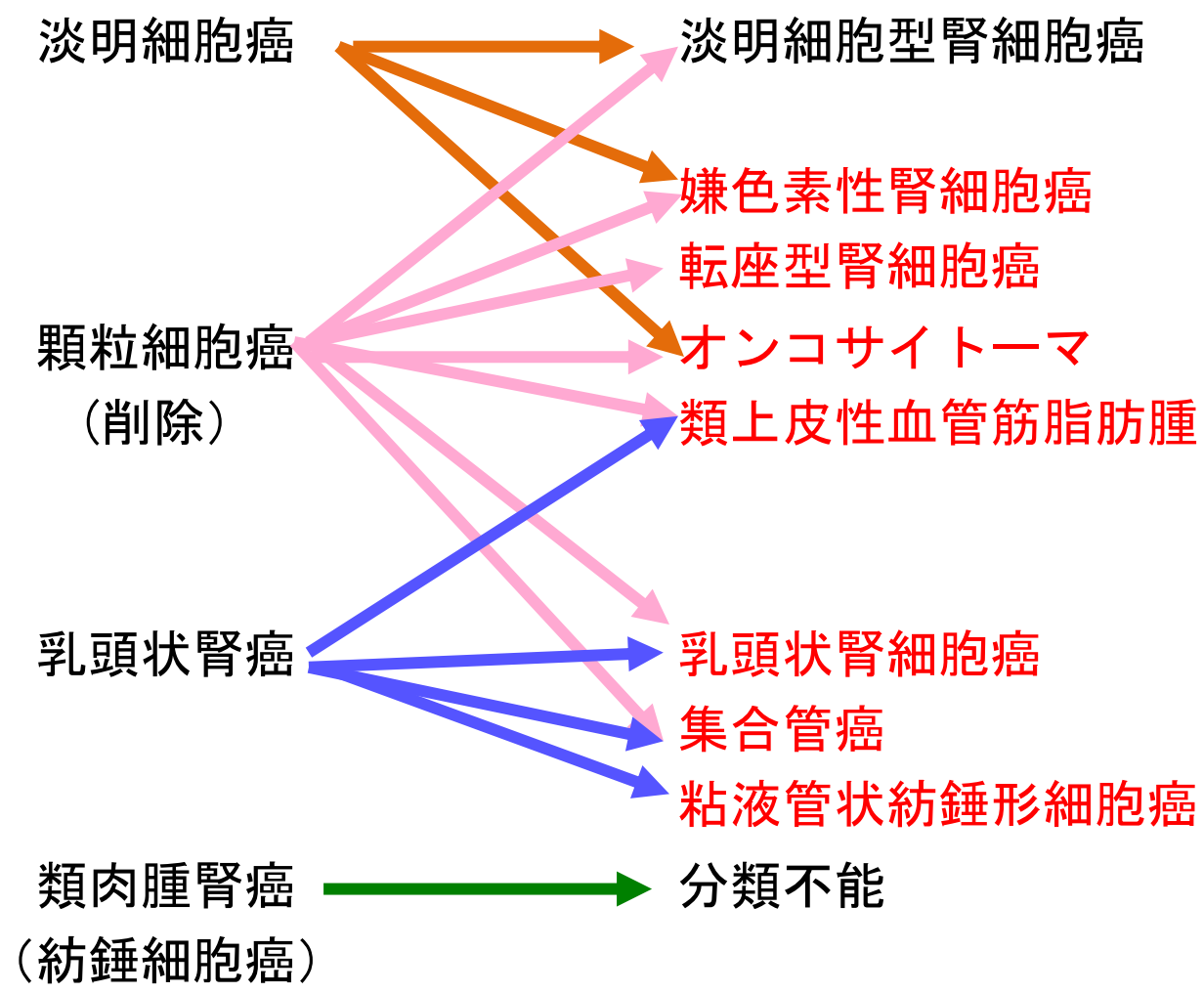
腎腫瘍の病理
最近のトピックス

長　嶋　洋　治
(東京女子医科大学病理診断科)
nagashima.yoji@twmu.ac.jp

2018年2月25日
第34回熊本県臨床細胞学会学術集会
（国立病院機構　熊本医療センター）

腎細胞癌分類の変遷


1985年以前
2004年WHO分類
淡明細胞癌
顆粒細胞癌
（削除）
乳頭状腎癌
類肉腫腎癌
（紡錘細胞癌）
淡明細胞型腎細胞癌
嫌色素性腎細胞癌
転座型腎細胞癌
オンコサイトーマ
類上皮性血管筋脂肪腫
乳頭状腎細胞癌
集合管癌
粘液管状紡錘形細胞癌
分類不能

腎癌取扱い規約(2011)分類
＝WHO分類2004

淡明細胞型腎細胞癌
多房嚢胞性腎細胞癌
乳頭状腎細胞癌
嫌色素性腎細胞癌
集合管癌(Bellini管癌)
腎髄質癌
Xp11.2転座型腎細胞癌
神経芽腫随伴腎細胞癌
粘液管状紡錘細胞癌

腎細胞癌、分類不能型
乳頭状腺腫
オンコサイトーマ

付記事項

透析関連腎腫瘍
後腎性腺腫
紡錘細胞型腎細胞癌

（新しく分類項目に加えられた組織型）

顆粒細胞癌は削除

WHO2016　主な変更点

- 多房嚢胞性腎細胞癌 →multilocular cystic neoplasm of low malignant potential
- Xp11.2, 6p21転座型→MiTファミリー転座型
- 透析に特徴的な組織型：後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌、淡明細胞乳頭状腎細胞癌
- 新規組織型
- ISUP/WHO核異型度分類が追加（淡明細胞型と乳頭型に限定）

WHO (2016) histologic classification of kidney tumors

Clear cell RCC

Multilocular cystic neoplasm of low malignant potential

Papillary RCC

Hereditary leiomyomatosis and RCC-associated RCC (HLRCC)

Chromophobe RCC

(hybrid oncocytic/chromophobe tumor)

Collecting ducts carcinoma

Renal medullary carcinoma

MiT family translocation RCC

Xp11.2 translocation RCC (*TFE3*)

6p21 translocation RCC (*TFEB*)

