

М.А. Шехтер, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

## ТУБУЛОКИСТОЗНАЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Шехтер Мария Александровна: shehter@pathologeek.ru

### Резюме

Тубулокистозная карцинома (ТКК) почки – это редкая злокачественная опухоль эпителиальной природы с уникальными морфологическими признаками и благоприятным течением, практически не склонная к развитию рецидивов и метастазированию. В статье приведены данные литературы и описано собственное наблюдение тубулокистозной карциномы почки у женщины 65 лет. Показаны трудности дифференциальной диагностики с другими кистозными опухолями почки.

**Ключевые слова:** тубулокистозная карцинома, почка, кистозные опухоли, почечно-клеточный рак

**Для цитирования:** Шехтер М.А., Дубова Е.А., Павлов К.А. Тубулокистозная почечно-клеточная карцинома: клиническое наблюдение и обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 58–62. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-58-62

M.A. Shehter, E.A. Dubova, K.A. Pavlov

## Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Shehter Maria Aleksandrovna: shehter@pathologeek.ru

### Abstract

Tubulocystic renal cell carcinoma is a rare malignant epithelial tumor with unique morphological features. It usually demonstrates indolent behavior with low recurrence rate and low metastatic potential. Here we present literature review and a case report of 65 y.o. woman with tubulocystic renal cell carcinoma. Pitfalls of differential diagnostic with other cystic renal neoplasms are shown.

**Keywords:** tubulocystic carcinoma, kidney, cystic tumor, renal cell carcinoma

**For citation:** Shehter MA, Dubova EA, Pavlov KA. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Case Report and Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:58-62 (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-58-62

Тубулокистозная карцинома (ТКК) почки – редкая злокачественная опухоль почки, составляющая менее 1% от всех опухолей почек [1]. В 1956 году Masson P., французский патологоанатом, описал опухоль почки с клетками по типу «сапожных гвоздей» и назвал ее эпителиомой или карциномой Беллини (карцинома из протоков Беллини). Затем в 1994 году доктор Fargow J. назвал эту опухоль подтипом почечно-клеточной карциномы из собирательных трубочек [2]. В 1997 MacLennan с соавт. описал такую опухоль как высокодифференцированную карциному из собирательных трубочек [3]. Термин «тубулокистозная почечно-клеточная карцинома» впервые предложили Amin M.B. с соавт. в 2004 году на ежегодной встрече Американской и Канадской Академии патологии (USCAP) [4]. В 2010 году Американский объединенный комитет по изучению злокачественных опухолей признал ТКК отдельной формой рака почки и в 2012 ее включили в Ванкуверскую классификацию опухолей почки [5]. В 2004 ВОЗ еще относил ТКК к неклассифицируемому

типу опухолей, и только в 2016 году она вошла в Классификацию ВОЗ в качестве самостоятельной формы почечно-клеточного рака [6, 2, 4, 3].

В профессиональной литературе описано не более 100 наблюдений данной опухоли. ТКК встречается преимущественно у мужчин, средний возраст которых составляет 56,6 лет [2, 7, 8]. Специфические для ТКК факторы риска не выявлены [5].

Около 60% ТКК почки обнаруживаются случайно при рутинном обследовании, при этом часто опухоль выявляют на ранних стадиях [1,7]. Опухоль характеризуется благоприятным течением, а симптомы заболевания обычно отсутствуют [7]. Клинические проявления обычно возникают на поздних стадиях заболевания и включают боль или вздутие живота, гематурию, отеки ног и астению, иногда опухоль обнаруживается на терминальной стадии хронических заболеваний почек [1, 7, 9, 10]. Чаще опухоль расположена в левой почке и обычно вовлекает как корковое, так и мозговое вещество [1, 8, 7]. При лучевых методах исследования опухоль имеет вид много-

камерного кистозного образования, относящегося к категориям II-IV по классификации кист почек по Bosniak. Следует отметить, что при лучевых методах исследования дифференциальный диагноз между тубулокистозной карциномой, мультилокулярной кистозной почечно-клеточной карциномой, кистозной нефромой взрослых и смешанными эпителиальными и стромальными опухолями затруднителен [7, 11, 3].

