θηλώδους ΝΚΚ ή καρκινώματος αθροιστικών σωληναρίων⁴⁶. Το γενετικό του υπόστρωμα, έγκειται σε βλαστικές μεταλλάξεις του γονιδίου (εντοπιζόμενο στο 1q34 χρωμόσωμα) της φουμαρικής υδρατάσης (FH) που κωδικοποιεί το ένζυμο, υπεύθυνο για τη μετατροπή του φουμαρικού οξέως σε μηλικό, στον κύκλο του Krebs⁴⁷. Συσσώρευση της FH, προκαλεί “υποξική” κατάσταση στο κύτταρο και κατά συνέπεια ενεργοποίηση του επαγωγίμου παράγοντα υποξίας (HIFα). Άμεση συνέπεια αυτού είναι η πρόκληση παραγωγής ογκογενετικών παραγόντων όπως ο VEGF, ο PDGF κ.α. Μακροσκοπικά, όσον αφορά το νεφρό, εμφανίζεται με τη μορφή μονήρους, ετερόπλευρης βλάβης με συμπαγή ή κυστική υφή και μέγεθος 2,5-12 cm. Μικροσκοπικά οι νεφρικοί όγκοι σχετιζόμενοι με τη λειομυομάτωση, ακολουθούν το πρότυπο του θηλώδους ΝΚΚ τύπου 2 ή του καρκινώματος αθροιστικών σωληναρίων με ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως αυτά της παρουσίας κυττάρων με άφθονο αμφιφιλικό κυτταρόπλασμα, μεγάλο πυρήνα, εντόνως προβάλλων πυρήνιο και περιπυρηνική άλω (εικ.15).



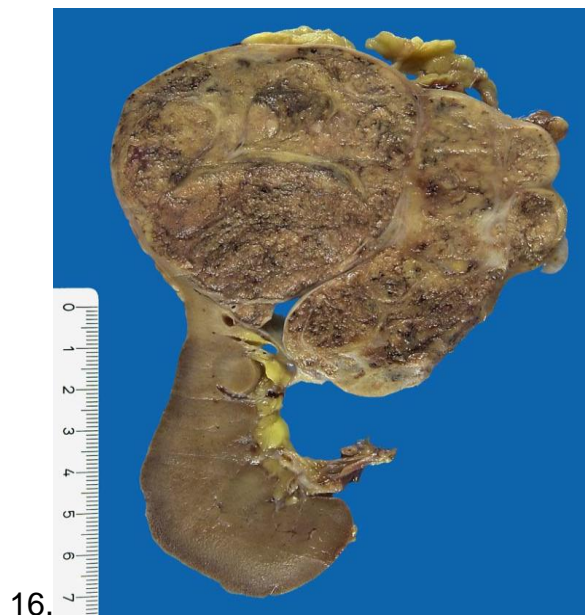
15.

Ανοσοϊστοχημικά εμφανίζει υπερέκφραση –πυρηνική και κυτταροπλασματική– στην 2-σουκνινοκυστεΐνη (2SC) η οποία είναι πιο ευαίσθητη και ειδική στη μετάλλαξη του FH γονιδίου⁴⁸. Θετικά εκφράζονται οι PAX8, vimentin, CD10, GLUT1, p53 ενώ απουσία έκφρασης έχουμε στην CK7, AMACR, RCC, CD117. Διαφοροδιαγνωστικά θα διακριθεί από το θηλώδες τύπου 2 ΝΚΚ το οποίο εκφράζει AMACR, από το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων το οποίο δεν εκφράζει 2SC και CD10 και από το αταξινόμητο ΝΚΚ με απουσία έκφρασης 2SC.

6. ΧΡΩΜΟΦΟΒΟ ΝΚΚ

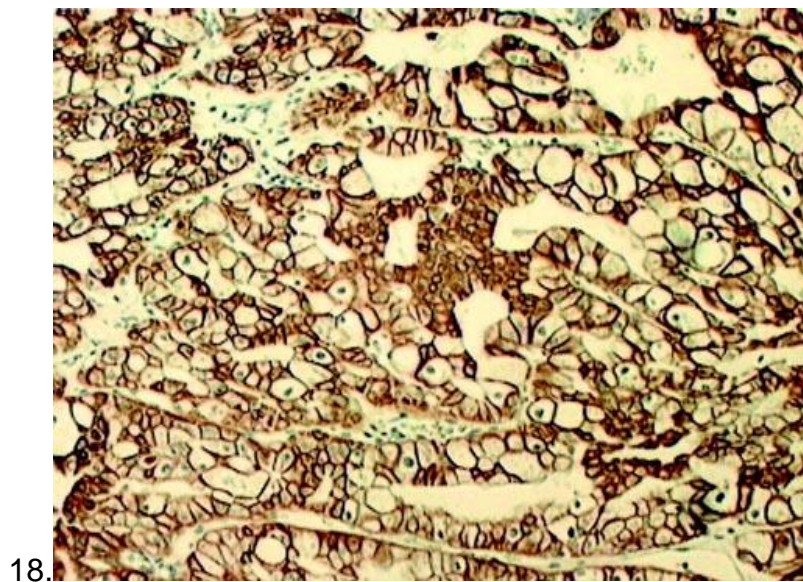
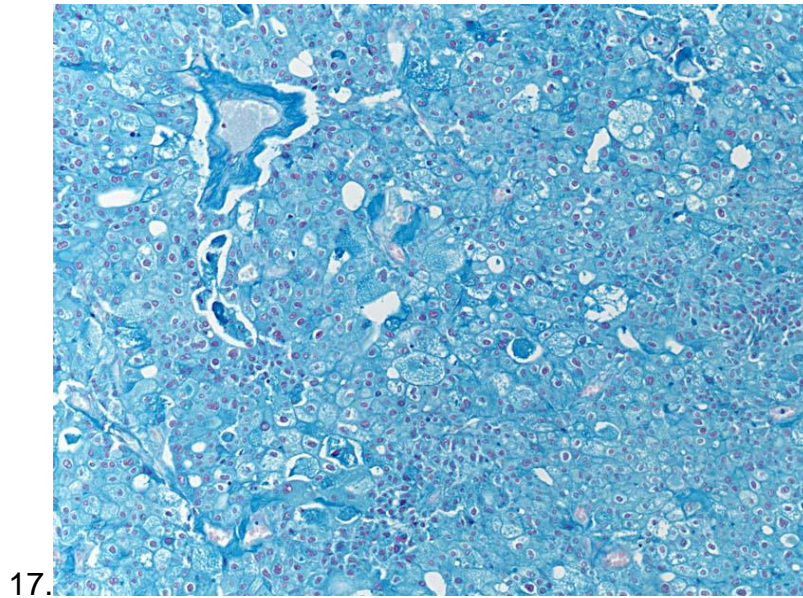
Το χρωμόφοβο ΝΚΚ οφείλει το όνομα του στην αδυναμία χρώσης του με τις συμβατικές χρωστικές, όπως η αιματοξυλίνη και η ηωσίνη. Λόγω της υψηλής, στο κυτταρόπλασμα περιεκτικότητάς του σε πρωτεογλυκάνες χρωματίζεται έντονα με τον κολλοειδή σίδηρο του Hale. Γενετικά, χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό απαλείψεων σε πολλά χρωμοσώματα (1,2,6,10,13,17,21,Y) καθώς και από απώλεια ολόκληρων χρωμοσωμάτων⁴⁹. Το χρωμόφοβο ΝΚΚ προέρχεται από τα σωληναριακά κύτταρα ή από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας στην παρασπειραματική συσκευή του νεφρού.

Μακροσκοπικά (εικ.16), πρόκειται για έναν καλά περιγεγραμμένο όγκο το μέσο μέγεθος του οποίου είναι 6cm, το οποίο είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με τους άλλους υπότυπους ΝΚΚ. Το πιο σύνηθες χρώμα του είναι μπεζ, κίτρινο ή σε διάφορες αποχρώσεις του καφέ. Πολλές φορές μπορεί να περιβάλλεται από νεκρωτικές περιοχές, ενώ έχει περιγραφεί και η παρουσία κεντρικής ουλής, η συχνότητα παρουσίας της οποίας είναι όμως άγνωστη.



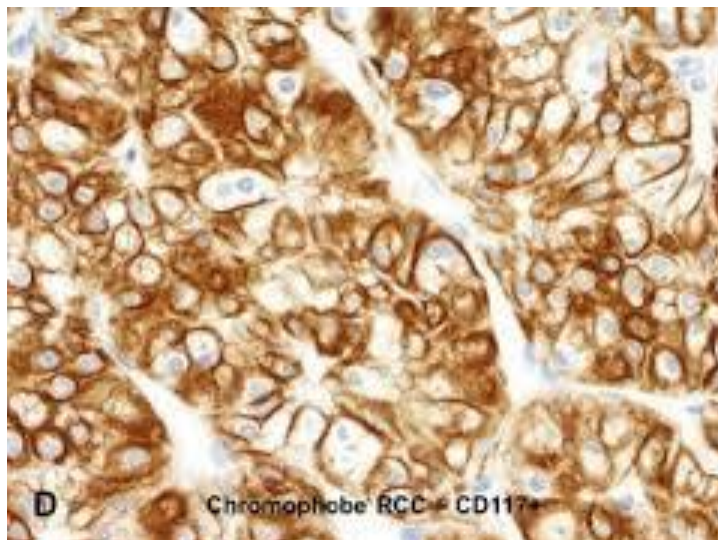
Μικροσκοπικά, το χρωμόφοβο ΝΚΚ εμφανίζει συμπαγή αρχιτεκτονική με φωλέες ή ευρείες κυψελίδες/δοκίδες, που αποτελούνται από μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα με αδρά, διακριτά κυτταρικά όρια (τυπική ποικιλία). Το κυτταρόπλασμα μπορεί να είναι αραιοχρωματικό με δικτυωτό μοτίβο, με ενδεχόμενη εμφάνιση περιπυρηνικής άλω ή ημιδιαφανούς ζώνης. Εκτός της τυπικής ποικιλίας του χρωμόφοβου ΝΚΚ, υπάρχει και αυτή όπου συναντάμε μικρά, συμπαγή κύτταρα με ηωσινοφιλικό, ελαφρώς κοκκώδες, κυτταρόπλασμα (ηωσινοφιλική ποικιλία)⁵⁰. Η ανοσοϊστοχημεία παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του χρωμόφοβου ΝΚΚ, το οποίο εμφανίζει θετική αντίδραση στον κολλοειδή σίδηρο του Hale (εικ.17), καθώς και στις

κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους (CK8/18), CK7 με διάχυτη και έντονη σήμανση (εικ.18).



Το CD117, επίσης γνωστό ως πρωτο-ογκογονίδιο c-Kit, είναι ένας υποδοχέας τυροσινικής κινάσης τύπου III, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μεταγωγή των

μοριακών σημάτων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, φωσφορυλίωση του CD117 ενεργοποιεί έναν ενδοκυττάριο καταρράκτη φωσφορυλίωσης, οδηγώντας στο σχηματισμό κατάλληλων μεταγραφικών παραγόντων που συμμετέχουν σε διαδικασίες διαφοροποίησης, απόπτωσης, πολλαπλασιασμού, χημειοταξίας και κυτταρικής προσκόλλησης. Στα KIT-εξαρτώμενα κύτταρα περιλαμβάνονται τα μαστοκύτταρα, κάποια αιμοποιητικά, εμβρυονικά κύτταρα, μελανοκύτταρα και τα διάμεσα κύτταρα Cajal. Υπερέκφραση του c-KIT έχουμε σε κάποιους τύπους σαρκωμάτων, στον καρκίνο του πνεύμονα, σε αλλοιώσεις του θύμου αδένα, των ωοθηκών καθώς και στο χρωμόφοβο ΝΚΚ (εικ.19). Είναι ενδιαφέρον ότι από όλους τους τύπους των νεφροκυτταρικών νεοπλασμάτων, μόνο στο χρωμόφοβο ΝΚΚ έχουμε υπερέκφραση c-KIT, ενώ σε φυσιολογικό νεφρικό ιστό παρουσιάζεται μία αχνή έκφρασή του στα άπω σωληνάρια. Όσον αφορά τη συσχέτισή του με τους ιστολογικούς υπότυπους του χρωμόφοβου ΝΚΚ, το c-KIT εκφράζεται συχνότερα στον κλασσικό τύπο (82%) από ότι στον ηωσινοφιλικό (67%).



19.

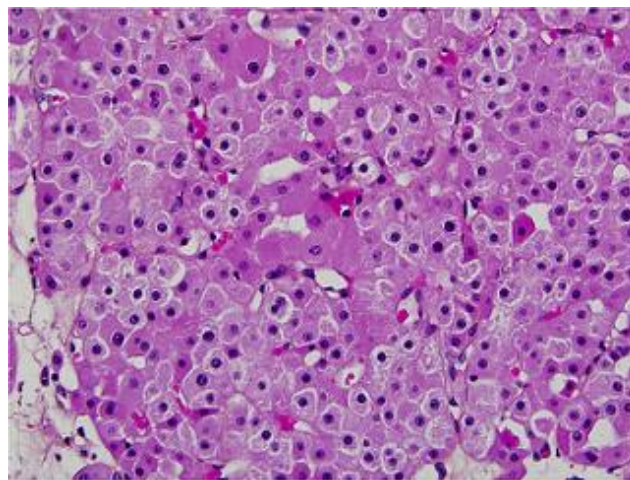
Οι καδερίνες διαπιστώθηκε ότι εκφράζονται σε όλες τις περιπτώσεις χρωμόφοβου ΝΚΚ. Συγκεκριμένα, τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν την E-

καδερίνη (επιθηλιακή), ενώ υπάρχει συνολική έλλειψη της N-καδερίνης (νευρωνική). Αξιοσημείωτη είναι η αντίστροφη σχέση των καδερινών ,όσον αφορά το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ, όπου η N-καδερίνη εμφανίζει ποσοστό έκφρασης στο 58%, ενώ η E-καδερίνη απουσιάζει παντελώς. Όσον αφορά τη MUC-1, αυτή εκφράζεται στο χρωμόφοβο ΝΚΚ, με ένα διάχυτο κυταροπλασματικό πρότυπο χρώσης. Πέραν της N-καδερίνης, απουσία ή ασθενή έκφραση στο χρωμόφοβο ΝΚΚ, εμφανίζει και η βιμεντίνη. Η διαφοροδιάγνωση του χρωμόφοβου ΝΚΚ περιλαμβάνει καλοήθεις όγκους όπως το ογκοκύττωμα ,όπου συχνά συγχέεται με αυτό λόγω της δομής του από μεγάλα, καλά διαφοροποιημένα, καρκινικά κύτταρα με ηωσινοφιλικό, κοκκώδες κυτταρόπλασμα. Η διάκρισή του θα στηριχθεί σε μικροσκοπικές διαφορές όπως η απουσία εμφανούς κυτταρικής μεμβράνης, ρυτιδωμένων πυρήνων και διπύρηνων κυττάρων⁵¹. Η αδυναμία χρώσης με κολλοειδή σίδηρο του Hale είναι ένα άλλο ισχυρό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο, ενώ στην CK7 δεν εμφανίζει τη διάχυτη έκφραση του χρωμόφοβου ΝΚΚ. Όσον αφορά την ηωσινοφιλική ποικιλία του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ, αυτή διαφοροδιαγιγνώσκεται βάσει της θετικής έκφρασης βιμεντίνης, αδυναμία χρώσης στον κολλοειδή σίδηρο του Hale και στις κυτογενετικές διαφορές (χωρίς χρωμοσωμικές απώλειες στα 2,6,10 και 17 χρωμοσώματα).