Succinate dehydrogenase-deficient RCC

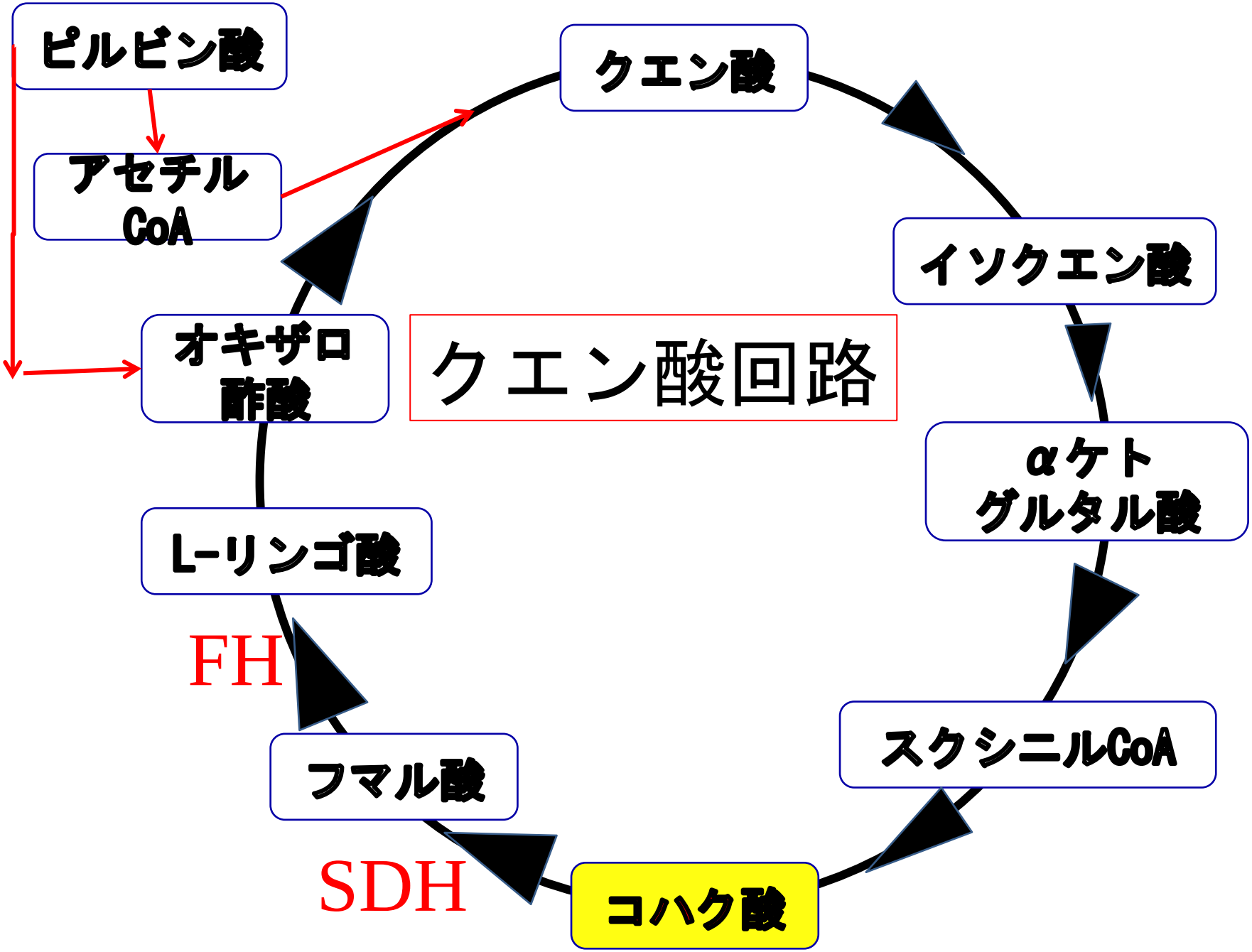
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma

Tubulocystic RCC

ACD-associated RCC

Clear cell papillary RCC

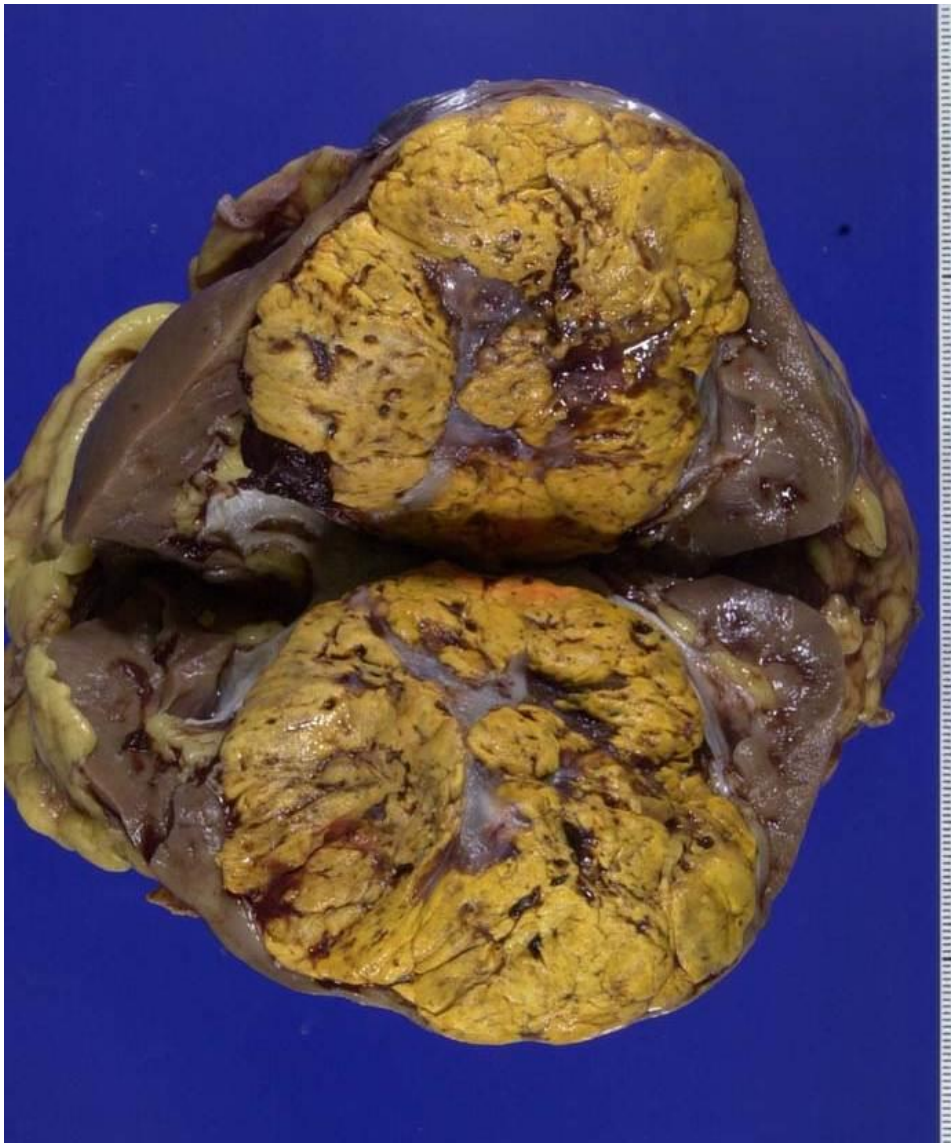
RCC, unclassified

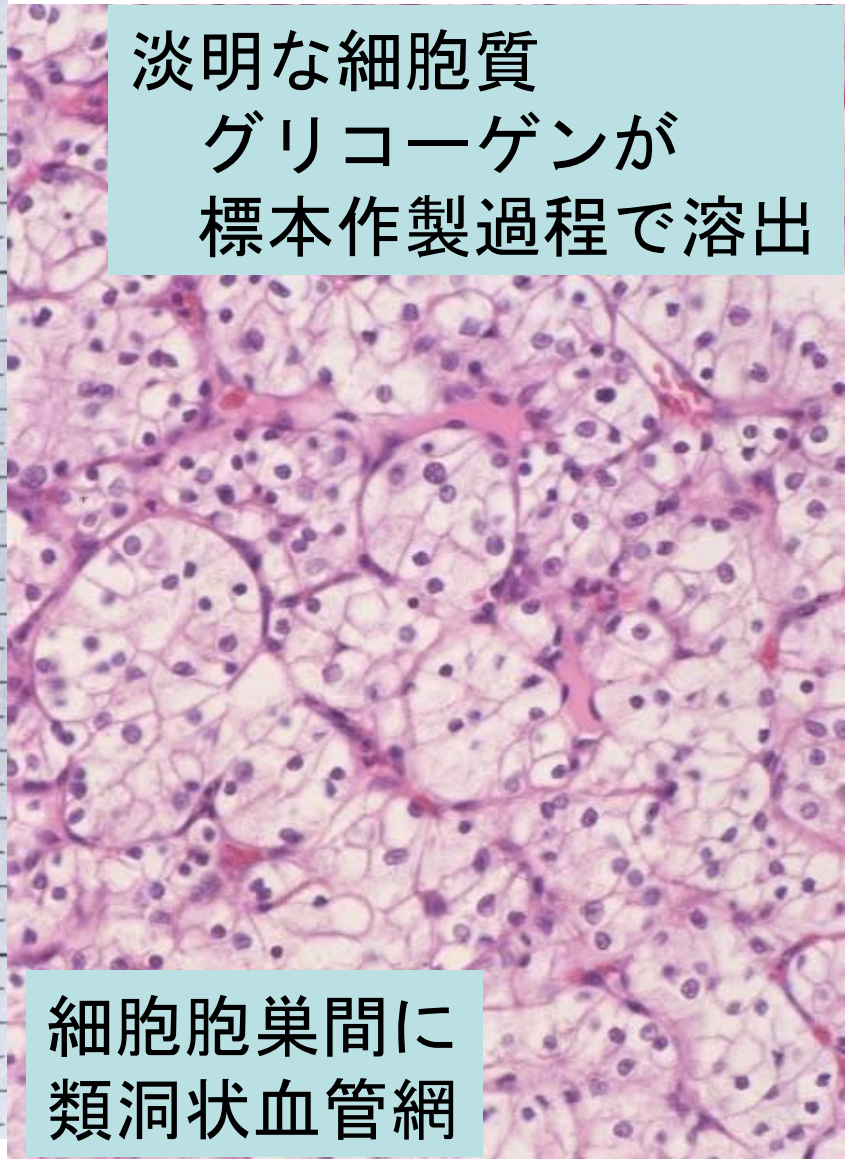

ピルビン酸
アセチルCoA
クエン酸
イソクエン酸
αケトグルタル酸
スクシニルCoA
コハク酸
フマル酸
L-リンゴ酸
オキザロ酢酸
クエン酸回路
FH
SDH

腎腫瘍診断のポイント

- 腎腫瘍イコール腎細胞癌ではない。腫瘍という言葉に騙されない（腫瘤と腫瘍は違う）
- 臨床情報に注意（年齢、家族歴、画像など）
- とはいえ大部分は淡明細胞型腎細胞癌（正確に診断または除外、予後因子を丁寧にひろう）
- パターンに分けて鑑別；淡明細胞質、好酸性細胞質、乳頭状構築、浸潤性増殖、類上皮性構築、嚢胞状構築
- 他臓器腫瘍を見る目が（骨軟部腫瘍など）必要
- 非腫瘍性部分(背景腎組織）にも注意

腎細胞癌（淡明細胞型腎細胞癌）

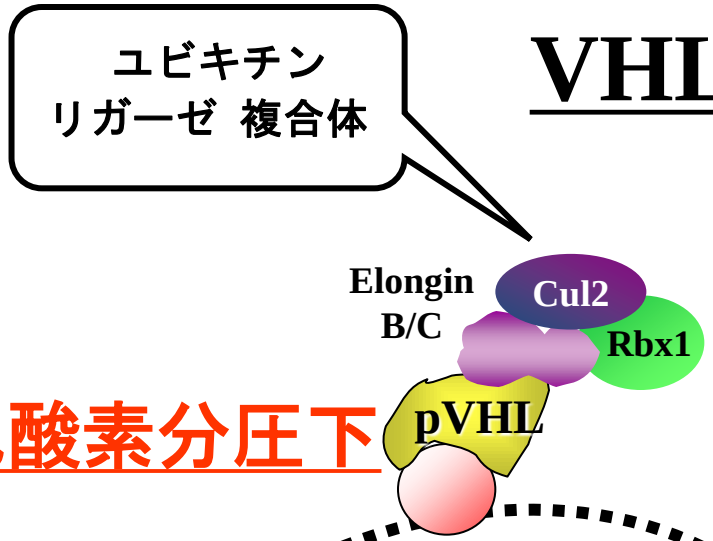




目で見てわかる！！
特徴的な色調の腫瘍

腫瘍	色
脂肪腫	脂肪組織だから黄色
血管腫	血液を含むので赤色
肝細胞癌	胆汁産生能があるので、黄色、固定後は緑色背景に肝硬変
メラノーマ	黒色
副腎皮質腺腫	ステロイドの原料のコレステロールを含むので黄色
淡明細胞型腎細胞癌	黄色
褐色細胞腫	クロム親和性腫瘍細胞からなるため、クロムを含む固定液に浸漬すると褐色になる。

VHL蛋白（pVHL）の機能



低酸素分圧下

転写因子HIF 1α/ 2α

↓

低酸素誘導遺伝子の転写

- VEGF, PDGFβ, EPO
- GLUT-1
- Carbonic anhydrases (CA9, 12)

血管新生、糖代謝、 増殖？・・・

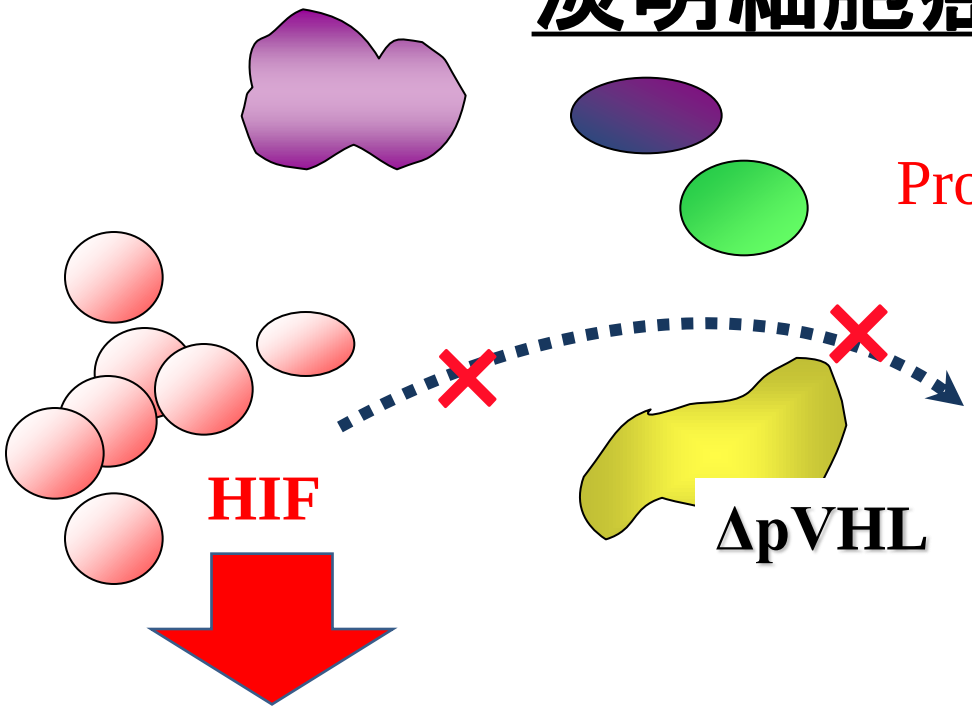
正常酸素分圧下

HIFを Ubiquitin 化
Proteasome を介して分解

VHL蛋白は他蛋白とユビキチンリガーゼ複合体を形成
正常酸素分圧時に低酸素反応誘導のための
転写因子HIFを分解

(Maxwell et al., Nature, 2001)