Приводим собственное наблюдение.

Женщина, 65 лет была госпитализирована в отделение онкоурологии ФМБЦ им А.И. Бурназяна для планового оперативного лечения по поводу объемного образования левой почки. Из анамнеза известно, что опухоль была обнаружено случайно при амбулаторном УЗ исследовании. Жалоб пациентка не предъявляла. Результаты лабораторных исследований в пределах нормы. В качестве сопутствующих заболеваний у пациентки имелись гипертоническая болезнь II стадии, риск 3б, хронический гастрит и эутиреоидный зоб. При КТ органов брюшной полости была выявлена кистозно-солидная опухоль левой почки, размером 1,6x1,4x1,5 см, располагающаяся ближе к передней поверхности верхней трети почки, неоднородно накапливающая контраст, без признаков поражения лимфатических узлов.

Пациентке была выполнена лапароскопическая резекция левой почки с тепловой ишемией.

На патоморфологическое исследование был прислан клиновидный фрагмент почки, рассеченный пополам, размерами 1,6x2,5x1,7 см; на разрезе определяется узел, диаметром 1,2 см, сероватого цвета губчатого вида.

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяется ткань почки с ростом опухоли в виде узла с относительно четкими границами, без капсулы. Опухоль представлена тубулярными и кистозными структурами (в том числе тесно прилежащими друг к другу), выстланными клетками с умеренно поли-

морфными ядрами, крупными эозинофильными ядрышками (хорошо различимыми при увеличении x100), обильной эозинофильной цитоплазмой (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определялась диффузная экспрессия Pax-8, CD10 и vimentin, очаговая экспрессия CK7 и CAIX, без экспрессии CD117 и CK20 (рис. 2).

Таким образом, на основании проведенных исследований было сделано заключение о наличии у пациентки тубулокистозной карциномы почки, максимальным размером 1,2 см, ограниченной почкой, что соответствовало pT1a.

В послеоперационном периоде у пациентки развилась массивная тромбоэмболия ветвей легочной артерии, источником которой стали тромбы вен голени, в связи с чем она была переведена в отделение кардиологии, где получала соответствующую терапию. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика. Через две недели после оперативного вмешательства пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдение специалистов по месту жительства.

Впервые тубулокистозную карциному почки в классификации ВОЗ выделили в качестве самостоятельного подтипа почечно-клеточного рака в 2016 году [6], однако до сих пор данные о ней немногочисленны, поскольку встречается эта опухоль довольно редко.

Известно, что в большинстве наблюдений опухоль представлена одиночным хорошо отграниченным от ткани почки неинкапсулированным образованием. Размер опухоли варьирует от 0,7 до 21 см, и в среднем составляет 4,2 см (медиана: 9 см); размер 40% опухолей – менее 2 см [1, 8, 12, 13]. На разрезе опухоль белесоватого или серого цвета, губчатого вида (т.н. вид «швейцарского сыра»), что объясняется множеством кист разного размера с прозрачным серозным или кровянистым жидким или желеобразным содержимым [1, 2, 12, 8, 13, 5].

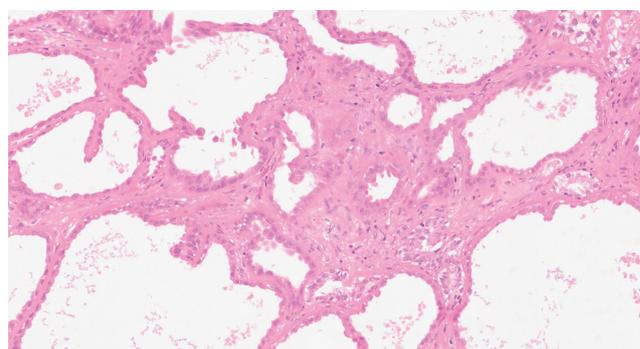
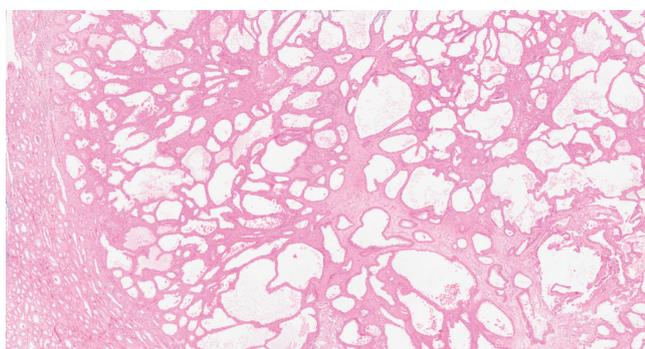