6.1 ΥΒΡΙΔΙΚΟ ΟΓΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ/ΧΡΩΜΟΦΟΒΟ ΝΚΚ (HOCT)

Πρόκειται για ένα σπάνιο νεφροκυτταρικό νεόπλασμα που ταξινομείται ως υποκατηγορία του χρωμόφοβου ΝΚΚ και τα νεοπλασματικά κύτταρα του οποίου εμφανίζουν μεικτά μορφολογικά χαρακτηριστικά όμοια με αυτά του νεφρικού ογκοκυττώματος όσο και του χρωμόφοβου ΝΚΚ⁵². Κλινικά εμφανίζεται σε 3 καταστάσεις: σε σποραδική μορφή, σε συσχέτιση με τη

νεφρική ογκοκύττωση/ογκοκυττωμάτωση και σε ασθενείς με σύνδρομο Birt-Hogg-Dube´(BHD). Μακροσκοπικά ο όγκος είναι καλά περιγεγραμμένος, μη ενθουλακωμένος, με ομοιογενή επιφάνεια κοπής και σε βαθμίδες του καφέ απόχρωση. Η παρουσία νέκρωσης είναι σπάνια ενώ μπορεί να παρατηρηθεί κεντρική ουλή/ίνωση. Στη σποραδική μορφή μικροσκοπικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν στερεο-κυψελιδωτό μοτίβο με άφθονο κοκκιώδες ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και πυρήνες που εμφανίζουν ήπιο πλειομορφισμό. Συχνά τα κύτταρα εμφανίζονται διπύρηνια με ενδεχόμενη παρουσία περιπυρηνικής άλω (εικ.20). Η χαρακτηριστική για το χρωμόφοβο ΝΚΚ ρυτιδώδης εμφάνιση του πυρήνα,απουσιάζει. Συνήθως τα νεοπλασματικά κύτταρα του σποραδικού τύπου προσομοιάζουν με αυτά του νεφρικού ογκοκυττώματος, με διαυγές περιπυρηνικό κυτταρόπλασμα και περιστασιακή εμφάνιση μικροσωληναρίων. Τα ΗΟCT's σε σχέση με την ογκοκύττωση, είναι όμοια με αυτά της σποραδικής μορφής. Τα κύτταρα είναι στρογγυλά έως πολυγωνικά με λεπτό, κοκκώδες κυτταρόπλασμα, ο πυρήνας είναι ελαφρώς πλειομορφικός με ακανόνιστο και ορατό πυρήνιο, ενώ και εδώ απουσιάζει ο ρυτιδώδης πυρήνας.



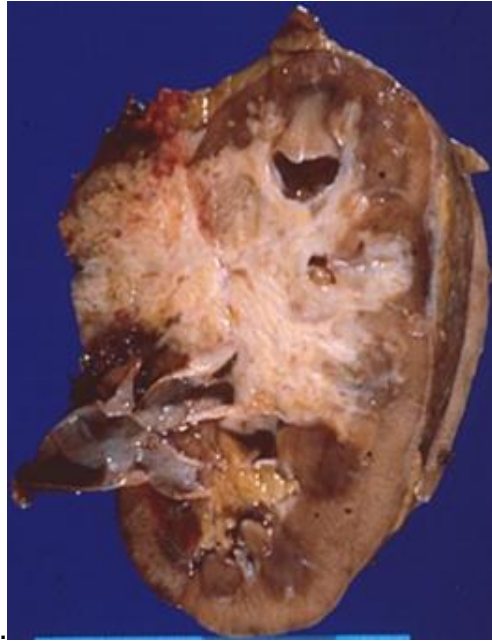
20.

Ο τύπος που σχετίζεται με το σύνδρομο BHD εμφανίζεται σε 3 μορφολογικά πρότυπα, (1) ως αναμείκτες περιοχές νεφρικού ογκοκυττώματος και χρωμόφοβου ΝΚΚ (2) ως διάσπαρτα χρωμόφοβα κύτταρα σαν φόντο σε τυπικό νεφρικό ογκοκύττωμα. (3) ως μεγάλα ηωσινοφιλικά κύτταρα με ενδοκυτταροπλασματικά κενοτόπια. Στους όγκους αυτού του τύπου οι πυρήνες είναι περισσότερο συχνά πλειομορφικοί και περιστασιακά εμφανίζουν ρυτιδώδη μορφή. Ανοσοϊστοχημικά, η πλειονότητα των όγκων εκφράζει κυτοκερατίνες CK7 (ενδεχομένως εστιακά), CK AE1/AE3, παρβαλβουμίνη, αντιμτοχονδριακό αντιγόνο, CD117. Σε μοριακό επίπεδο, η σποραδική μορφή του HOCT χαρακτηρίζεται από πολλαπλές μονοσωμίες στα χρωμοσώματα 1,2,6,9,10,13,17,20,21 και 22, με την μονοσωμία στο χρωμόσωμα 20 να είναι το πιο συχνό εύρημα. Όσον αφορά το σχετιζόμενο με την ογκοκύτωση υπότυπο, σε αυτόν έχουν τεκμηριωθεί απώλειες στα χρωμοσώματα 1,14,21 και Y. Ο τύπος σχετιζόμενος με το BHD εμφανίζει παρόμοιο γενετικό προφίλ (χαρακτηριστικές οι μεταλλάξεις στο FLCN γονίδιο).

7. ΝΚΚ ΤΩΝ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ ΤΟΥ BELLINI

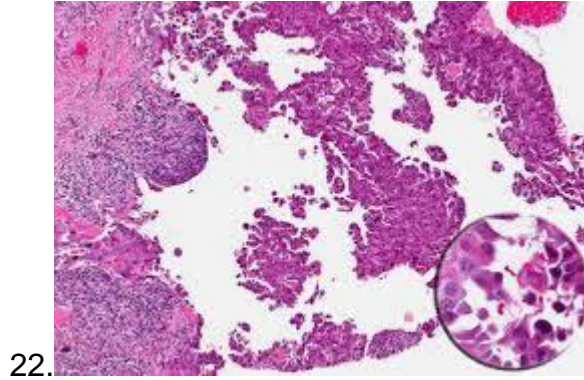
Το ΝΚΚ των αθροιστικών σωληναρίων συνιστά το <1% του συνόλου των νεφροκυτταρικών όγκων και χαρακτηρίζεται από την επιθετική συμπεριφορά του. Ορίζεται βάσει πλήρωσης μιας σειράς μειζόνων κριτηρίων, τα οποία σύμφωνα με την κατάταξη κατά Π.Ο.Υ είναι τα εξής: 1) η εντόπιση των βλαβών να περιλαμβάνουν την μυελώδη μοίρα, 2) η εμφάνιση σωληνώδους, κατά κύριο λόγο, προτύπου αρχιτεκτονικής, 3) η παρουσία δεσμοπλαστικής στρωματικής αντίδρασης, 4) η ανίχνευση υψηλού βαθμού

πυρηνικής κακοήθειας, 5) το πρότυπο ανάπτυξης να είναι εντόνως διηθητικό και 6) η απουσία άλλων υποτύπων ΝΚΚ ή ουροθηλιακού καρκινώματος. Μακροσκοπικά (εικ.21), εμφανίζεται ως εξόχως διηθητικός, συμπαγής, λευκόφαιος όγκος που εξορμάται από την μυελώδη μοίρα.



21.

Μικροσκοπικά, περιγράφεται ως πτωχής οριοθέτησης όγκος με σωληνώδη (ενδέχεται σωληνωδοκυστική ή σωληνωδοθηλώδη) αρχιτεκτονική με διηθητικά όρια. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρά, με άφθονο, ελαφρά ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, ανώμαλους πυρήνες και έντονο πυρηνίσκο. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση κυτάρων “δίκην παπουτσόπροκας” (hobnail cells) όπου ο πυρήνας είναι βολβοειδής και εμφανίζει πυρηνικές προεκβολές εντός του κυτταροπλάσματος⁵³ (εικ.22).



Έντονη είναι επίσης η δεσμοπλαστική αντίδραση με ζωηρή ουδετεροφιλική διήθηση και παραγωγή βλεννίνης. Ανοσοϊστοχημικά, σε περιπτώσεις αλληλοεπικάλυψης με ουροθηλιακό καρκίνωμα, χαρακτηριστική είναι η επισήμανση του ΝΚΚ των αθροιστικών σωληναρίων με τον παράγοντα PAX8. Εκφράζεται σε όλες τις περιπτώσεις αυτού, με μέτρια έως ισχυρή ανοσοδραστικότητα στην πλειοψηφία⁵⁴. Στον αντίποδα θετική έκφραση του ρ63 και της ουροπλακίνης III, συνηγορούν υπέρ της παρουσίας ουροθηλιακού καρκινώματος. Θετικά εκφράζονται επίσης, στο ΝΚΚ των αθροιστικών σωληναρίων, οι κερατίνες υψηλού ΜΒ, CK7, CK8/18, CK19 και περιστασιακά η βιμεντίνη.

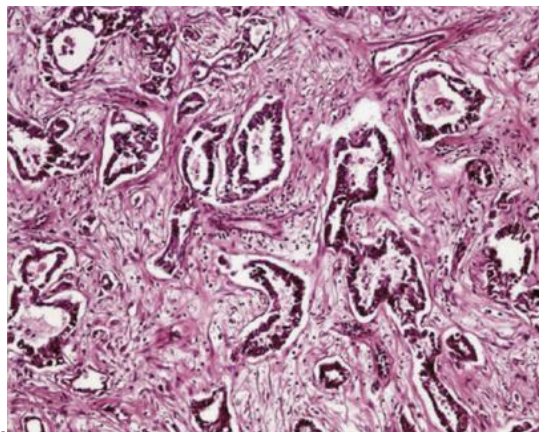
8. ΜΥΕΛΟΕΙΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Αποτελεί ιδιαίτερα επιθετικό καρκίνωμα που εντοπίζεται στη μυελώδη μοίρα του νεφρού και συνδέεται αποκλειστικά με τη δρεπανοκυτταρική και άλλες συναφείς αιμοσφαιρινοπάθειες. Μακροσκοπικά (εικ.21) περιγράφεται ως ασαφής, συμπαγής, ελαστικός όγκος, φαιόμαυρης απόχρωσης που εντοπίζεται σε νεφρική μυελώδη μοίρα και παρακείμενους ιστούς. Ενδέχεται να εμφανίζει δορυφορικά οζίδια σε φλοιό ενώ συχνά ανευρίσκονται περιοχές αιμορραγίας και νέκρωση



21.

Το πιο συχνά περιγραφόμενο στη βιβλιογραφία ιστολογικό πρότυπο, περιλαμβάνει αναστομωτικά σωληνάρια και χορδές, που σχηματίζουν μικροκυστικές δομές με δικτυωτή, ραβδοειδή, μικροθηλωματώδη ή ηθμοειδή εμφάνιση με συνοδή, δεσμοπλαστικού τύπου, στρωματική αντίδραση (εικ.22).



22.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν υπερχρωματικούς πυρήνες, εξέχοντα πυρήνια και ραβδοειδή χαρακτηριστικά. Συχνή (70%) είναι η ενδοαυλική παραγωγή βλεννίνης. Πρόσφατες ανοσοϊστοχημικές μελέτες απέδειξαν, ότι το μυελοειδές ΝΚΚ, με ή χωρίς ραβδοειδή μορφολογία, εμφανίζει απουσία έκφρασης της πρωτεΐνης SMARCB1(INI1), που προκαλείται από απώλεια ετεροζυγωτίας του γονιδίου SMARCB1. Πρόκειται για ογκοκαταταλτικό γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 22 και εμπλέκεται στη ρύθμιση του

κυτταρικού κύκλου και του κυτταρικού σκελετού⁵⁵. Αντίθετα έκφραση της INI1 συναντάμε στο ουροθηλιακό καρκίνωμα καθώς και στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα με ραβδοειδή ιστολογικά χαρακτηριστικά. Δύσκολη είναι η διάκριση του μυελοειδούς καρκινώματος σε σχέση με το ΝΚΚ των αθροιστικών σωληναρίων, γιατί σε μια μειοψηφία αυτού, μπορεί επίσης να εκφρασθεί απώλεια του INI1. Πρόσφατα, ορισμένοι συγγραφείς τεκμηρίωσαν ότι ο παράγοντας OCT3/4, ένας ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για τους όγκους γεννητικών κυττάρων, εκφράζεται στην πλειοψηφία των νεφρικών μυελοειδών καρκινωμάτων. Με την αυξανόμενη χρήση των ειδικών δεικτών SMARCB1 και OCT3/4, έχει ανιχνευθεί τα τελευταία χρόνια ένα φάσμα όγκων με μορφολογικά χαρακτηριστικά ταυτόσημα με αυτά του μυελοειδούς καρκινώματος, χωρίς όμως το παθολογικό υπόστρωμα της δρεπανοειδούς αιμοσφαιρινοπάθειας. Για την ομάδα των όγκων αυτών κυριαρχεί ο όρος “αταξινόμητο ΝΚΚ με μυελοειδή φαινότυπο”.