淡明細胞癌と*VHL*変異

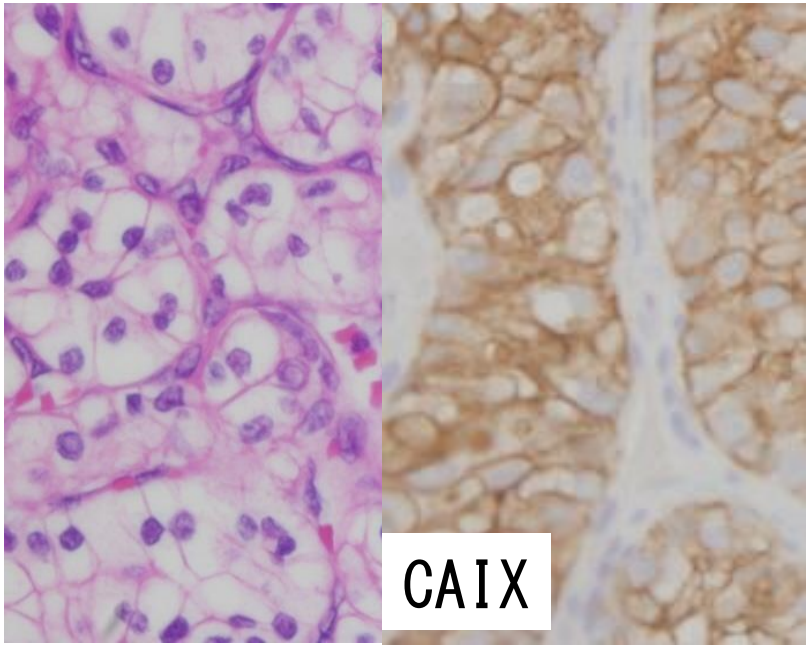


HIFのUbiquitin 化障害
Proteasome での分解が出来ない

低酸素誘導遺伝子転写亢進
→淡明細胞腎癌の形質

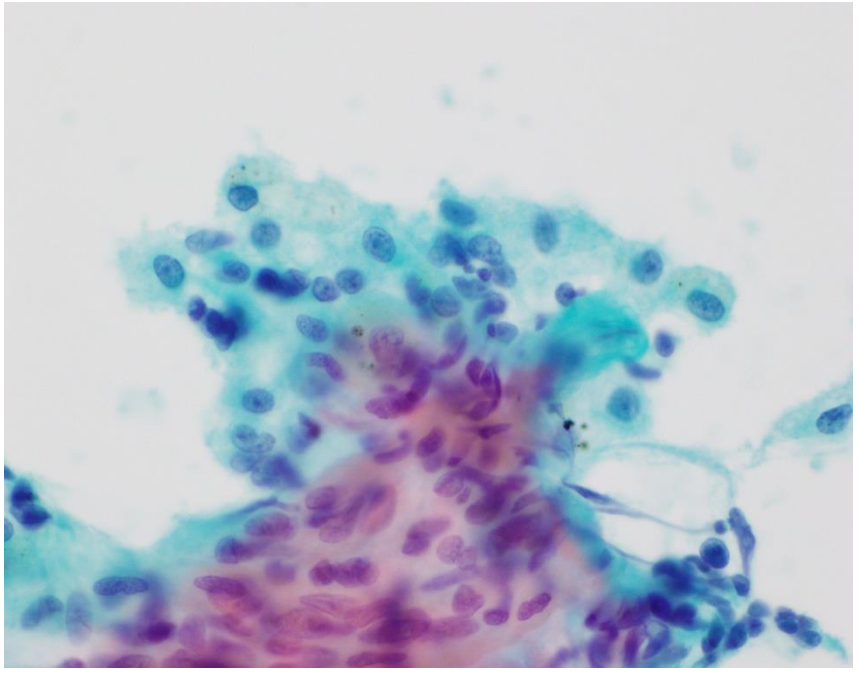
- VEGF→腫瘍血管新生
- GLUT-1→glucose取り込み亢進
  →glycogen豊富な淡明細胞質
- EPO→erythropoietin分泌→多血症
- Carbonic anhydrase IX (CAIX)

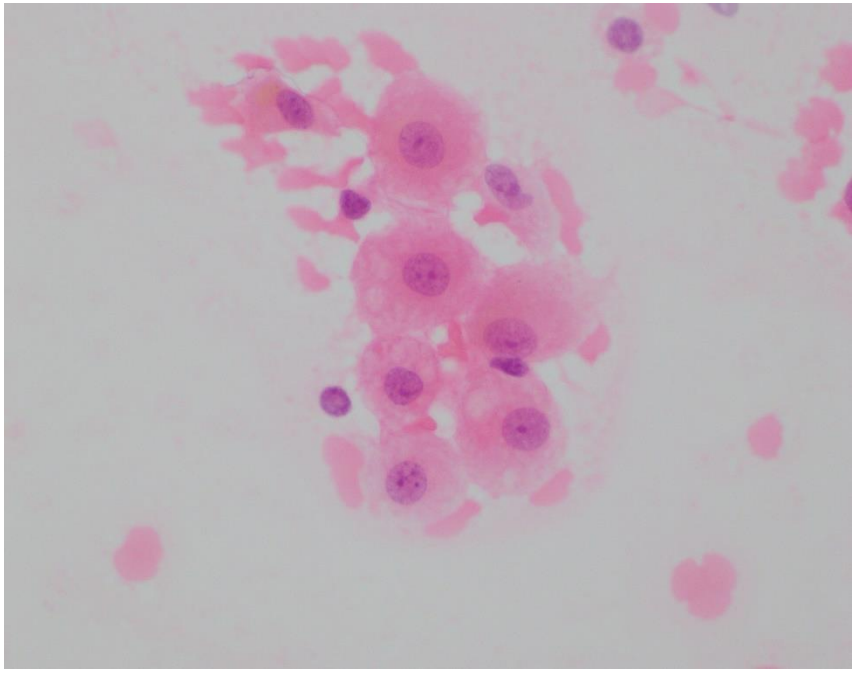
→pHの調節（免疫組織化学的マーカー）

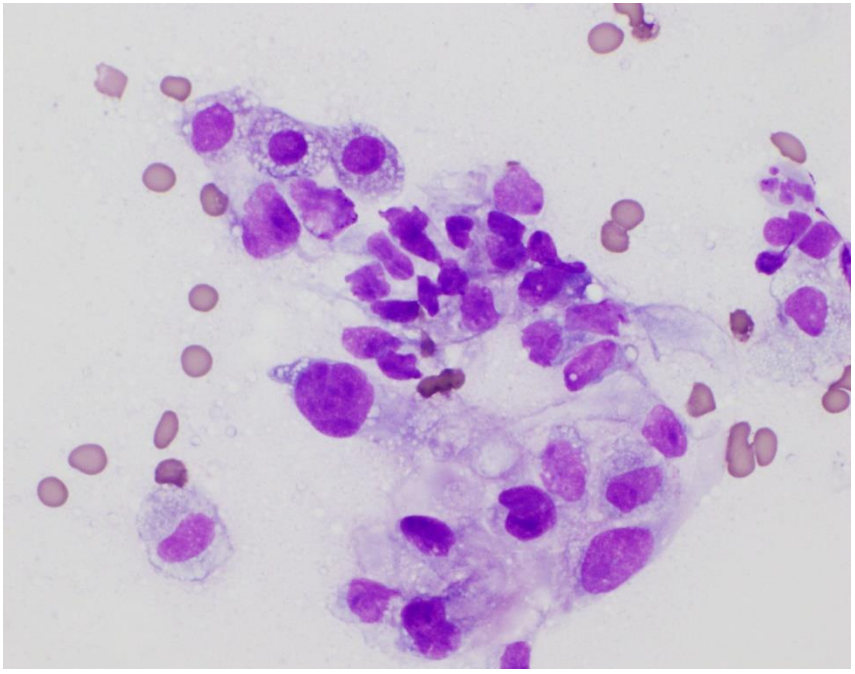


VHLの機能障害で淡明細胞癌の形態が形成される

淡明細胞型腎細胞癌(捺印)