Рис. 1. Морфологическая картина тубулокистозной карциномы почки: а – тубулярные и кистозные структуры опухоли почки, x40; б – структуры опухоли выстланы клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, с полиморфными ядрами с крупными эозинофильными ядрышками, x200. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Pathology of tubulocystic renal cell carcinoma. a – tubular and cystic structures, x40; b – tumor cell with abundant eosinophilic cytoplasm, polymorphic nuclei and large eosinophilic nucleoli, x200. H&E.

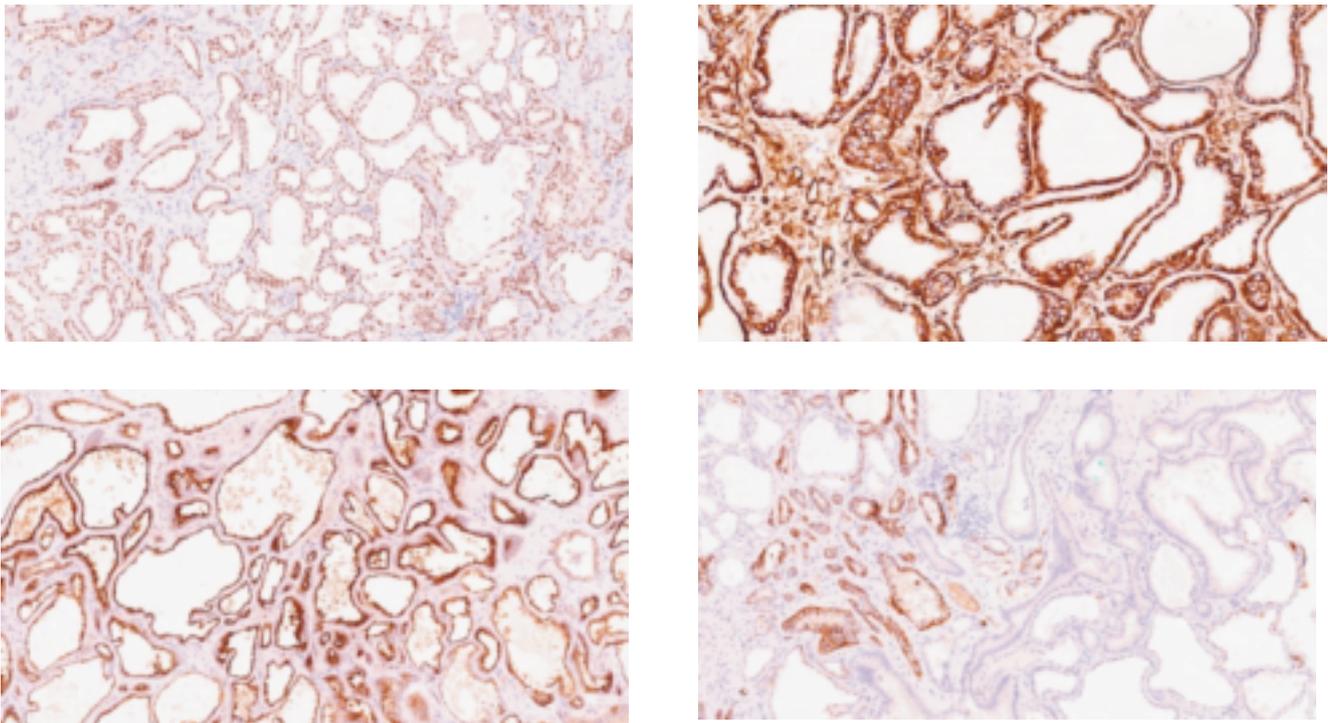


Рис. 2. Иммуногистохимическая характеристика тубулокистозной карциномы почки: а – экспрессия Pax-8 в ядрах клеток опухоли, x100; б - экспрессия виментина в опухолевых клетках, x200; в - экспрессия CD10 в опухолевых клетках, x100; г – очаговая экспрессия цитокератина 7, x100. Иммуногистохимический метод.