9. ΝΚΚ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΔΙΑΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ

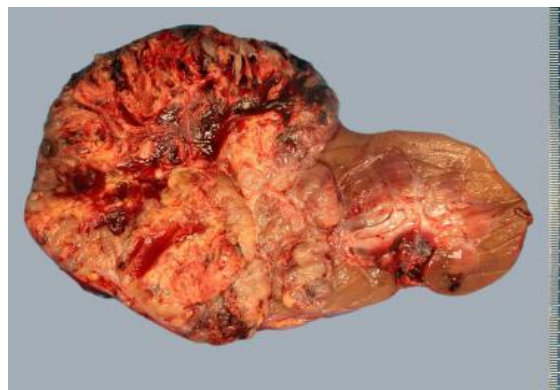
MiT

Η οικογένεια των μεταγραφικών παραγόντων MiT περιλαμβάνει τους TFE3, TFEB, TFEC και MITF. Συντήξεις γονιδίων που αφορούν δύο από αυτούς τους παράγοντες μεταγραφής έχουν ταυτοποιηθεί στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Το ΝΚΚ σχετιζόμενο με τη διαμετάθεση Χρ11, αφορά τη δημιουργία γονιδίου σύντηξης TFE3 και καταχωρήθηκε πρώτη φορά στην κατά Π.Ο.Υ 2004 ταξινόμηση των νεφρικών όγκων. Το ΝΚΚ σχετιζόμενο με το t(6;11) αφορά τη δημιουργία γονιδίου σύντηξης Alpha-TFEB και πρόκειται για

μία νέα οντότητα κατά την 2013 ISUP Vancouver κατάταξη, οπότε καταχωρήθηκε και στην αντίστοιχη κατά Π.Ο.Υ ταξινόμηση του 2016.

9.1 ΝΚΚ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΔΙΑΜΕΤΑΘΕΣΗ Χρ11

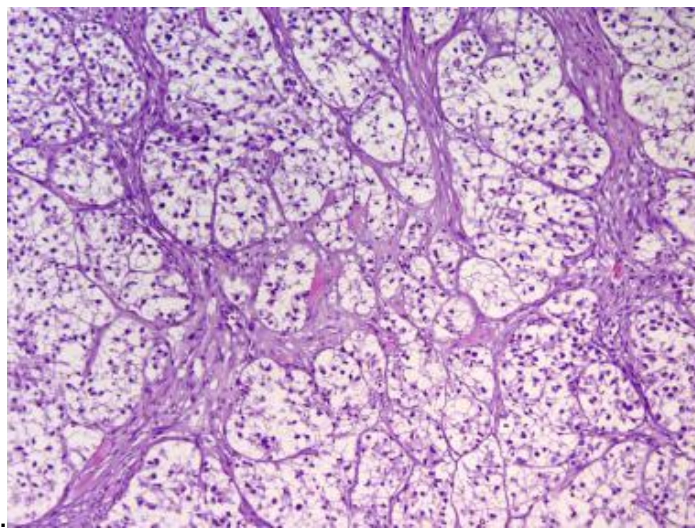
Χαρακτηρίζεται από χρωμοσωμικές μετατοπίσεις με σημεία διακοπής που εμπλέκουν το γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα TFE3 το οποίο εντοπίζεται στη θέση Χρ11.2. Το αποτέλεσμα είναι η σύντηξη του γονιδίου TFE3 με ένα εκ των γονιδίων ASPSCR1 (ASPL), PRCC, NonO (p54nrb), SFPQ (PSF) και CLTC. Οι τρεις πιο συχνές διαμεταθέσεις που εντοπίζονται στο Χρ11 ΝΚΚ, είναι η $t(X;1)(p11.2;q21)$ όπου το γονίδιο TFE3 συντήκεται με το PRCC, η $t(X;17)(p11.2;q25)$ όπου έχουμε σύντηξη του TFE3 με το ASPL και η $t(X;1)(p11.2;p34)$ με σύντηξη των γονιδίων SFPQ και TFE3. Εμφανίζεται κατά βάση σε παιδιά και νέους ενήλικες (<5% ΝΚΚ σε ενήλικες, 50% ΝΚΚ σε παιδιά). Μακροσκοπικά προσομοιάζει του συμβατικού διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ, με τον όγκο να είναι φλοιώδης-υποκάψιος, καλά περιγεγραμμένος, κιτρινόφαιης χροιάς με εστιακές νεκρωτικές και αιμορραγικές περιοχές (εικ.23)



23.

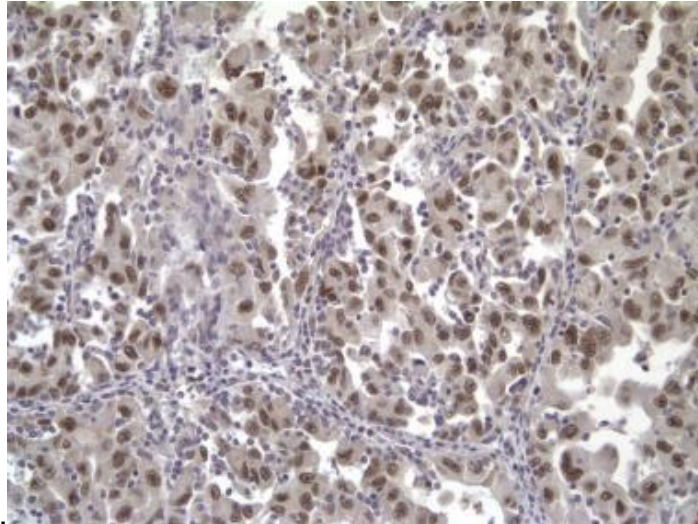
Μικροσκοπικά (εικ.24), το ΝΚΚ σχετιζόμενο με διαμετάθεση Χρ11 εμφανίζει ιδιαίτερη ποικιλότητα, ενώ το χαρακτηριστικό ιστολογικό πρότυπο που κυριαρχεί είναι αυτό του νεοπλάσματος με θηλώδη αρχιτεκτονική και

επιθηλιοειδή διαυγή κύτταρα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζονται διογκωμένα “δίκην σαπουνόφουσκας” ενώ εμφανίζουν πυρήνες με υψηλό κατά Fuhrman βαθμό κακοήθειας. Η αρχιτεκτονική ετερογένεια του όγκου περιλαμβάνει και το ψευδοκυψελιδώδες μοτίβο, όπου τα κύτταρα του όγκου διατάσσονται σε κυψελίδες με χαρακτηριστική την κεντρική διαταραχή της συνοχής τους. Άφθονα ψαμμώδη σωματίδια καθώς και διάσπαρτα ξανθωματώδη κύτταρα περιγράφονται συχνά στους όγκους αυτούς.



24.

Σε αντίθεση με τα περισσότερα ΝΚΚ, το σχετιζόμενο με διαμετάθεση Χρ11 ΝΚΚ, υποεκφράζει επιθηλιακούς δείκτες όπως οι κερατίνες και το EMA. Η βιμεντίνη είναι συχνά αρνητική. Αντίθετα, σταθερά εκφράζονται οι CD10 καθώς και οι PAX2,PAX8 ομοίως όπως στο διαυγοκυτταρικό και θηλώδες ΝΚΚ. Περιστασιακά μπορεί να εκφράζει μελανοκυτταρικούς δείκτες όπως η Melan-A και το HMB-45 ιδίως σε περιπτώσεις που σχετίζονται με λιγότερο συχνές συντήξεις. Ο πιο ευαίσθητος και ειδικός ανοσοϊστοχημικός δείκτης για το ΝΚΚ με διαμετάθεση Χρ11, είναι η πυρηνική υπερέκφραση του TFE3(εικ.25)



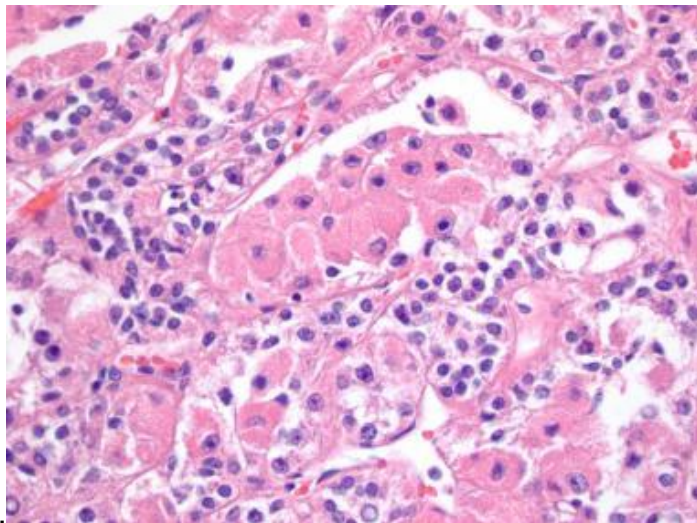
25.

Ασθενής πυρηνική έκφραση μπορεί να αντιπροσωπεύει μία TFE3 πρωτεΐνη πλήρους μήκους παρά μία χιμαιρική πρωτεΐνη σύντηξης που προκύπτει από διαμετάθεση. Η καθεψίνη K αποτελεί έναν ακόμη χρήσιμο δείκτη στη διάγνωση του ΝΚΚ από διαμετάθεση Χρ11. Ένα υποσύνολο περιαγγειακών επιθηλιοειδών όγκων (PEComa) έχει δειχθεί πρόσφατα ότι υποκρύπτει γονιδιακές συντήξεις TFE3. Αν και οι περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία είναι λιγότερες από 10, τα διαφοροδιαγνωστικά σημεία που συνηγορούν υπέρ του ΝΚΚ είναι η νεαρή ηλικία ,η απουσία έκφρασης λείων μυικών δεικτών καθώς και η μη συσχέτιση με οζώδη σκλήρυνση.

9.2 ΝΚΚ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ t(6;11)

Η t(6;11) διαμετάθεση αφορά σύντηξη του γονιδίου TFEB με το A-MALAT1, ενός αμετάφραστου γονιδίου με άγνωστη λειτουργία, με αποτέλεσμα υπερέκφραση της φυσικής TFEB⁵⁶. Το t(6;11) ΝΚΚ είναι λιγότερο συχνό από το ΝΚΚ από διαμετάθεση Χρ11, με 50 μόνο περιπτώσεις να έχουν περιγραφεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Ενώ οι αρχικές περιπτώσεις αφορούσαν παιδιά και νεαρούς ενήλικες, είναι πλέον σαφές ότι τα

νεοπλάσματα αυτά μπορούν να παρουσιασθούν σε ενήλικες κάθε ηλικίας. Το αναφερόμενο ηλικιακό φάσμα εκτείνεται από 3 έως 68 ετών. Μικροσκοπικά το t(6;11) επιδεικνύει μία διφασική διακριτή μορφολογία που περιλαμβάνει μεγάλα πολυγωνικά επιθηλιοειδή κύτταρα και μικρότερα κύτταρα τοποθετημένα γύρω από υλικό βασικής μεμβράνης. Ο πληθυσμός των μεγάλων κυττάρων εμφανίζει αρχιτεκτονική που προσομοιάζει στο διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ, με άφθονο διαυγές - ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, με πυρήνες βαθμού 3 κατά Fuhrman και εμφανή κυτταρικά όρια. Τα μικρότερα κύτταρα διατάσσονται γύρω από υαλοειδή βασική μεμβράνη (εικ.26). Οι όγκοι αυτοί έχουν χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα και απουσία νεκρώσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί ψαμμώδη σωμάτια.



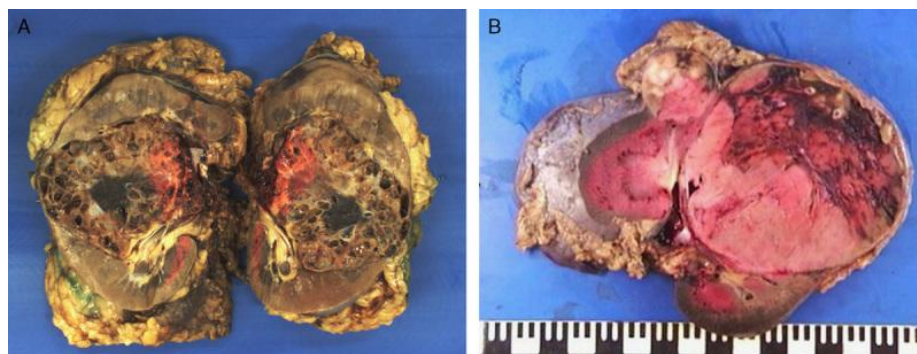
26.

Το t(6;11) ΝΚΚ έχει χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο. Είναι αρνητικό στις κυτοκερατίνες αλλά θετικό, σε αντίθεση με άλλους υπότυπους ΝΚΚ, στις HMB45 και Melan A. Σε αντίθεση με το κακόηθες μελάνωμα είναι αρνητικό για MITF και πρωτεΐνη S100. Η πυρηνική υπερέκφραση του γονιδιακού προϊόντος TFEB είναι ειδικός και ευαίσθητος δείκτης για το t(6;11) με τον ίδιο

τρόπο που ο TFE3 εκφράζει ειδικότητα/ευαισθησία στο Χρ11 ΝΚΚ. Σταθερά θετικά εκφράζεται η καθεψίνη Κ και ο PAX8 και, τουλάχιστον εστιακά, η CD10.