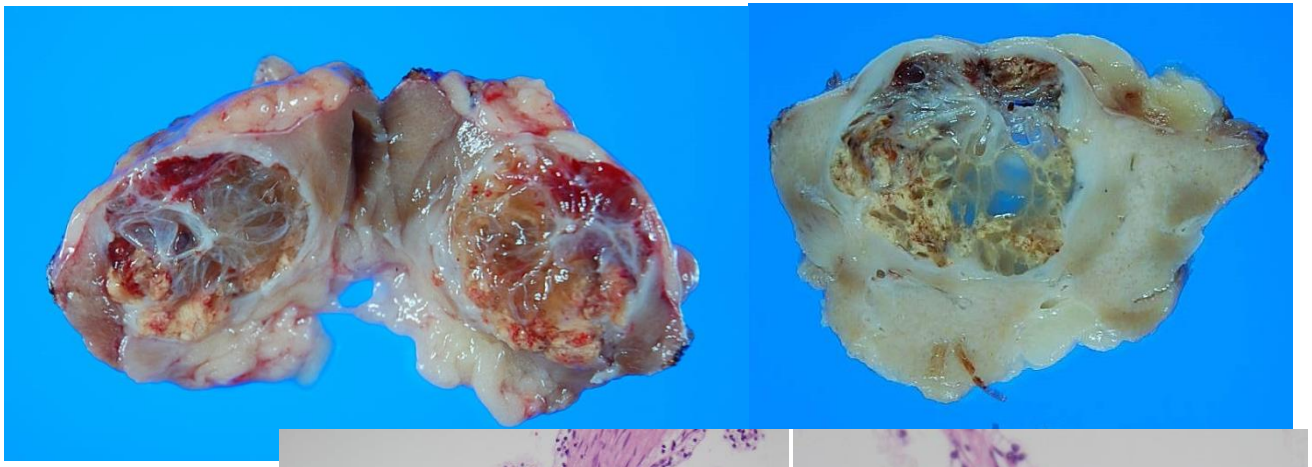






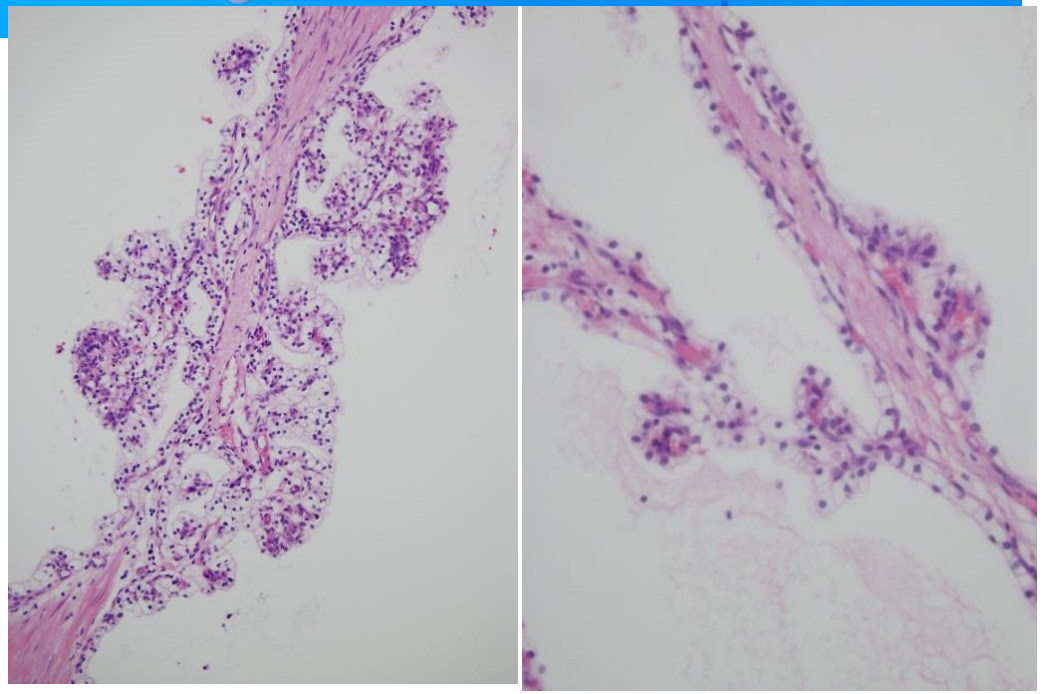
Multilocular cystic neoplasm of low malignant potential





- 薄い嚢胞壁を淡明細胞が裏装
- *VHL*遺伝子変異あり
- 透析と関係なし
- 予後はきわめて良好

(Kuroda, Nagashima et al.,
Histol Histopathol, 2012)



PQ1　MiTファミリー転座型腎細胞癌はどう見つけるの？

microphthalmia transcription factor/ transcription factor enhancer (MiTF/TFE) family遺伝子の転座を伴う腎細胞癌