Fig. 2. Immunohistochemistry of tubulocystic renal cell carcinoma. а – Pax-8 expression, x200; б – CD10 expression, x100; в – CK7 focal expression, x100.

При микроскопическом исследовании опухоль представлена мелкими и среднего размера тубулокистозными структурами, а также крупными кистами, выстланными одним слоем уплощенных, кубических или цилиндрических эпителиальных клеток. Могут встречаться клетки «в виде шляпок сапожных гвоздей». Ядра крупные, овальной или округлой формы с мелкозернистым хроматином и заметными крупными ядрышками [1, 2, 7, 8]. Цитоплазма клеток обильная эозинофильная, за счет чего опухоль может напоминать онкоцитому [1, 2, 8]. Строма опухоли фиброзная малоклеточная, местами гиалинизированная [1, 4]. Ранее предполагалось, что в опухоли допустимо наличие папиллярного компонента [6], однако в настоящее время принято, что сосочковые структуры, солидные участки, лимфососудистая инвазия, некрозы, кровоизлияния, десмоплазия стромы и значимая митотическая активность в истинных ТКК должны отсутствовать [1, 2, 12, 7, 8].

При иммуногистохимическом исследовании в большинстве опухолей определяется диффузная экспрессия Pax-8, AMACR, CK8, CK18, CK19, парвальбумина и виментина [7, 8, 4, 12]. Экспрессия CK20 и p63, также ядерная или цитоплазматическая экспрессия 2SC отсутствуют [4]. В некоторых опухолях определяется очаговая экспрессия CK7, CD10, P504S, Pax-2, карбоангидразы IX и CK34bE12 [7, 8, 4, 13]. В работе Sarungbam J. с соавт. ни в одном из 9 наблюдений опухоли не было обнаружено мутаций в гене FH (фумаратгидратазы) [4], однако, Xing S. с соавт. полагают, что мутация в гене FH, обуславливающая инактивацию или сни-

жение экспрессии этого гена у молодых пациентов, может быть признаком худшего прогноза [7].

Результаты ранних генетических исследований показали, что ТКК характеризуются наличием дополнительных копий 7 и 17 хромосом и утратой Y хромосомы, а по своим генетическим характеристикам эти опухоли близки к папиллярному почечно-клеточному раку [1, 9, 14, 15]. Однако, в 2015 году Tran T. с соавт. опубликовали данные о разных генетических профилях тубулокистозной и папиллярной карцином почки, описав отсутствие в ТКК трисомий по 7 и 17 хромосомам и выявив утрату 9 хромосомы [16]. J. Sarungbam с соавт. при секвенировании генома тубулокистозных карцином описали утрату 9 и/или Y хромосом и дополнительную копию 17 хромосомы [4]. По данным исследования Xing S. с соавт. генетический профиль ТКК характеризуется сочетанием утраты 9 или Y хромосомы и дополнительной копией 17 хромосомы [7]. Также в опухоли были выявлены мутации генов ABL1 и PDGFRA, которые редко встречаются в других типах почечно-клеточных карцином. Мутации генов FH, VHL, TSC1/2, MET и SDHB в ТКК отсутствуют [1, 11, 4, 7]. В сомнительных диагностических случаях именно результат генетического исследования может стать решающим при проведении дифференциального диагноза между ТКК и другими опухолями [7].