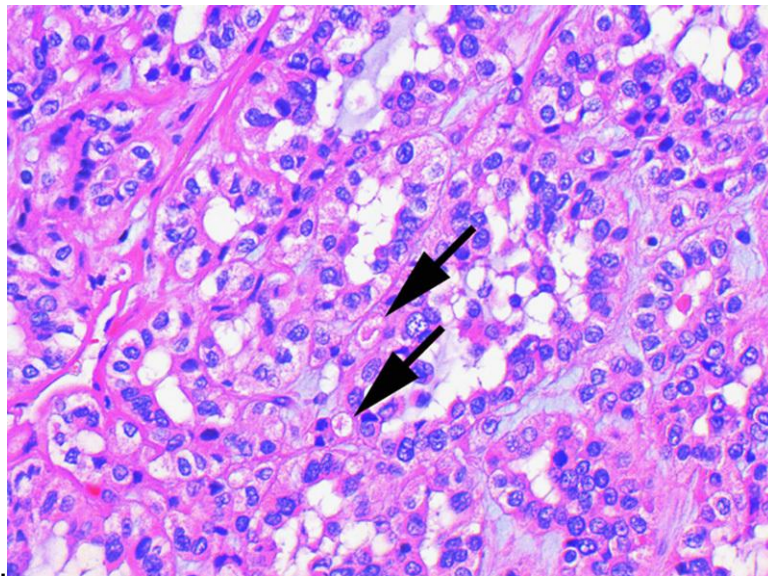
10. ΝΚΚ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ SDHB (Β-ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ ΤΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ)

Κατά τον Π.Ο.Υ, το ΝΚΚ σχετιζόμενο με μετάλλαξη της SDHB, ορίζεται ως ο κακοήθης επιθηλιακός όγκος που αποτελείται από κενοτοπιώδη ηωσινοφιλικά/διαυγοκύτταρα με ανοσοϊστοχημική απώλεια έκφρασης του SDHB, ενός δείκτη δυσλειτουργίας του μιτοχονδριακού συμπλόκου II. Η ηλεκτρική αφυδρογόνωση (SDH) είναι ένα μιτοχονδριακό ενζυμικό σύμπλεγμα αποτελούμενο από 4 πρωτεϊνικές υπομονάδες (SDHA,SDHB,SDHC,SDHD) που λειτουργούν ως μέλη του κύκλου Krebs και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Βλαστικές μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις υπομονάδες αυτές παρατηρούνται σε ασθενείς με σύνδρομο παραγαγγλιώματος/φαιοχρωμοκυττώματος τύπου 4 καθώς και σε ασθενείς με όγκους GIST's⁵⁷. Μακροσκοπικά ο νεφροκυτταρικός όγκος στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζεται ως καλά περιγεγραμμένος, κόκκινης/καφέ χροιάς και κάποιες φορές αιμορραγικής επιφάνειας κοπής. Ως επί το πλείστον εμφανίζεται συμπαγής αλλά συχνή είναι και η πολυκυστική εξαλλαγή (εικ.27)



27.

Συνήθως περιορίζεται εντός του νεφρικού παρεγχύματος χωρίς τη συμμετοχή του πυελοκαλυκτικού συστήματος, του λίππου ή των νεφρικών αγγείων. Μικροσκοπικά περιγράφεται ως καλά περιγεγραμμένο ή με απωθητικά όρια. Το πρότυπο ανάπτυξης μπορεί να είναι συμπαγές, με φωλές ή σωληνοδώδες με διάσπαρτες κύστεις που περιέχουν ηωσινοφιλικό υλικό. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν ομαλό πυρηνικό περίγραμμα, με λεπτό δίκτυο χρωματίνης και χωρίς εμφανές πυρήνιο. Χαρακτηριστικό εύρημα είναι τα κυτταροπλασματικά κενοτόπια ή τα διακριτά ηωσινοφιλικά έγκλειστα που αντιστοιχούν σε γιγαντιαία μιτοχόνδρια, ύστερα από ενδελεχή εξέταση⁵⁸ (εικ.28)



28.

Η μορφολογία αυτή είναι συνήθως διάχυτη και θα πρέπει να είναι τουλάχιστον εστιακή (Π.Ο.Υ 2016). Σπανίως έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με υψηλού βαθμού πυρήνες, νεκρώσεις ή σαρκωματοειδείς εξαλλαγές. Η απώλεια της ανοσοϊστοχημικής χρώσης SDHB είναι χαρακτηριστική και υποδεικνύει διαταραχή του μιτοχονδριακού συμπλόκου 2 για οποιοδήποτε λόγο και όχι μόνο λόγω SDHB μετάλλαξης. Θετικά εκφράζονται η PAX8, η CAM5.2 και

EMA, ενώ εξ ολοκλήρου απουσία έκφρασης έχουμε στις CAIX, CK7, βιμεντίνη.

11. ΒΛΕΝΝΩΔΕΣ ΚΑΙ ΣΩΛΗΝΩΔΕΣ ΑΤΡΑΚΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Ορίζεται ως το πολύμορφο, ηπίας βιολογικής συμπεριφοράς, επιθηλιακό νεφρικό νεόπλασμα που εμφανίζει ποικιλία ιστολογικών χαρακτηριστικών, όπως η σωληνοειδής αρχιτεκτονική, το εξωκυττάριο βλεννώδες υλικό και οι ατρακτοκυτταρικές περιοχές. Μακροσκοπικά περιγράφεται ως καλά περιγεγραμμένος όγκος, μεγέθους 3-10 εκ., εντοπισμένος στο νεφρικό περέγχυμα με επίκεντρο στη φλοιώδη μοίρα, με αιμορραγικές εστιακές περιοχές και χωρίς να προσβάλλει τη νεφρική φλέβα.

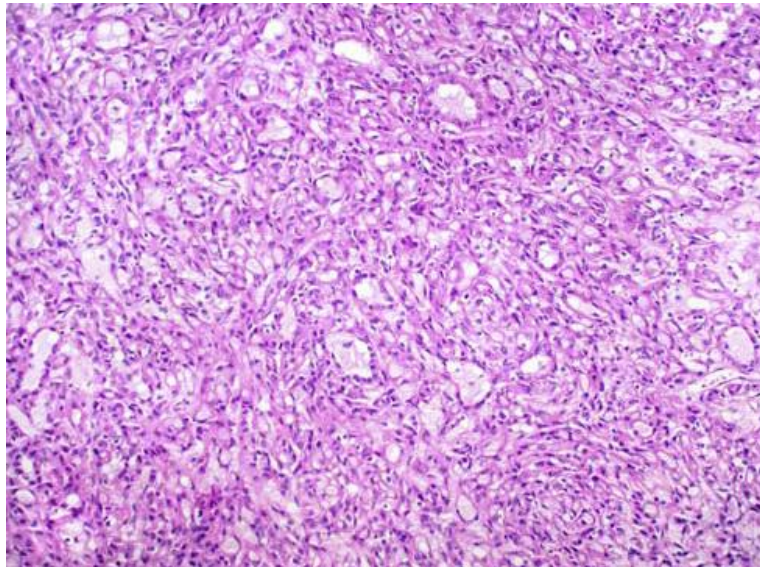
(εικ.29)



29.

Ιστολογικά αποτελούνται από ομαλούς σωληνοειδείς σχηματισμούς, πολλοί από τους οποίους επιμηκύνονται και συνενώνονται σε “χορδοειδείς” δομές⁵⁹. Διακριτές είναι οι μεταβάσεις μεταξύ των επιμηκυσμένων σωληναρίων και ατρακτοειδών κυττάρων, ενώ σε ορισμένα νεοπλάσματα οι ατρακτοκυτταρικές

περιοχές είναι κυρίαρχες, προσομοιάζοντας με αυτόν τον τρόπο σε μεσεγγυματογενείς όγκους όπως το λειομύωμα. Μία ελαφρώς βασεόφιλη βλέννη (επισημαζόμενη με Alcian Blue χρώση) μπορεί να παρατηρηθεί τουλάχιστον εστιακά στους περισσότερους όγκους (εικ.30). Επί απουσίας βλέννης (mucin- poor) υπάρχει έντονη ομοιότητα με τον τύπου 1 θηλώδες ΝΚΚ⁶⁰.



30.

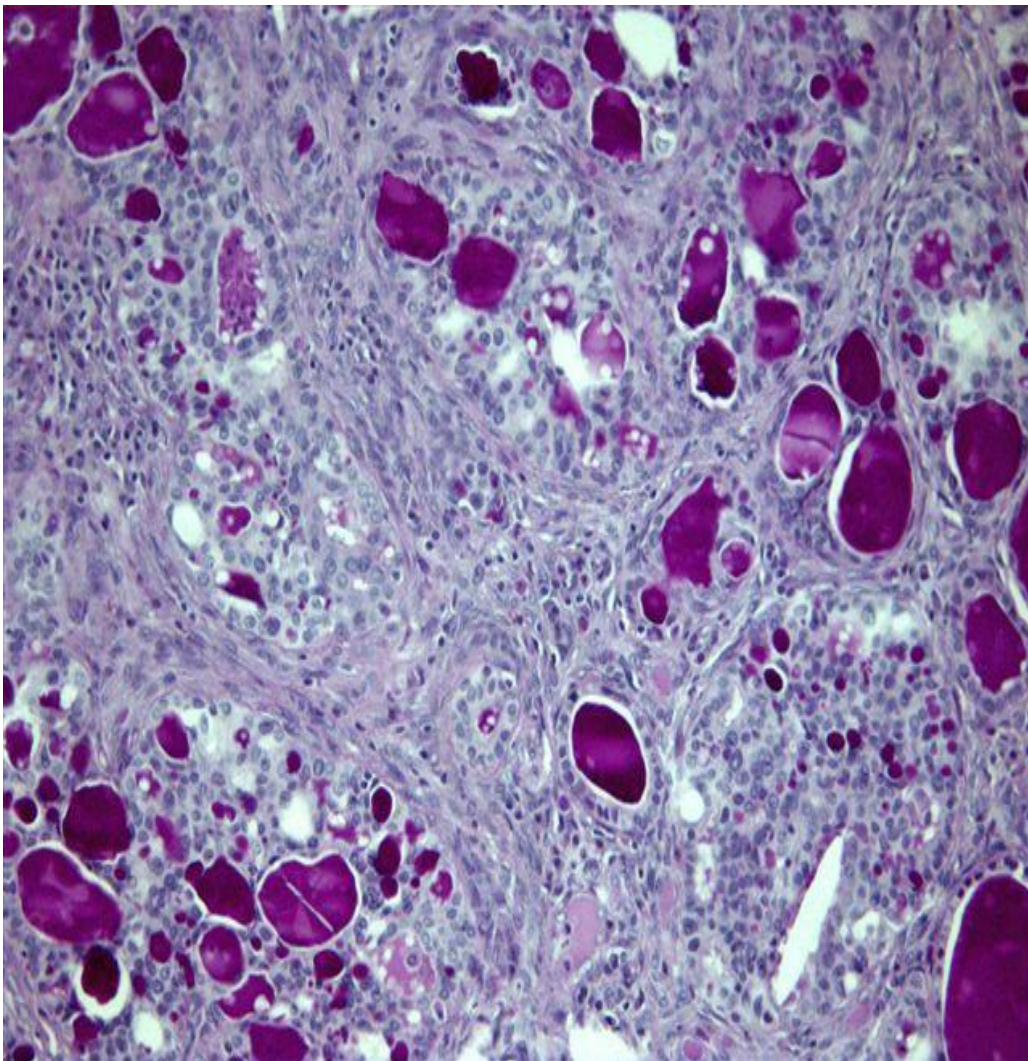
Περιστασιακά άλλα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν χρόνια φλεγμονώδη και αφρώδη κύτταρα, εστίες διαυγών κυττάρων και μικρές εστίες νεκρώσεων. Ανοσοϊστοχημικά τα νεοπλασματικά κύτταρα τόσο των σωληναρίων όσο και των ατρακτοκυττάρων εμφανίζουν θετική χρώση στις PAX2/8, στις κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους (CK8/18,CK19 και CK7), στο επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο (EMA), στη ρακεμάση AMACR. Η χρώση σε βιμεντίνη και κυτοκερατίνη υψηλού μοριακού βάρους (34BE12) εμφανίζει ποικίλη έκφραση ενώ το CD10 και CD15 εμφανίζονται συνήθως αρνητικά. Πρόσφατες έρευνες αποδεικνύουν τη συσχέτιση νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης του

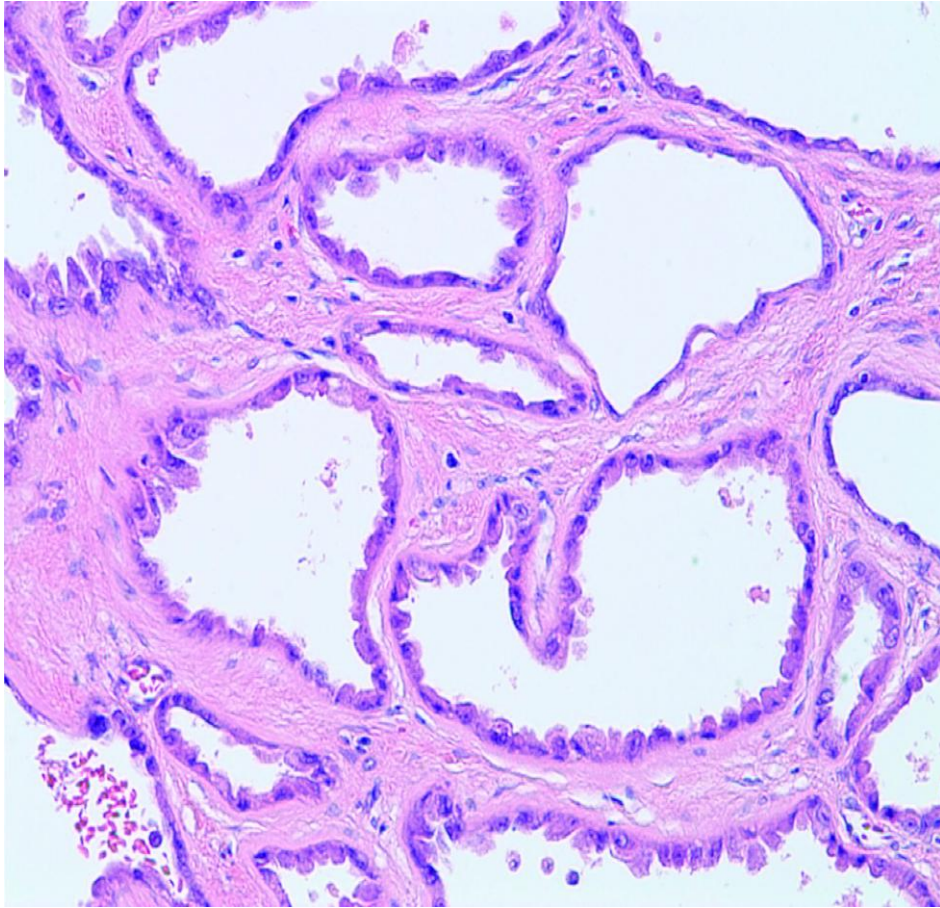
όγκου με θετική έκφραση σε χρωμογρανίνη Α, συναπτοφυσίνη και την ειδική για νευρώνα ενολάση⁶¹. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το τύπου 1 θηλώδες ΝΚΚ και το σαρκωματοειδές ΝΚΚ.