Xp11.2/*TFE3*転座型腎細胞癌

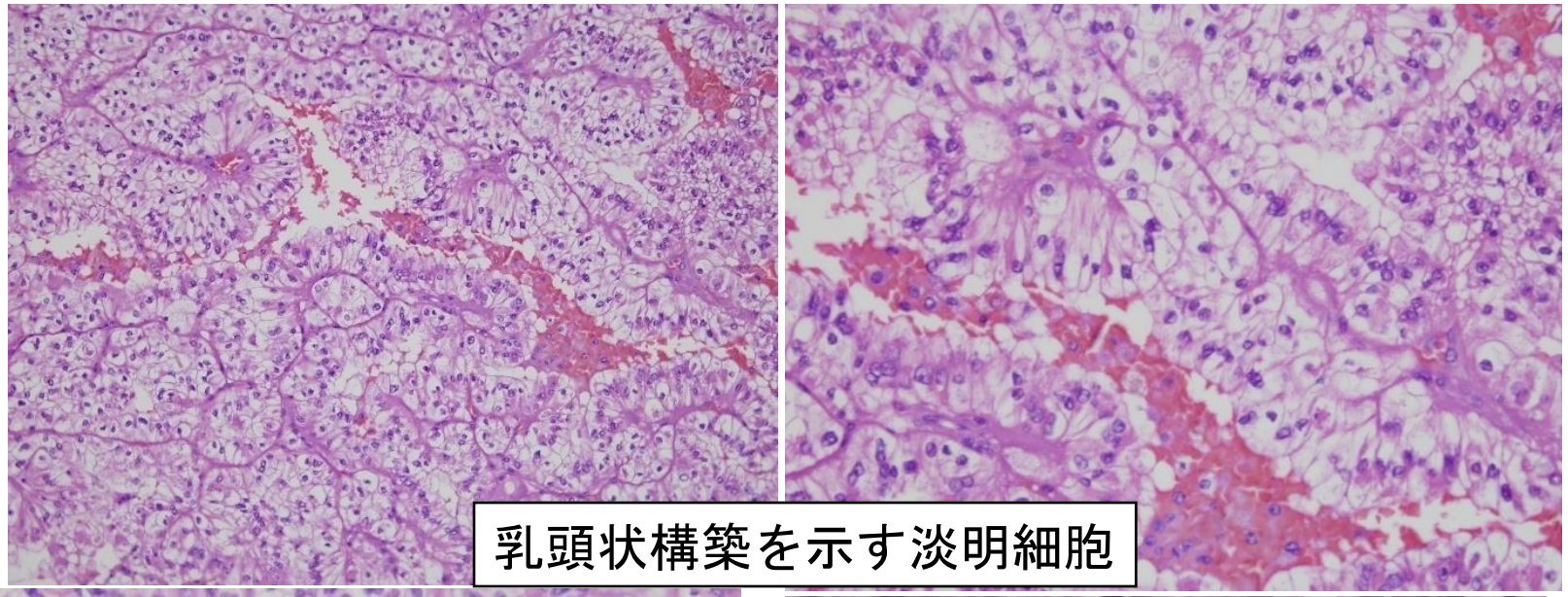
6p21/*TFEB*転座型腎細胞癌

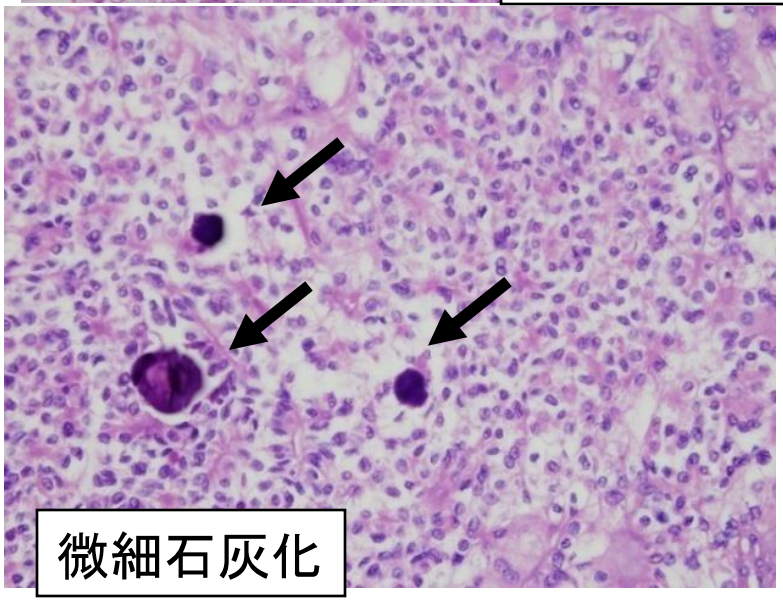
MiT/TFE family: *MiTF, TFE3, TFEB, TFEC*

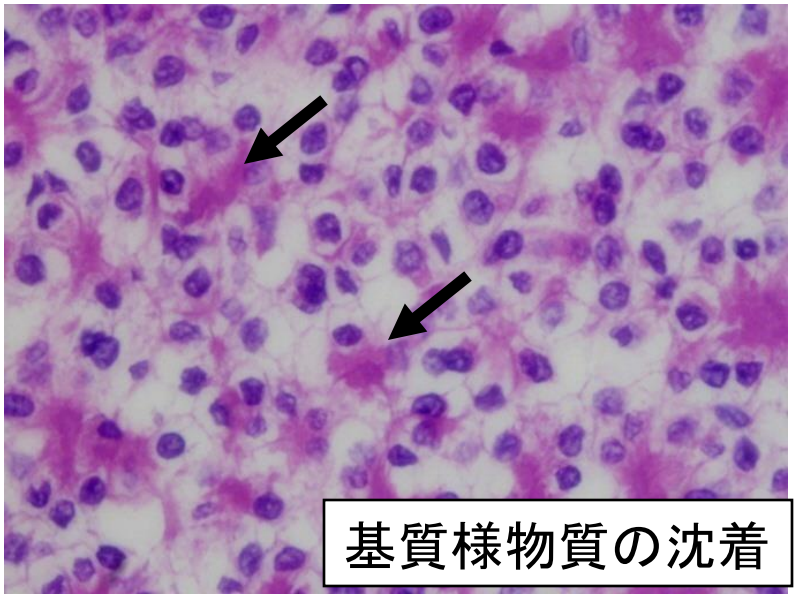
PQ1 転座型腎細胞癌の見つけ方

- 小児、若年症例ではまず疑います。
- 放射線画像的にhypovascularだったり石灰化がある症例には注意します。
- 腫瘍細胞が淡明細胞質を有し、乳頭状、巣状構築を示し、類洞状血管を欠く場合はTFE3染色してみましょう。
- 腫瘍細胞が大小あって、糸球体状構築を示す部分がある時はTFEB染色してみましょう。
- 症例実数は成人の方が、小児、若年者より多いことを忘れないでください。