Одним из спорных вопросов относительно ТКК является ее связь с папиллярной карциномой. Утрата Y хромосомы и дополнительная 17 хромосома, характерные и для папиллярной карциномы,

теоретически свидетельствуют в пользу такого «родства». Однако существует слишком много факторов против этого: «истинная» ТКК имеет характерную морфологическую картину с полным отсутствием любых папиллярных структур [1, 4]. Кроме того, в настоящее время установлено, что большая часть ТКК с папиллярными структурами представляют собой карциномы с дефицитом фумаратгидратазы. Классический признак папиллярной карциномы 1 типа в виде дополнительной копии 7 хромосомы отсутствует в ТКК, тогда как утрата 9 хромосомы, характерная для ТКК, при папиллярной карциноме не наблюдается [8]. Таким образом, на сегодняшний день типичным генетическим признаком ТКК, который отсутствует при других опухолях почки, является сочетание утраты 9 и Y хромосом и дополнительная копия 17 хромосомы [1, 4]. Согласно ISUP термин «тубулокистозная карцинома» не следует применять в случаях, когда тубулокистозный тип роста сочетается со структурами папиллярного рака почки или карциномы из собирательных трубочек [4].

Дифференциальный диагноз тубулокистозной карциномы проводят с кистозной нефромой, мультилокулярной кистозной опухолью почки с низким злокачественным потенциалом и смешанными эпителиальными и стромальными опухолями почек [8, 4]. Кистозная нефрома чаще встречается у взрослых, преимущественно женщин и обычно представлена крупными кистами, выстланными эпителиальными клетками, в некоторых случаях в виде «сапожных гвоздей», с гиалинизированной фиброзной стромой (иногда похожей на строму яичников). При этом в опухоли обычно отсутствуют тубулярные структуры, а ядрышки плохо различимы. Мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким злокачественным потенциалом обычно встречается у женщин среднего возраста и представлена множественными кистами различного размера, выстланными уплощенными и кубическими светлыми

клетками с ядрами низкой степени злокачественности по WHO/ISUP. В карциномах из собирательных трубочек обычно отсутствует кистозный компонент, а клетки опухоли характеризуются выраженной атипией и значительной степенью полиморфизма ядер. Смешанные эпителиальные и стромальные опухоли почек чаще наблюдаются у взрослых женщин. Строма таких опухолей часто похожа на строму яичников, а в ее клетках определяется экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону. В онкоцитомах с выраженными тубулярными и кистозными структурами, выстланными кубическим эпителием с округлыми ядрами, при иммуногистохимическом исследовании отсутствует экспрессия СК10 и СК7. [8, 4].

Большинство ТКК почки характеризуется благоприятным прогнозом [1, 7]. В связи с тем, что опухоль часто обнаруживается на ранних стадиях, хирургическое вмешательство обычно является радикальным, обеспечивая благоприятный прогноз. Примерно в 10% (13 наблюдений) описаны метастазы опухоли и ее местные рецидивы [13, 17]. Чаще все опухоль метастазирует в кости, печень, тазовые лимфатические узлы, редко возникают метастазы в плевре и брюшине [3, 13]. Риск метастазирования повышается при врастании опухоли в почечную вену или паранефральную клетчатку (стадия T3 и выше) [13]. Описано одно наблюдение развития ТКК у реципиента в трансплантате почки вскоре после трансплантации [18]. Также описано наблюдение ТКК с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах и рецидивом опухоли в контралатеральной почке после радикальной левосторонней нефрэктомии [17].