12. ΣΩΛΗΝΩΔΟΚΥΣΤΙΚΟ ΝΚΚ

Το σωληνοδοκυστικό ΝΚΚ αναγνωρίστηκε ως διακριτή οντότητα ΝΚΚ μόλις το 2012 από την ISUP συναινετική διάσκεψη και συμπεριελήφθηκε στην κατά Βανκούβερ ταξινόμηση των νεφρικών νεοπλασμάτων. Αρχικά, υπήρχε η αντίληψη ότι το σωληνωδοκυστικό καρκίνωμα αποτελεί υπότυπο του καρκινώματος των αθροιστικών σωληναρίων. Πρώτος ο Mason περιέγραψε τον όγκο κάτω από τον όρο “Bellinian epithelioma” υποθέτοντας ότι προέρχεται από τα αθροιστικά σωληνάκια του Bellini. Η πρώτη σειρά δημοσιεύσεων που έθεταν τη μοναδικότητα του νεοπλασματος έγινε το 1997 από τους MacLennan κ.ά, περιγράφοντας όγκους που αποτελούνται από καλά περιγεγραμμένες κυστικές βλάβες που επενδύονται από “δίκην παπουτσόπροκας” σχήματος κύτταρα με ελάχιστες νεκρώσεις, αιμορραγικές εστίες και χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα. Το 2004 οι Amin κ.ά, απέδειξαν την ξεχωριστή οντότητα του όγκου με τη δημοσίευση 31 ξεχωριστών περιστατικών υπό τον όρο σωληνοδοκυστικό καρκίνωμα⁶². Αρκετές, από τότε μελέτες, εξέτασαν το ανοσοϊστοχημικό και μοριακό προφίλ του όγκου στην προσπάθεια τους να χαρακτηρίσουν την οντότητα αυτή. Κάποιες από τις μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το σωληνοδοκυστικό καρκίνωμα μπορεί να συσχετίζεται άμεσα με το θηλώδες ΝΚΚ. Μακροσκοπικά εμφανίζει μικρό μέγεθος (<2 cm), συνήθως καλά περιγεγραμμένο με φαιόλευκη επιφάνεια κοπής και σπογγώδη (φυσαλλιδώδη) εμφάνιση.

Εντοπίζεται στο όριο φλοιώδους–μυελώδους μοίρας ενώ συχνά περιβάλλεται από λεπτή στρώση συμπιεσμένου ινώδους ιστού. Σπανίως παρατηρούνται αιμορραγικές εστίες, νεκρώσεις καθώς και διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος. Ιστολογικά το σωληνοδωκυστικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από τη μείξη σωληνωδών σχηματισμών και μικρο/μάκρο κύστεων ποικίλλου μεγέθους. Σωληνίσκοι και κύστες επενδύονται από λεπτό στρώμα κυβοειδών/στηλοειδών κυττάρων με άφθονο εωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα “δίκην καρφίδος”, ομοιόμορφους πυρήνες με διακριτό πυρήνιο⁶³ (εικ.31-32). Ελάχιστη μιτωτική δραστηριότητα παρατηρείται, ενώ η ατυπία -δεσμοπλασία είναι εξαιρετικά σπάνιες.



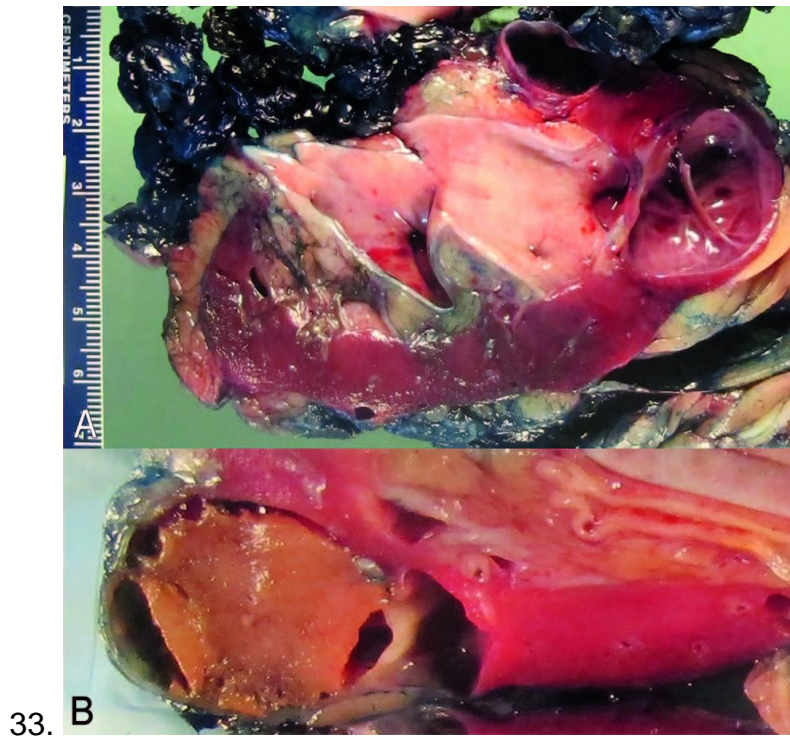


32.

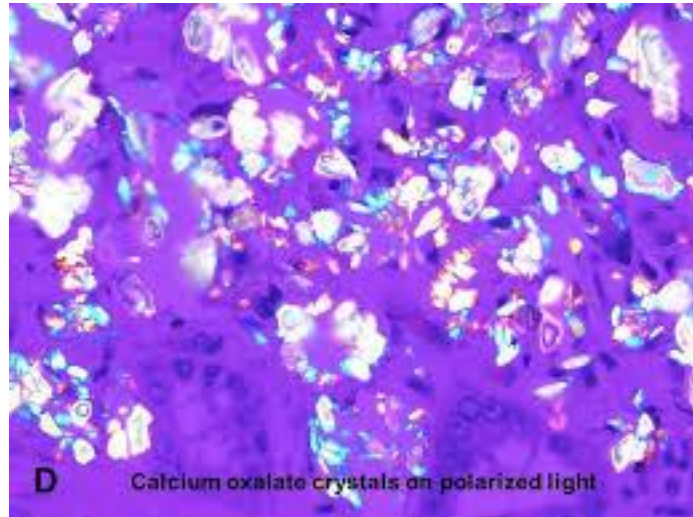
Ανοσοϊστοχημικά το σωληνοδωκυστικό καρκίνωμα αντιδράει κατά κανόνα θετικά στα CD10, AMACR(P504S), CK8/18/19+ καθώς και στον PAX8. Θετική αντίδραση μπορεί ενδεχομένως να εμφανίσουν έναντι των PAX2, καρβονική ανυδράση IX και παραλβουμίνη. Το σωληνοδωκυστικό καρκίνωμα συχνά συνυπάρχει με θηλώδεις όγκους του νεφρού, συμπεριλαμβανομένων των θηλωδών ΝΚΚ καθώς και των θηλωδών αδενωμάτων. Η διαφορική του διάγνωση περιλαμβάνει το καρκίνωμα των αθροιστικών σωληναρίων (περισσότερο συμπαγές με υψηλού grade πυρηνικά χαρακτηριστικά), το πολύχρωμο κυστικό ΝΚΚ (χωρίς εωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και υψηλή πυρηνική ατυπία), κυστικό νέφρωμα (απουσία ατυπίας), καθώς και το κυστικό ογκοκύττωμα (απουσία έκφρασης CD10).

13. ΝΚΚ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Επίκτητη κυστική νόσος (ACKD), ορίζεται η κατάσταση που προκύπτει λόγω συνεχών νεφρικών σωληναριακών-κυστικών εξαλλαγών σε νεφροπαθείς τελευταίου σταδίου. Υπάρχει άμεση συσχέτιση εμφάνισης νεφρικών νεοπλασμάτων και της νεφρικής νόσου τελευταίου σταδίου (ESRD). Σχεδόν οποιαδήποτε ιστολογική παραλλαγή νεφροκυτταρικού καρκινώματος μπορεί να εμφανισθεί σε έδαφος επίκτητης κυστικής νόσου⁶⁴, ωστόσο οι 2 πιο συχνοί υπότυποι είναι το διαυγοκυτταρικό θηλώδες ΝΚΚ και το ΝΚΚ σχετιζόμενο με την επίκτητη κυστική νόσο (ACD-RCC). Ο νεφροκυτταρικός αυτός όγκος χαρακτηρίζεται από εξόχως διακριτά ιστολογικά χαρακτηριστικά και πρόσφατα (ISUP 2013) αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή οντότητα. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΝΚΚ σε ασθενείς με επίκτητη κυστική νόσο είναι 100 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού, αν και η συχνότητα εμφάνισής του είναι μικρότερη από 10%. Προηγούμενο ιστορικό αιμοκάθαρσης συνδέεται συχνά με την εμφάνιση κυστικής νόσου και ΝΚΚ, με απ' ευθείας συσχέτιση της πιθανότητας εμφάνισης με τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Το ACD-RCC είναι συνήθως πολυεστιακό και αμφίπλευρο. Μπορεί να ανακαλυφθεί σε τυχαία απεικονιστική εξέταση ή να είναι δείγμα νεφρεκτομής, σε επιπλακείσες νεφρικές κύστες ή αιμορραγίες του νεφρικού παρεγχύματος, οι οποίες - όχι σπάνια- υπερκαλύπτουν τον υποκείμενο όγκο. Μακροσκοπικά, ο όγκος είναι καλώς περιγραμμένος και συχνά εγείρεται εντός των κύστεων (εικ.33). Το μέγεθος του ποικίλλει και μπορεί να φθάσει έως και τα 3 cm. Οι μεγαλύτεροι σε μέγεθος όγκοι εμφανίζονται ομοιόμορφα συμπαγείς εντός παχιάς, ινώδους κάψας.



Μικροσκοπικά, το ACD-RCC εμφανίζει μία ποικίλη θηλοειδή, σωληνοδωκυστική, μικρο/μάκρο-κυστική, συμπαγή και ηθμοειδή αρχιτεκτονική. Το ηθμοειδές πρότυπο είναι το μοναδικό πρότυπο που βοηθάει στη διάκριση της οντότητας αυτής από άλλα νεοπλάσματα με κυρίαρχη θηλοειδή αρχιτεκτονική⁶⁵. Τα καρκινικά κύτταρα είναι τυπικά μεγάλα με εωσινόφιλο, κοκκιώδες κυτταρόπλασμα και ασθενή κυτταρική μεμβράνη. Σπανιότερα εμφανίζουν διαυγοκυτταρική εμφάνιση. Ενδοκυτταροπλασματικοί μικροαυλώδεις σχηματισμοί και κενοτόπια προσδίδουν την ξεχωριστή για το νεόπλασμα, ηθμοειδή αρχιτεκτονική. Οι δυσπλαστικοί πυρήνες είναι χαρακτηριστικά υψηλού grade με διακριτό πυρήνιο (βαθμός κατά Fuhrman 3). Η σαρκωματοειδής διαφοροποίηση στο ACD-RCC είναι ασυνήθης. Ένα από τα πιο εμφανή αλλά όχι παθογνωμικά χαρακτηριστικά του όγκου είναι η εναπόθεση κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου εντός του νεοπλάσματος και του παρεγχύματος⁶⁶ (εικ.34)



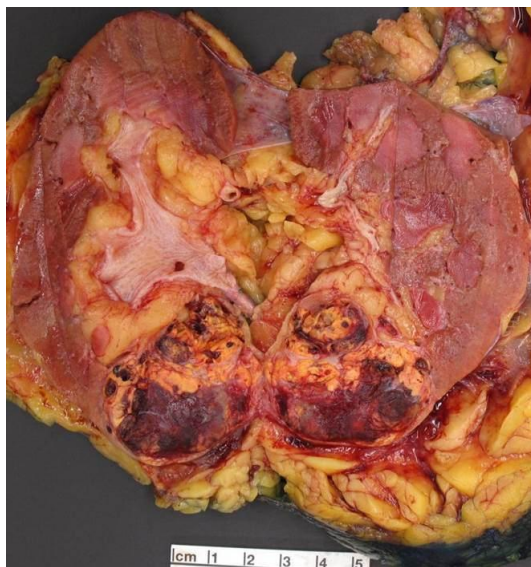
34.

Λόγω της έλλειψης πληροφοριών και των διακριτών ιστολογικών χαρακτηριστικών, η χρησιμότητα της ανοσοϊστοχημείας στη διάγνωση του ACD-RCC είναι περιορισμένη. Καθώς όλο και περισσότερα περιστατικά δημοσιεύονται, φαίνεται να προκύπτει ένα διακριτό ανοσοϊστοχημικό πρότυπο. Αυτό περιλαμβάνει κυρίως την διάχυτα θετική αντίδραση στη ρακεμάση (AMACR) καθώς και θετικές χρώσεις για τα CD10, RCC αντιγόνο. Η CK7 εκφράζεται συνήθως αρνητικά ή σε κάποιες περιπτώσεις εστιακά θετικά. Η αντίδραση για τις κυτοκερατίνες AE1/AE3 καθώς και για την CAM5.2 είναι γενικά θετική. Σε μοριακό επίπεδο το ACD-RCC δεν εμφανίζει τρισωμία στα χρωμοσώματα 7/17 ούτε απώλεια στο 3p, καθορίζοντάς το διαφοροδιαγνωστικά σε σχέση με το θηλώδες και διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ αντίστοιχα.

14. ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΘΗΛΩΔΕΣ ΝΚΚ

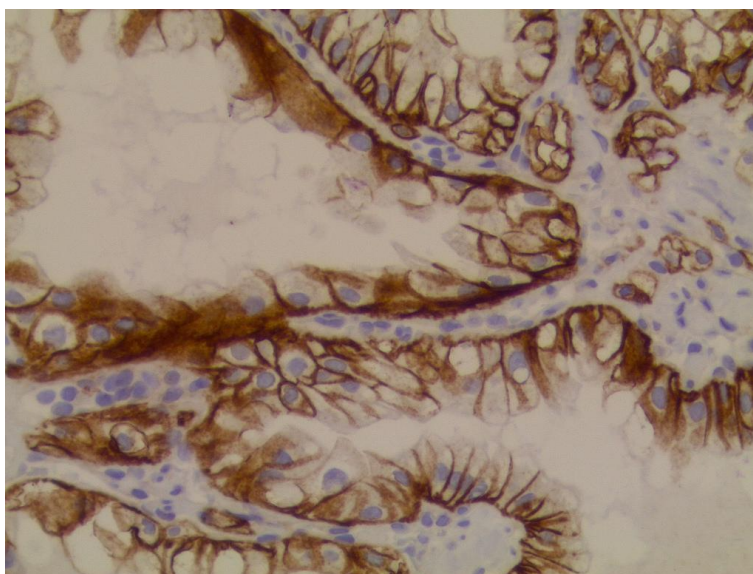
Το διαυγοκυτταρικό θηλώδες ΝΚΚ είναι μία ιστομορφολογικά, ανοσοϊστοχημικά και μοριακά διακριτή οντότητα νεφροκυτταρικού καρκινώματος που συμπεριλήφθηκε πρόσφατα από την ISUP 2012

ταξινόμηση νεφρικής νεοπλασίας. Το νεόπλασμα αυτό πιθανώς περιγράφηκε αρχικά σε σποραδικές δημοσιεύσεις υπό τον όρο “νεφρικός αγγειομυοαδενωματούδης όγκος”. Στη συνέχεια περιγράφηκε ξεχωριστά από τον Tickoo κ.ά υπό τον όρο “διαυγοκυτταρικό θηλώδες καρκίνωμα νεφρών τελικού σταδίου”, θεωρούμενο ως τύπος νεφροκυτταρικού καρκινώματος με συχνή παρουσία σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) με ή χωρίς επίκτητη κυστική νόσο (ACD). Η διακριτή μορφολογία που περιγράφηκε ήταν αυτή ενός όγκου που εμφανίζει χαρακτηριστική, κυρίως θηλώδη, σωληνώδη ή κυστική αρχιτεκτονική κυττάρων με διαυγές κυτταρόπλασμα, πυρήνες χαμηλού βαθμού κακοηθείας και μία ασυνήθιστη και εντυπωσιακή απομακρυσμένη διάταξη από τη βασική μοίρα του κυττάρου⁶⁷. Μακροσκοπικά ο όγκος είναι μικρός, συμπαγής και ενθυλακωμένος. Περισσότερο εμφανίζεται ετερόπλευρα ενώ αμφίπλευρη και πολυεστιακή προσβολή απαντάται σε ασθενείς με ACD υπόστρωμα. Η επιφάνεια κοπής είναι συμπαγής, λευκή, ωχροκίτρινη ή καφεκόκκινη. Η τυπική φωτεινή- χρυσοκίτρινη επιφάνεια κοπής του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ δεν απαντάται. Το κυστικό μέρος του όγκου απαντάται στην περιφέρεια αυτού και σε σύνδεση με το παρέγχυμα (εικ.35)



35.

Ιστολογικά, εμφανίζεται με ένα μεταβλητό μείγμα κυστικών, διακλαδισμένα σωληνωδών, συμπαγών και θηλωδών συστατικών. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν διαυγές κυτταρόπλασμα και χαμηλού βαθμού πυρηνική κακοήθεια. Το κυρίαρχο χαρακτηριστικό του θηλώδους διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ είναι η απομακρυσμένη τοποθέτηση του πυρήνα από τη βασική κυτταρική μεμβράνη (ανάστροφη πολικότητα)⁶⁸. Το χαρακτηριστικό αυτό αποτελεί και σημείο ταυτοποίησης του όγκου ανεξάρτητα από το πρότυπο ανάπτυξης, το οποίο μπορεί να είναι και μεταβλητό. Συνήθης είναι και η παρουσία ινώδους κάψας καθώς και ποικίλων ποσοτήτων υαλώδους ή σκληρωτικού στρώματος που διαχωρίζει τον όγκο σε οζίδια. Δεν παρατηρούνται αφρώδη μακροφάγα, αγγειακή προσβολή, οξαλικοί κρύσταλλοι ή νεκρωτικές εστίες. Ανοσοϊστοχημικά το νεόπλασμα εμφανίζει εντελώς διαφορετικό προφίλ από αυτό του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ. Το θηλώδες διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ εκφράζει ασθενώς την CA-IX, όπου σημαίνεται διάχυτα η μεμβράνη ενώ υπάρχει απουσία σήμανσης κατά μήκος του αυλού με αποτέλεσμα να προσδίδεται η χαρακτηριστική “κυπελλοειδής” όψη (εικ.36).



36.

Ο CK7 φαίνεται να είναι ο πιο αξιόπιστος δείκτης, όπου στο θηλώδες διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ εμφανίζει διάχυτη και ισχυρή θετικότητα, σε αντίθεση με το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ όπου η έκφραση του είναι εστιακή και αποσπασματική. Θετική έκφραση υπάρχει επίσης στα AE1/AE3, CAM5.2, EMA, 34βΕ12. Η έκφραση του AMACR είναι συνήθως αρνητική. Το μοριακό προφίλ του διαυγοκυτταρικού θηλώδους ΝΚΚ δεν περιλαμβάνει χρωμοσωμικές αλλαγές στα 7/17 ή Y χρωμοσώματα (χαρακτηριστικά του θηλώδους ΝΚΚ), χρωμοσωμικά ελλείματα στο 3p25 ή μεταλλάξεις του VHL γονιδίου (χαρακτηριστικά του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ). Η διαφορική διάγνωση του καρκινώματος περιλαμβάνει πλην του θηλώδους και του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ, το καρκίνωμα σχετιζόμενο με την επίκτητη κυστική νόσο, το πολύχωρο κυστικό ΝΚΚ καθώς και το καρκίνωμα από διαμετάθεση Χρ11.

14.1 ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΑΓΓΕΙΟΜΥΟΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΟΓΚΟΣ

Πρόσφατα, έγινε μία σειρά δημοσιεύσεων υπό τον όρο αγγειομυοαδενωματούδης όγκος. Τα κύτταρα του νεοπλάσματος αυτού διακρίνονται από διαυγές κυτταρόπλασμα εντός λειομυοματώδους στρώματος και ωοειδείς πυρήνες χαμηλού βαθμού πυρηνικής κακοήθειας⁶⁹. Τα καρκινικά κύτταρα προεξέχουν εντός του αυλού προσδίδοντας την εικόνα "χαμόγελο καρχαρία". Ανοσοϊστοχημικά αντιδρούν θετικά για EMA, CK7, CK20, AE1/AE3 και βιμεντίνη. Περιπτώσεις διαυγοκυτταρικού θηλώδους ΝΚΚ με λειομυοματώδη μεταπλασία, επίσης έχουν περιγραφεί, προκαλώντας μία συζήτηση κατά πόσο τα νεοπλάσματα αυτά σχετίζονται ή αποτελούν παραλλαγές της ίδιας οντότητας.

15. ΘΗΛΩΔΕΣ ΑΔΕΝΩΜΑ

Πρόκειται για καλόηθες νεφρικό φλοιώδες νεόπλασμα, πρόδρομο του θηλώδους ΝΚΚ, με θηλώδη/σωληνώδη αρχιτεκτονική και μέγεθος <1.5 cm. Για να χαρακτηρισθεί ως θηλώδες αδένωμα ένα νεόπλασμα, θα πρέπει να πληρεί μία σειρά κριτηρίων⁷⁰: 1) Πρέπει να έχει μόνο σωληνώδη ή θηλώδη αρχιτεκτονική, 2) Το μέγεθος του να μην υπερβαίνει το 1,5 cm, 3) Να έχει χαμηλό βαθμό πυρηνικής κακοήθειας (grade 1 ή 2), 4) Μικροσκοπικά να είναι εντοπισμένο και να μην περιβάλλεται από κάψα. Η οποιαδήποτε εξαίρεση από τα κριτήρια, αρκεί να το χαρακτηρίσει πλέον ως καρκίνωμα. Ιστολογικά τα θηλώδη αδενώματα περιγράφονται από πυκνή θηλώδη, σωληνώδη ή σωληνωδοθηλώδη αρχιτεκτονική αποτελούμενη από μικρά κυβοειδή κύτταρα με περιορισμένο αμφίφιλο έως βασεόφιλο κυτταρόπλασμα με στρογγυλούς/ωοειδείς πυρήνες και ασαφή πυρήνια. Μπορεί να περιέχουν ψαμμωματώδη σωμάτια ενώ οι μιτώσεις σπανίζουν ή εκλείπουν τελείως. Σύμφωνα με τα κριτήρια που ισχύουν για το θηλώδες ΝΚΚ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τύπου 1 (βασεόφιλο) ή τύπου 2 (εωσινόφιλο) αδένωμα.

16. ΟΓΚΟΚΥΤΤΩΜΑ

Πρόκειται για καλοήθη όγκο με ομοιόμορφα ωοειδή/πολυγωνικά κύτταρα με άφθονο, έντονα εωσινοφιλικό και κοκκιώδες κυτταρόπλασμα και ομοιόμορφους, μικρούς, στρογγυλούς, κεντρικούς πυρήνες με ομοιόμορφα διασκορπισμένη χρωματίνη. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία περιγράφηκαν αρκετές ιδιόμορφες μορφολογικές παραλλαγές όπως ογκοβλαστική, με ψευδοροζέτες⁷⁰, κυστική κ.ά. Ωστόσο καμιά από αυτές τις παραλλαγές δεν

φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση του όγκου. Μακροσκοπικά το ογκοκύττωμα περιγράφεται ως καλά περιγγραμμένο, χωρίς κάψα, καφεοειδή – κίτρινη επιφάνεια κοπής, με κεντρική αστεροειδή ουλή σε μεγαλύτερες βλάβες. Το 5% των όγκων έχουν αμφίπλευρη ή πολυεστιακή εντόπιση. Οι αιμορραγικές εστίες δεν είναι σπάνιες (20%) σε αντίθεση με τις νεκρώσεις. Το πιο χρήσιμο και πρακτικό ανοσοϊστοχημικό πάνελ περιλαμβάνει τη βιμεντίνη, τη CK7, το CD117 και την E-καδερίνη. Η CK7 και η βιμεντίνη είναι ως επί το πλείστον αρνητικές ενώ το CD117 και η E-καδερίνη εκφράζονται διάχυτα θετικά. Στο ογκοκύττωμα έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι χρωμοσωμικών ανωμαλιών που περιλαμβάνουν απώλειες στα χρωμοσώματα 1 και Y, αναδιατάξεις στο 11q13, εξάλειψη στο χρωμόσωμα 14. Η διαφοροδιάγνωση του ογκοκυττώματος περιλαμβάνει το χρωμόφοβο ΝΚΚ (χωρίς φωλές αρχιτεκτονική, ρυτιδωμένους πυρήνες με περιπυρηνική άλω και έντονη έκφραση στον κολλοειδή σίδηρο του Hale) καθώς και το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ (με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα, συμπαγές κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης, αιμορραγίες, νεκρώσεις και μιτωτικές φιγούρες).

17. ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΟ ΝΚΚ

Το αταξινόμητο ΝΚΚ αντιπροσωπεύει το 4% με 6% των νεφροκυτταρικών όγκων και περιλαμβάνει όγκους που χαρακτηρίζονται από ιστολογική ετερογένεια, υψηλό βαθμό κακοήθειας και δυσμενή – στις περισσότερες περιπτώσεις – πρόγνωση. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ ένα νεφροκυτταρικό νεόπλασμα για να χαρακτηριστεί ως αταξινόμητο θα πρέπει να περιλαμβάνει χαρακτηριστικά που να εμπίπτουν σε περισσότερες από μία γνωστές οντότητες ΝΚΚ (35% των αταξινόμητων όγκων), όπως το

διαυγοκυτταρικό, το χρωμόφοβο, το θηλώδες και το αθροιστικών σωληναρίων (εντούτοις όγκοι με στοιχεία ογκοκυττώματος και ασυνήθη χαρακτηριστικά μπορεί να εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία). Ως αταξινόμητα συμπεριλαμβάνονται επίσης καρκινώματα με παραγωγή βλέννης, όγκοι με ανάμεικτα επιθηλιακά και στρωματικά στοιχεία, αμιγής σαρκωματοειδής μορφολογία με αδυναμία αναγνώρισης υποκείμενων επιθηλιακών στοιχείων (5% των αταξινόμητων καρκινωμάτων) καθώς και μη αναγνωρίσιμοι τύποι κυττάρων (60% των αταξινόμητων όγκων).

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Από τις πολυάριθμες πιθανές μορφολογικές παραμέτρους που έχουν προταθεί για την πρόγνωση του ΝΚΚ, μόνο 5 θεωρούνται κατά γενική ομολογία ως κλινικά επαρκείς και θα πρέπει να αναφέρονται στην καθημερινή πράξη: 1) πυρηνικός βαθμός κακοήθειας, 2) μορφότυπος νεοπλάσματος, 3) σαρκωματοειδής διαφοροποίηση, 4)ραβδοειδής διαφοροποίηση, 5) νέκρωση όγκου.

1. ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΝΚΚ

Μέχρι σήμερα πάνω από 25 συστήματα εκτίμησης του βαθμού κακοήθειας του ΝΚΚ έχουν προταθεί . Η ομάδα εργασίας για την ταξινόμηση των όγκων που συγκλήθηκε στα πλαίσια της συναινετικής συνδιάσκεψης του Rochester το 1997, επισήμανε ότι κανένα από τα σε χρήση συστήματα βαθμονόμησης δεν ήταν το ιδανικό και ότι κατά προτίμηση η βαθμοποίηση θα πρέπει να στηρίζεται στα πυρηνικά χαρακτηριστικά του όγκου. Επίσης επισημάνθηκε ότι παρά τα εγγενή προβλήματα, το σύστημα βαθμονόμησης που καθιερώθηκε από τους Fuhrman κ.ά ήταν το πιο χρηστικό διεθνώς. Η

κατά Fuhrmann ταξινόμηση είναι μία τεσσάρων τάξεων βαθμονόμηση, στην οποία το μέγεθος και σχήμα του πυρήνα, η πυκνότητα της χρωματίνης και η προβολή του πυρήνιου αξιολογούνται ταυτόχρονα για να ορίσουν μία βαθμίδα. Σύμφωνα με αυτήν τα NKK διακρίνονται στους βαθμούς: **1)** όπου χρησιμοποιώντας την x10 μεγέθυνση, οι πυρήνες των κυττάρων είναι μικροί (<10μm), υπερχρωματικοί, στρογγυλοί, χωρίς ορατά πυρήνια και πυκνή χρωματίνη. **2)** όπου σε x10 μεγέθυνση, οι πυρήνες των καρκινικών κυττάρων είναι ελαφρώς μεγαλύτεροι (15μm), με λεπτή, κοκκώδη χρωματίνη αλλά με μικρά, δυσδιάκριτα πυρήνια. **3)** όπου σε x10 μεγέθυνση, οι πυρήνες των κυττάρων είναι μεγαλύτεροι (20μm), μπορεί να έχουν ωοειδές σχήμα, με χονδροειδώς κοκκώδη χρωματίνη και εύκολα αναγνωρίσιμα πυρήνια. **4)** όπου οι πυρήνες είναι πλειομορφικοί, υπερχρωματικοί με μονά ή πολλαπλά μακροπυρήνια. Η μιτωτική δραστηριότητα απουσιάζει ή είναι σπάνια στους όγκους βαθμού 1 και 2 και συνήθως εντοπίζονται στους όγκους βαθμού 2 και 3. Ο τελικός βαθμός κακοήθειας αποδίδεται από την παρουσία του υψηλότερου βαθμού στο παρασκεύασμα. Η πλειονότητα των όγκων είναι βαθμού 2 και 3, ενώ οι όγκοι βαθμού 1 είναι πιο σπάνιοι (<5%). Οι όγκοι βαθμού 4 αντιπροσωπεύουν το 5-10% των περιπτώσεων. Πολλές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η κατά Fuhrman ταξινόμηση έχει προγνωστική αξία μόνο όταν τα δεδομένα ομαδοποιούνται (π.χ ο βαθμός 1 + βαθμός 2 έναντι βαθμού 3 + βαθμού 4), γεγονός που μετατρέπει αυτόματα την ταξινόμηση σε δύο βαθμίδων σύστημα. Τα αποτελέσματα αυτά , επιβεβαιώνουν κατά κάποιο τρόπο την αρχική θέση του Fuhrman, στην οποία τόσο στους όγκους 2^{ου} όσο και σε αυτούς του 3^{ου} βαθμού εμφανίζεται το ίδιο ποσοστό επιβίωσης με συνδυασμένους τους όγκους 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού,

διαφέροντας σημαντικά ως προς την έκβαση από τους όγκους του 1^{ου} και 4^{ου} βαθμού. Το γεγονός αυτό μειώνει την προγνωστική αξία του συστήματος, αφού η πλειοψηφία των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων εμπίπτει σε δύο κεντρικές κατηγορίες βαθμονόμησης. Προκειμένου να βελτιωθεί η χρηστικότητα του κατά Fuhrman συστήματος ταξινόμησης, πολλοί παθολογοανατόμοι κατά καιρούς πρότειναν διάφορες απλοποιήσεις αυτού. Ο Zisman κ.ά παρουσίασαν ένα 2 βαθμίδων σύστημα στο οποίο οι συμβατικοί βαθμοί κατά Fuhrman 1 και 2 ομαδοποιούνται στην βαθμίδα 1 και αντίστοιχα οι βαθμοί 3 και 4 στην βαθμίδα 2. Ο Ficarra κ.ά⁷¹ πρότειναν ένα απλοποιημένο μοντέλο που συνίσταται από τους βαθμούς 1 και 2 ως ενιαία βαθμίδα 1 αλλά ακέραιους τους βαθμούς 3 και 4 ως έχουν στην ταξινόμηση Fuhrman, σχηματίζοντας με τον τρόπο αυτό ένα σύστημα ταξινόμησης τριών τάξεων. Ο Sun κ.ά συγκρίνοντας τα απλοποιημένα συστήματα ταξινόμησης (δύο και τριών τάξεων) με το συμβατικό τεσσάρων τάξεων σύστημα ταξινόμησης, κατέληξε ότι είναι εξίσου χρήσιμα και ακριβή στην προγνωστική εκτίμηση όσον αφορά το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ. Επιπλέον μία μεγάλη Ευρωπαϊκή μελέτη κατέδειξε ότι το τροποποιημένο δύο τάξεων σύστημα ταξινόμησης έχει σχεδόν την ίδια ακρίβεια με το συμβατικό τεσσάρων τάξεων σύστημα ταξινόμησης Fuhrman στην πρόβλεψη της - σχετιζόμενης με τον καρκίνο - θνησιμότητας. Μελέτες από τους Smith κ.ά και Becker κ.ά απέδειξαν ότι τα απλοποιημένα συστήματα Fuhrman λειτουργούν ομοίως με το συμβατικό, η χρήση όμως του απλοποιημένου συστήματος μπορεί να προάγει μεγαλύτερη συνοχή στην παθολογοανατομική ερμηνεία καθώς και πιο απλοποιημένη προσέγγιση στον κλινικό ιατρό. Ένα άλλο πρόβλημα που προκύπτει από τη μελέτη Fuhrman είναι ότι βασίστηκε σε μια μικτή σειρά

νεφροκυτταρικών όγκων, δημιουργώντας μία ανεξέλεγκτη μεταβλητή στις μελέτες των αποτελεσμάτων με βάση τα δεδομένα αυτά⁷². Καθώς οι γνώσεις μας πάνω στους υπότυπους του νεφροκυτταρικού καρκίνου έχουν επεκταθεί, προκύπτουν συνεχώς αμφιβολίες έναντι της προγνωστικής αξίας του συστήματος Fuhrman. Οι μελέτες επικύρωσης συμπερασμάτων της ταξινόμησης Fuhrman για το θηλώδες ΝΚΚ είναι περιορισμένες και παρ'όλο που ο βαθμός φαίνεται να συσχετίζεται με το αποτέλεσμα, δεν βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος από το pT στάδιο. Είναι πλέον αναγνωρισμένο ότι τόσο το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ όσο και το θηλώδες ΝΚΚ μπορεί να εμφανίζουν μορφολογικές διακυμάνσεις με περιοχές μεμονομένων εστιών που παρουσιάζουν διαφόρων βαθμών πυρηνικό πλειομορφισμό. Η κατά Fuhrman ταξινόμηση δεν δίνει καμία καθοδήγηση ως προς το ποια περιοχή του όγκου θα πρέπει να αξιολογείται για λόγους βαθμονόμησης. Στις περισσότερες μελέτες αλλά και στην κλινική πράξη η βαθμονόμηση βασίζεται στην εστία που εμφανίζει το μεγαλύτερο πυρηνικό πλειομορφισμό. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καθοδήγηση στο αν αυτό πρέπει να πραγματοποιείται ή όχι, με βάση ένα ελάχιστο όριο εστίας. Οι περισσότεροι παθολογοανατόμοι χρησιμοποιούν ένα οπτικό πεδίο μέγιστης μεγέθυνση (x 400) ή μεσαίας (x 100) για να επιδείξουν τον υψηλότερο βαθμό πυρηνικού πλειομορφισμού. Επιπλέον η εφαρμογή της ταξινόμησης Fuhrman απαιτεί την ταυτόχρονη αξιολόγηση τριών διακριτών παραμέτρων δηλ. το πυρηνικό μέγεθος, το πυρηνικό σχήμα και την πυρηνιδιακή προβολή. Αν και η πυρηνική διάμετρος μπορεί αντικειμενικά να εκτιμηθεί, η πυρηνιδιακή προβολή είναι περισσότερο υποκειμενική ενώ ο πυρηνικός πλειομορφισμός είναι ανεπαρκώς καθορισμένος. Επιπλέον δεν υπάρχει καμία υπόδειξη εντός του συστήματος

όσον αφορά τη σχετική σημασία της κάθε παραμέτρου ξεχωριστά και καμία σύσταση δεν δίνεται σχετικά με τη διαστρωμάτωση των παραμέτρων στους όγκους εκείνους που προκύπτουν αντιφατικά αποτελέσματα⁷². Η ταξινόμηση κατά Fuhrman εξ ορισμού συνεπάγεται ότι κάθε μία από τις παραμέτρους αυξάνεται με την αύξηση του βαθμού κακοήθειας κατά παράλληλο τρόπο. Σε πρόσφατες μελέτες όμως αυτό δεν έχει αποδειχθεί και η ταξινόμηση από μόνη της δεν μας παρέχει σε ποιά παράμετρο πρέπει να δοθεί προτεραιότητα. Αναλύσεις της προγνωστικής σημασίας μεμονωμένων των παραμέτρων ταξινόμησης του συστήματος Fuhrmann, απέδειξαν ότι για το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ, το πυρηνικό σχήμα δεν συνδέεται σημαντικά με την τελική έκβαση. Παρομοίως για το θηλώδες ΝΚΚ, τόσο το πυρηνικό σχήμα όσο και το πυρηνικό μέγεθος δεν είναι ιδιαίτερης προγνωστικής σημασίας⁷³. Άλλα ζητήματα αφορούν τόσο την έλλειψη σαφήνειας στον όρο "υψηλότερου βαθμού περιοχή" όσο και την αβεβαιότητα της εγκυρότητας του συστήματος Fuhrman προς το χρωμόφοβο ΝΚΚ⁷⁴ και άλλους υπότυπους ΝΚΚ. Ακανόνιστου σχήματος πυρήνες, διακριτά πυρήνια και πυρηνικός πλειομορφισμός είναι τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του χρωμόφοβου ΝΚΚ. Σύμφωνα με τα κριτήρια Fuhrman, τέτοια κυτταρική μορφολογία θα έπρεπε να αποδίδει υψηλό βαθμό ιστολογικής κακοήθειας στο συγκεκριμένο υπότυπο ΝΚΚ. Ωστόσο μακροπρόθεσμες κλινικές παρατηρήσεις ασθενών με χρωμόφοβο ΝΚΚ αντικρούουν τις προγνώσεις που θα προέκυπταν από την ταξινόμηση Fuhrman, με τη συντριπτική πλειοψηφία αυτών να κρίνονται ως υπερεκτιμημένες. Όσον αφορά το χρωμόφοβο ΝΚΚ, έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης, των οποίων όμως η προγνωστική σημασία δεν έχει αξιολογηθεί μέχρι σήμερα. Μία πρόταση βαθμονόμησης στηρίζεται στην

αξιολόγηση του πυρηνικού συνωστισμού και της κυτταρικής αναπλασίας ενώ μία άλλη αποκλείει τους πλειόμορφους, ακανόνιστους πυρήνες με ασαφή χρωματίνη και χωρίς πυρήνιο, αξιολογώντας το υπόλοιπο των κυττάρων βάσει της τεσσάρων βαθμίδων ταξινόμησης Fuhrman.

1.1 Η ΚΑΤΑ ISUP ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΤΟΥ ΝΚΚ

Πρόσφατα, τα συστήματα ταξινόμησης που βασίζονται αποκλειστικά στη διάκριση του πυρηνίου έδειξαν ισχυρότερη συσχέτιση με την έκβαση των ασθενών, τουλάχιστο σε ότι αφορά το διαυγοκυτταρικό και το θηλώδες ΝΚΚ. Συγκεκριμένα, ανεξάρτητες μελέτες επιβίωσης απέδειξαν ότι ο πυρηνιδιακός βαθμός από μόνος του είναι επαρκής για να καθορίσει τους βαθμούς 1 έως 3 για το διαυγοκυτταρικό και το θηλώδες ΝΚΚ και ότι η προγνωστική του ικανότητα είναι ανώτερη έναντι των κριτηρίων της ταξινόμησης Fuhrman. Το 2012 η συναινετική συνδιάσκεψη ISUP για την ταξινόμηση, βαθμονόμηση και σταδιοποίηση των νεφρικών νεοπλασμάτων επιδοκίμασε τη χρήση του πυρηνιδιακού βαθμού στην καθημερινή κλινική πράξη⁷⁰ και η οποία έγινε δεκτή και από τον Π.Ο.Υ. Σύμφωνα με την ISUP ταξινόμηση διακρίνουμε τέσσερις βαθμούς κακοήθειας. Στους όγκους βαθμού 1 το πυρήνιο απουσιάζει ή δεν είναι διακριτό σε μεγέθυνση x400. Σε όγκους βαθμού 2 το πυρήνιο είναι εμφανές και εωσινόφιλο σε μεγέθυνση x400 αλλά όχι διακριτό σε μεγέθυνση x100. Σε όγκους βαθμού 3 το πυρήνιο είναι διακριτό σε μεγέθυνση x100, ενώ στους όγκους βαθμού 4 έχουμε ακραίο πυρηνικό πλειομορφισμό και με/ή σαρκωματοειδή και με/ή ραβδοειδή διαφοροποίηση.

2. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΟΓΚΟΥ

Στη συναινετική συνδιάσκεψη ISUP υπήρξε ισχυρή ομοφωνία ότι οι κύριοι μορφότυποι του ΝΚΚ έχουν προγνωστική σημασία. Συγκεκριμένα σημειώθηκε ότι για όλα τα στάδια τόσο το θηλώδες όσο και το χρωμόφοβο ΝΚΚ έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση έναντι του διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ. Ωστόσο το θηλώδες ΝΚΚ τύπου 1 έχει καλύτερη πρόγνωση από το θηλώδες ΝΚΚ τύπου 2. Όσον αφορά το ΝΚΚ των αθροιστικών σωληναρίων υπήρξε ομοφωνία στο ότι έχει πτωχή πρόγνωση ενώ αντίθετα το διαυγοκυτταρικό θηλώδες ΝΚΚ έχει εξαιρετική πρόγνωση, χωρίς να έχουν σημειωθεί περιπτώσεις μεταστατικής νόσου στον περιορισμένο αριθμό περιστατικών έως σήμερα. Με βάση το γεγονός ότι πολύ λίγα περιστατικά έχουν υποβληθεί σε μελέτες αποτελεσμάτων, δεν υπήρξε συναίνεση στο αν το σωληνωδοκυτταρικό ΝΚΚ έχει πτωχή ή ευνοϊκότερη πρόγνωση από το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ. Ομοίως δεν υπήρξε συμφωνία ως προς το αν κάποιος συγκεκριμένος γονότυπος είναι ιδιαίτερης προγνωστικής σημασίας για τα νεφροκυτταρικά καρκινώματα της MIT οικογενείας.

3. ΣΑΡΚΩΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Το σαρκωματοειδές ΝΚΚ επί του παρόντος δεν αναγνωρίζεται ως ειδικός υπότυπος νεφροκυτταρικού καρκινώματος από τον Π.Ο.Υ. Αυτό συμβαίνει λόγω της διαπίστωσης ότι σαρκωματοειδείς περιοχές μπορούν να παρατηρηθούν σε όλους τους υπότυπους ΝΚΚ. Παρ'όλα αυτά η σαρκωματοειδής εξαλλαγή θα πρέπει να αναφέρεται, καθώς αποτελεί δείκτη πτωχής πρόγνωσης. Το σαρκωματοειδές ΝΚΚ μπορεί να προκύψει στο φόντο οποιουδήποτε ιστολογικού υπότυπου ΝΚΚ. Το καρκίνωμα των αθροιστικών

σωληναρίων εμφανίζει το μεγαλύτερο ποσοστό αποδιαφοροποίησης προς σαρκωματοειδή εξαλλαγή με ποσοστό 25% με 29% με το αντίστοιχο ποσοστό να κυμαίνεται για το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ στο 5,2% με 8%, για το χρωμόφοβο 2% με 9% και για το θηλώδες 1,9% με 5,4%. Ο υποκείμενος ιστολογικός τύπος δεν φαίνεται να επηρεάζει την τελική πρόγνωση. Το ποσοστό της σαρκωματοειδούς εξαλλαγής αποδείχθηκε σημαντικός προγνωστικός δείκτης σε μονοπαραγοντικές μελέτες σε 3 από τις 4 σειρές για >100 ασθενείς, γεγονός που δεν αποδείχθηκε όμως σε πολυπαραγοντικές μορφές της μελέτης. Σύμφωνα με την Π.Ο.Υ ταξινόμηση, το αμιγές σαρκωματοειδές ΝΚΚ θα πρέπει να θεωρείται ως αταξινόμητο ΝΚΚ βαθμού κακοηθείας 4 στην Fuhrman ταξινόμηση.

4. ΡΑΒΔΟΕΙΔΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Η ραβδοειδής διαφοροποίηση στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα αναφέρεται στην ανάπτυξη νεοπλασματικών κυττάρων που προσομοιάζουν μορφολογικά σε ραβδομυοβλάστες αλλά διαφέρουν στα δομικά τους χαρακτηριστικά και στον ανοσοφαινότυπό τους. Αυτή η μορφή διαφοροποίησης σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και είναι συχνή σε όγκους πτωχής διαφοροποίησης. Η τρέχουσα Π.Ο.Υ ταξινόμηση δεν περιλαμβάνει το ραβδοειδή φαινότυπο ως ξεχωριστή ιστολογική οντότητα και όπως στην σαρκωματοειδή διαφοροποίηση, η ανάπτυξη ραβδοειδούς μορφολογίας φαίνεται να αντιπροσωπεύει ένα κοινό μονοπάτι αποδιαφοροποίησης προς νεφρικά παρεγχυματικά νεοπλάσματα επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς. Σε όγκους με ραβδοειδή διαφοροποίηση θα πρέπει να αναφέρεται ο υποκείμενος ιστολογικός τύπος, ενώ όγκοι με αμιγή ραβδοειδή μορφολογία

εμπíπτουν στην κατηγορία του αταξινόμητου ΝΚΚ με ραβδοειδές περιεχόμενο.

5. ΝΕΚΡΩΣΗ ΟΓΚΟΥ

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία νέκρωσης εντός του νεφροκυτταρικού καρκινώματος είναι ιδιαίτερης προγνωστικής σημασίας. Στην συναινετική συνδιάσκεψη καθορίστηκε ότι είναι απαραίτητη η αναφορά τόσο των μακροσκοπικών όσο και των μικροσκοπικών νεκρώσεων που ανευρίσκονται στο νεόπλασμα, ενώ κρίθηκε απαραίτητη και η αναφορά του ποσοστού που καταλαμβάνει η νέκρωση εντός του όγκου.

**ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ-ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ-ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
ΤΟΥ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΚΑΤΑ FUHRMAN**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μέσα στη δεκαετία που διανύουμε η ιστολογική ταξινόμηση των νεφρικών νεοπλασμάτων έχει υποστεί ριζικές αλλαγές. Πολλές νέες οντότητες με ξεχωριστά κλινικά, παθολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά έχουν αναγνωρισθεί. Επιπλέον, οι γνωστές και καθιερωμένες οντότητες έχουν επαναπροσδιορισθεί σε ό,τι αφορά τα παθολογικά και γενετικά τους χαρακτηριστικά. Αυτές οι αλλαγές ενσωματώθηκαν στην 2012 International Society of Urological Pathology Vancouver, καθώς επίσης και στην 2016 Π.Ο.Υ. σταδιοποίηση. Οι νέες ανακαλύψεις των κλινικών, παθολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών των κοινών νεφρικών όγκων, συμπεριλαμβανομένου του διαυγοκυτταρικού ΝΚΚ, πολύχρωρου κυστικού ΝΚΚ χαμηλού κακότηους δυναμικού, ΝΚΚ αθροιστικών σωληναρίων, χρωμόφοβου ΝΚΚ, βλεννώδους και σωληνώδους ατρακτοκυτταρικού ΝΚΚ, μυελοειδούς καρκινώματος, θηλώδους αδενώματος και ογκοκυτώματος αποτελεί το βασικό αντικείμενο της εργασίας αυτής.

ABSTRACT

In the past decade, the histological classification of renal neoplasia has undergone significant changes. Many new entities with distinct clinical, pathological and genetic features have been identified. In addition, common and established tumor entities have been further refined with regard to their pathological and genetic features. These changes have been incorporated in the 2012 International Society of Urological Pathology Vancouver classification and also in the 2016 World Health Organization classification. This paper will focus on the new discoveries of clinical, pathological and molecular characteristics of the common renal tumors, including clear cell renal cell carcinoma, multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential, papillary renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma, mucinous tubular and spindle cell renal cell carcinoma, collecting duct carcinoma, renal medullary carcinoma, papillary adenoma and oncocytoma.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- [1] Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:281–91.
- [2] Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:634–43.
- [3] Waldert M, Klatter T, Haitel A, et al. Hybrid renal cell carcinomas containing histopathologic features of chromophobe renal cell carcinomas and oncocytomas have excellent oncologic outcomes. *Eur Urol* 2010;57:661–6.
- [4] Sukow WR, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Cheville JC. Clinical and pathological features associated with prognosis in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 2012;187:54–9.
- [5] Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89:604–14.
- [6] Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205.
- [7] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
- [8] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2008;127:2893–917
- [9] Lungberg BC, Campbell SC, Choi HY, et al. Etiology and epidemiology.

In: Kirkali Z, Mulders P, editors. Kidney cancer. Paris, France: International Consultation on Urological Diseases–European Association of Urology; 2011.

[10] Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008, 782381.

[11] Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008;15:3954–66.

[12] Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601–5.

[13] Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628–31.

[14] Grieb SM, Theis RP, Burr D, Benardot D, Siddiqui T, Asal NR. Food groups and renal cell carcinoma: results from a case-control study. *J Am Diet Assoc* 2009;109:656–67

[15] Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118:3133–9.

[16] Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *Oncologist* 2011;16(Suppl 2):4–13.

[17] Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:779–90.

[18] Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997;16:68–73.

- [19] Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999; 18:2343–50.
- [20] Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:779–90.
- [21] Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet* 2005;14:2231–9.
- [22] Linehan WM. Genetic basis of bilateral renal cancer: implications for evaluation and management. *J Clin Oncol* 2009;27:3731–3.
- [23] Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature* 2006;441:424–30.
- [24] Baldo P, Cecco S, Giacomini E, Lazzarini R, Ros B, Marastoni S. mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:647–65
- [25] Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463:360–3.
- [26] Arai E, Kanai Y. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4:58–73.
- [27] J.N. Eble, S.M. Bonsib. Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol*. 1998;15:2-20

- [28] B. Delahunt, J. Eble. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997;10:537-544
- [29] F. Jiang, J. Richter, P. Schraml, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histologic subtypes. *Am J Pathol.* 1998;153:1467-1473.
- [30] Cancer Genome Atlas Research Network, W.M. Linehan, P.T. Spellman, C.J. Ricketts, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374:135-145
- [31] J.R. Srigley, B. Delahunt, J.N. Eble, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-1489
- [32] C.M. Lohse, S. Gupta, J.C. Cheville. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2015;32:172-183
- [33] L.J. Medeiros, G. Palmedo, H.R. Krigman, G. Kovacs, J.B. Beckwith. Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:772-780
- [34] P. Argani, M. Lae, E.T. Ballard, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol.* 2006;24:1529-1534
- [35] S. Berens, P. Vogt, H. Alkadhi, N. Berger, H. Moch. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a separate tumor entity?
- [36] L.V. Debelenko, S.C. Raimondi, N. Daw, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol.* 2011;24:430-442

[37] P. Yang, K.M. Cornejo, P.M. Sadow, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:895-909

[38] A.A. Hakimi, S.K. Tickoo, A. Jacobsen, et al. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol.* 2015;28:845-853

[39] Reuter VE, Tickoo SK. Differential diagnosis of renal tumours with clear cell histology. *Pathology* 2010 Jun; 42: 374e83. PubMed PMID: 20438412.

[40] Li J, Zhang G, Wang X, Li XF (2015). "Is carbonic anhydrase IX a validated target for molecular imaging of cancer and hypoxia?". *Future Oncology* (London, England). 11 (10): 1531–41. PMID 25963430

[41] Sharma R, Sanchez-Ferras O, Bouchard M (August 2015). "Pax genes in renal development, disease and regeneration". *Seminars in Cell & Developmental Biology. Paramutation & Pax Transcription Factors.* 44: 97–106. PMID 26410163

[42] Williamson SR, Halat S, Eble JN, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012 Oct; 36: 1425e33. PubMed PMID: 22982885

[43] Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun; 32: 590e5. PubMed PMID: 11431713

- [44] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. . The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia, *Am J Surg Pathol* , 2013, vol. 37 (pg. 1469-1489)
- [45] Hes O, Brunelli M, Michal M, et al. Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultra-structural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol* 2006 Jun; 10: 133e9. PubMed PMID: 16730306
- [46] Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 3387-3392 [PMID: 11248088 DOI: 10.1073/ pnas.051633798]
- [47] Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1578-1585 [PMID: 17895761 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31804375b8]
- [48] Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, Linehan WM, Merino MJ. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 74-80 [PMID 23211287 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825ec16f]
- [49] Amin MB, Paner GP, 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 Dec; 32: 1822e34. PubMed PMID: 18813125

- [50]** Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich BC. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol* 2012 Jun; 36: 851e6. PubMed PMID: 22367296
- [51]** Cheville JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich BC. Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol* 2012 Jun; 36: 851e6. PubMed PMID: 22367296
- [52]** Mai KT, Dhamanaskar P, Belanger E, et al. Hybrid chromophobe renal cell neoplasm. *Pathol Res Pract*. 2005;201:385–389
- [53]** Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Semin Diagn Pathol*. 1998;15:54–67
- [54]** Gupta R, Billis A, Shah RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012 Sep; 36: 1265e78. PubMed PMID: 22895263
- [55]** Amin MB, Smith SC, Agaimy A, et al. Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. *Am J Surg Pathol* 2014 Jul; 38: 871e4. PubMed PMID: 24805860
- [56]** Hora M, Hes O, Urge T, Eret V, Klecka J, Michal M. A distinctive translocation carcinoma of the kidney [“rosette-like forming,” t(6; 11), HMB45-positive renal tumor]. *Int UrNephrol* 2009; 41: 553-557 [PMID: 18998233 DOI: 10.1007/s11255-008-9495-8]
- [57]** Grubb RL, Franks ME, Toro J, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*. 2007;177:2074–2079

- [58] Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1578–1585
- [59] Fine SW, Argani P, DeMarzo AM, et al. Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1554–1560
- [60] Farghaly H. Mucin poor mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney, with nonclassic morphologic variant of spindle cell predominance and psammomatous calcification. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:59–62
- [61] Simon RA, di Sant'agnese PA, Palaputtu GS, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with sarcomatoid differentiation. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1:180–18
- [62] Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, Grignon D, Paraf F, Vieillefond A, Paner GP, Stovsky M, Young AN, Srigley JR, Cheville JC. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic Analysis of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2009
- [63] Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, Shah RB, Yang Y, Chuang ST, Lin F, Tretiakova MM, Kort EJ, Teh BT. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol*
- [64] Pan CC, Chen YJ, Chang LC, Chang YH, Ho DM. Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired Cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology* 2009

- [65] Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, Honda R. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 2003
- [66] Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int.* 2010;105:620–627
- [67] Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1239–1245
- [68] Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1608–1621
- [69] Michal M, Hes O, Nemcova J, et al. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. *Virchows Arch.* 2009;454:89–99
- [70] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013 Oct; 37: 1469e89. PubMed PMID: 24025519
- [71] Ficarra V, Martignoni G, Maffei N et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103:68–75
- [72] Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2009; 22; S24–S36
- [73] Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30; 1091–1096

[74] Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31; 957–960