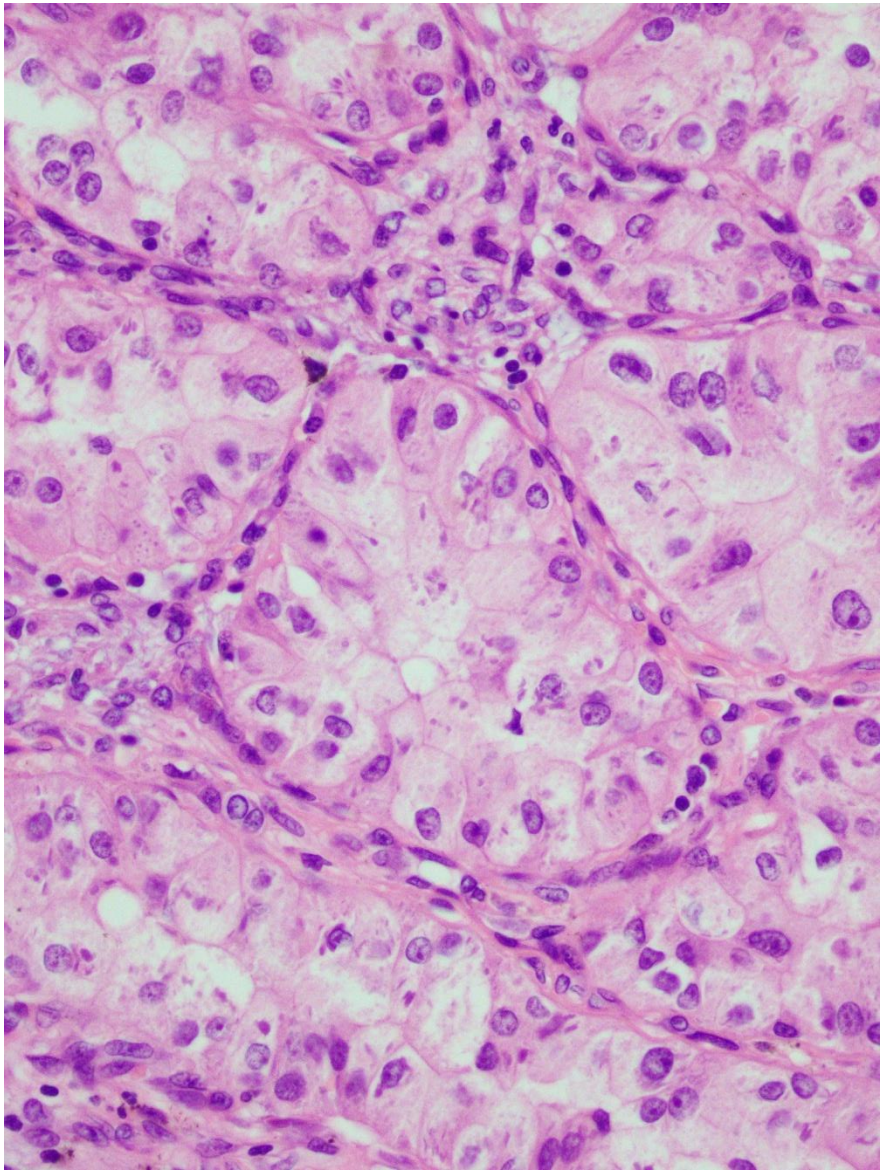
Xp11.2転座型腎細胞癌



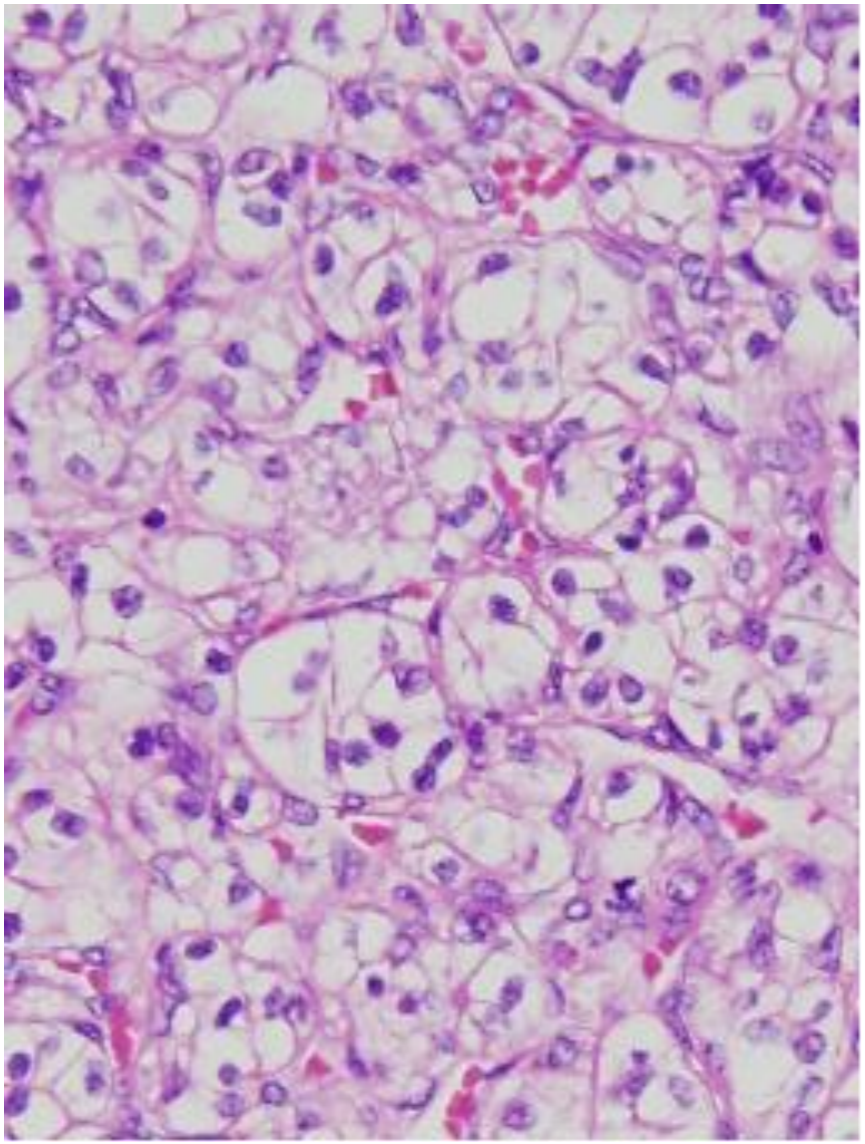




Xp11.2/*TFE3*転座型腎細胞癌



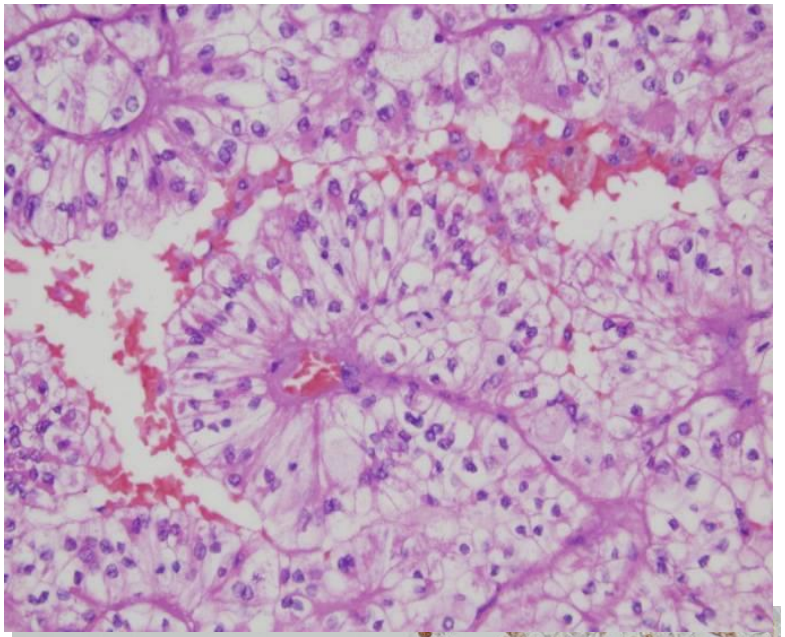
淡明細胞型腎細胞癌

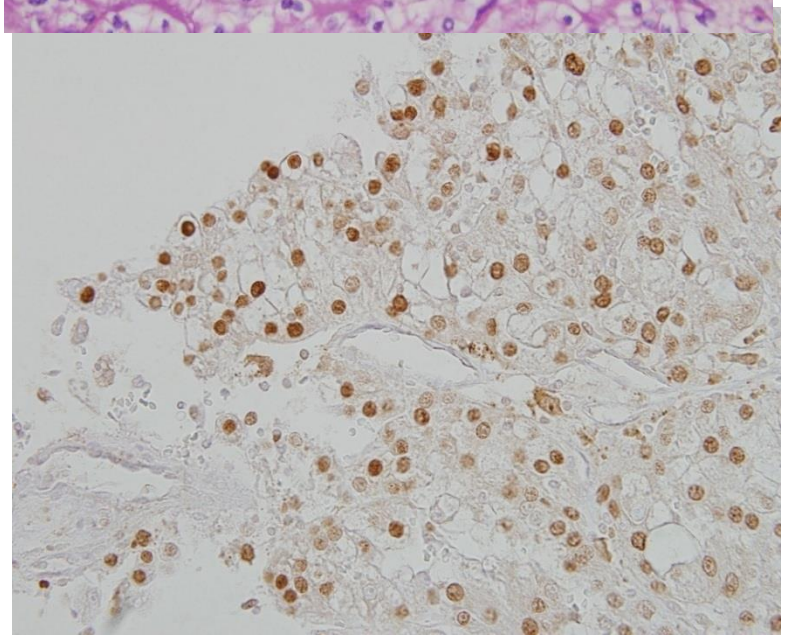


*TFE3*遺伝子の関係した転座

転座/逆位	形成されるキメラ遺伝子
t(X;17)(p11.2;q21.2)	*PRCC-TFE3*
t(X;1)(p11.2;p34)	*PSF-TFE3*
t(X;17)(p11.2;q25.3)	*ASPL/RCC17-TFE3*
inv(X)(p11.2;q12)	*NoNo-TFE3*
t(X;17)(p11.2;q23)	*CLTC-TFE3*