Таким образом, тубулокистозная карцинома почки – это редкая злокачественная опухоль почки, характеризующаяся относительно благоприятным прогнозом, которая должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациента мультикистозного образования почки.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2022. URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>.
2. Amin M.B., MacLennan G.T., Gupta R., Grignon D., Paraf F., Vieillefond A., et al. Tubulocystic Carcinoma of the Kidney: Clinicopathologic Analysis of 31 Cases of a Distinctive Rare Subtype of Renal Cell Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33;3:384-392. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181872d3f.
3. Honda Y., Nakamura Y., Goto K., Terada H., Sentani K., Yasui W., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: A Review of Literature Focused on Radiological Findings for Differential Diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43;7:1540-1545. doi: 10.1007/s00261-018-1643-8.
4. Sarungbam J., Mehra R., Tomlins S.A., Smith S.C., Jayakumaran G., Al-Ahmadie H., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: A Distinct Clinicopathologic Entity with a Characteristic Genomic Profile. *Mod. Pathol.* 2019;32;5:701-709. doi: 10.1038/s41379-018-0185-5.
5. Khera S., Elhence P., Yadav T., Pandey H. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: An Underrecognized Clinicopathologic Entity. *Ochsner J.* 2022;22;2:182-187. doi: 10.31486/toj.21.0065.
6. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>.
7. Xing S., Liu A., Yang X., Chen L., Xu D. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma: Two-Case Report and Literature Review. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2021;35:20587384211002966. doi: 10.1177/20587384211002966.
8. Laddha A., Thomas A., Bindhu M.R., Pooleri G.K. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma in Young Adult. *Indian J. Surg. Oncol.* 2020;11;Suppl 2:170-173. doi: 10.1007/s13193-020-01143-1.
9. Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Ефремов Г.Д., Каприн А.Д. Генетические особенности несветлоклеточного рака почки // Онкоурология. 2016. Т.12, № 3. С. 14-21. DOI 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21. [Mikhaylenko D.S., Alekseyev B.Ya., Yefremov G.D., Kaprin A.D. Genetic Characteristics of the Non-Clear Cell Renal Cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2016;12;3:14-21. DOI 10.17650/1726-9776-2016-12-3-14-21 (In Russ.)].
10. Ruch B., Limkemann A.J., Garcia P., Benedict C., Gupta G., Levy M., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma of the Native Kidney in a Renal Transplant Recipient: A Rare Case Report. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:7145652. doi: 10.1155/2020/7145652.
11. Lawrie C.H., Armesto M., Fernandez-Mercado M., Arestin M., Mannerola L., Goicoechea I., et al. Noncoding RNA Expression and Targeted Next-Generation Sequencing Distinguish Tubulocystic Renal Cell Carcinoma (TC-RCC) from Other Renal Neoplasms. *J. Mol. Diagn.* 2018;20;1:34-45. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.09.002.
12. Kuroda N., Matsumoto H., Ohe C., Mikami S., Nagashima Y., Inoue K., et al. Review of Tubulocystic Carcinoma of the Kidney with Focus

- on Clinical and Pathobiological Aspects. *Pol. J. Pathol.* 2013;64;4:233-7. doi: 10.5114/pjp.2013.39329.
13. Salvatori F., Macchini M., Misericordia M., Paci E., Giovagnoni A., Candelari R. A Simple Cyst Is Not Always Simply a Cyst: A Case of Cystic Recurrence after Nephrectomy for Tubulocystic Renal Cell Carcinoma and Literature Review. *Urologia.* 2020;87;3:119-124. doi: 10.1177/0391560319870091.
14. Zhou M., Yang X.J., Lopez J.I., Shah R.B., Hes O., Shen S.S. Renal Tubulocystic Carcinoma Is Closely Related to Papillary Renal Cell Carcinoma: Implications for Pathologic Classification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33;12:1840-1849. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181be22d1.
15. Chen N., Nie L., Gong J., Chen X., Xu M., Chen M., et al. Gains of Chromosomes 7 and 17 in Tubulocystic Carcinoma of Kidney: Two Cases with Fluorescence in Situ Hybridisation Analysis. *J. Clin. Pathol.* 2014;67;11:1006-1009. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202363.
16. Tran T., Jones C.L., Williamson S.R., Eble J.N., Grignon D.J., Zhang S., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma Is an Entity That Is Immunohistochemically and Genetically Distinct from Papillary Renal Cell Carcinoma. *Histopathology.* 2016;68;6:850-857. doi: 10.1111/his.12840.
17. Choi T.S., Lee D.G., Won K.Y., Min G.E. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma Is Not an Indolent Tumor: A Case Report of Recurrences in the Retroperitoneum and Contralateral Kidney. *Medicina (Kaunas).* 2021;57;8:851. doi: 10.3390/medicina57080851.
18. Ruch B., Limkemann A.J., Garcia P., Benedict C., Gupta G., Levy M., et al. Tubulocystic Renal Cell Carcinoma of the Native Kidney in a Renal Transplant Recipient: A Rare Case Report. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:7145652. doi: 10.1155/2020/7145652.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 12.01.2023. **Принята к публикации:** 16.02.2023.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 12.01.2023. **Accepted for publication:** 16.02.2023