TFE3の免疫組織化学染色





Alveolar soft part sarcomaとXp11.2転座型腎癌はTFE3陽性

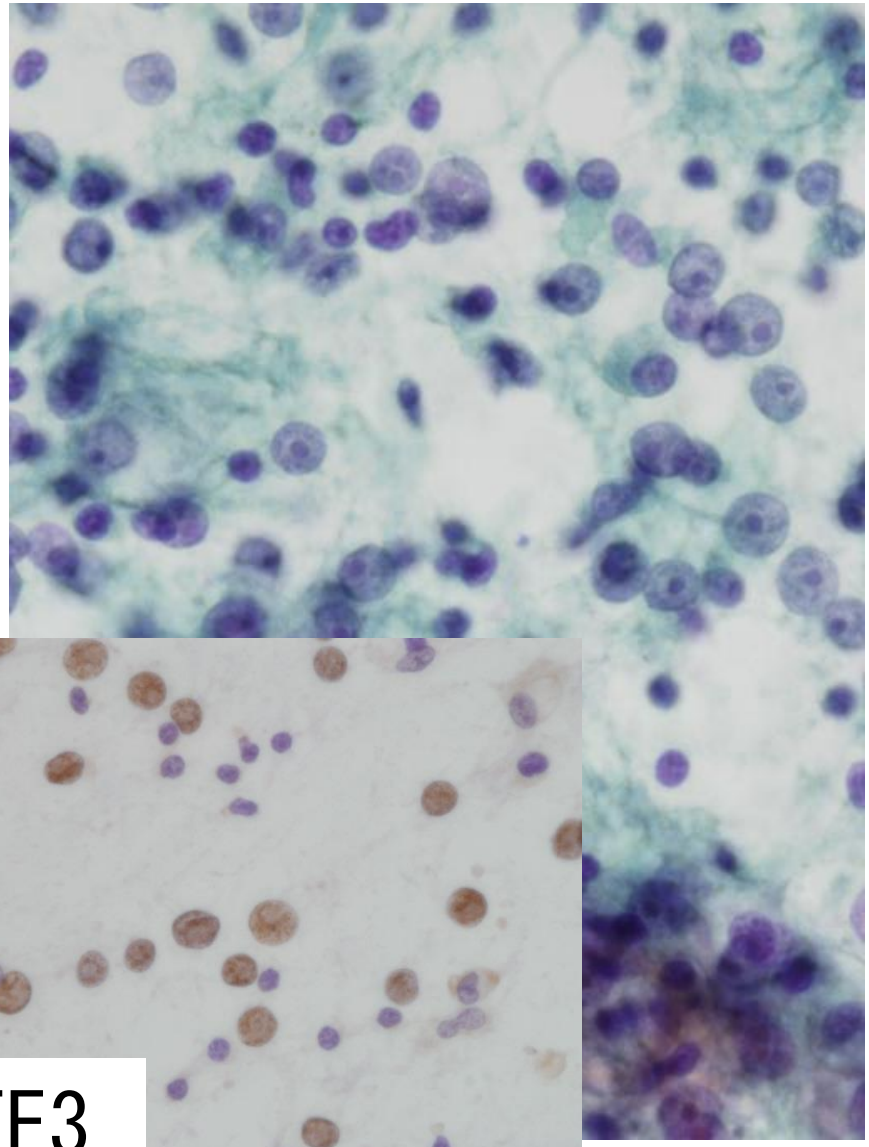
TFE3蛋白はMiT ファミリー転写因子：核に局在

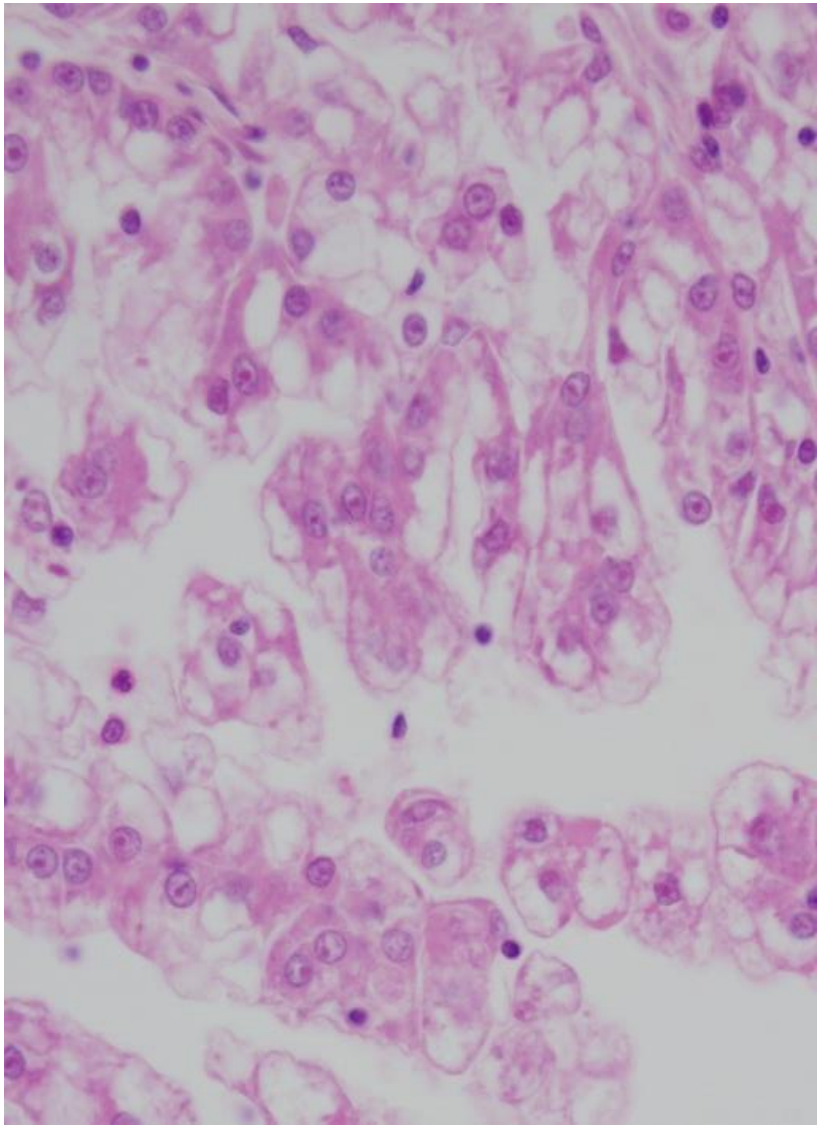
転座症例で核に陽性
（感度97.5%、特異度99.6%）
（ASPSを陽性対照に使用）

Cathepsin Kも陽性マーカー

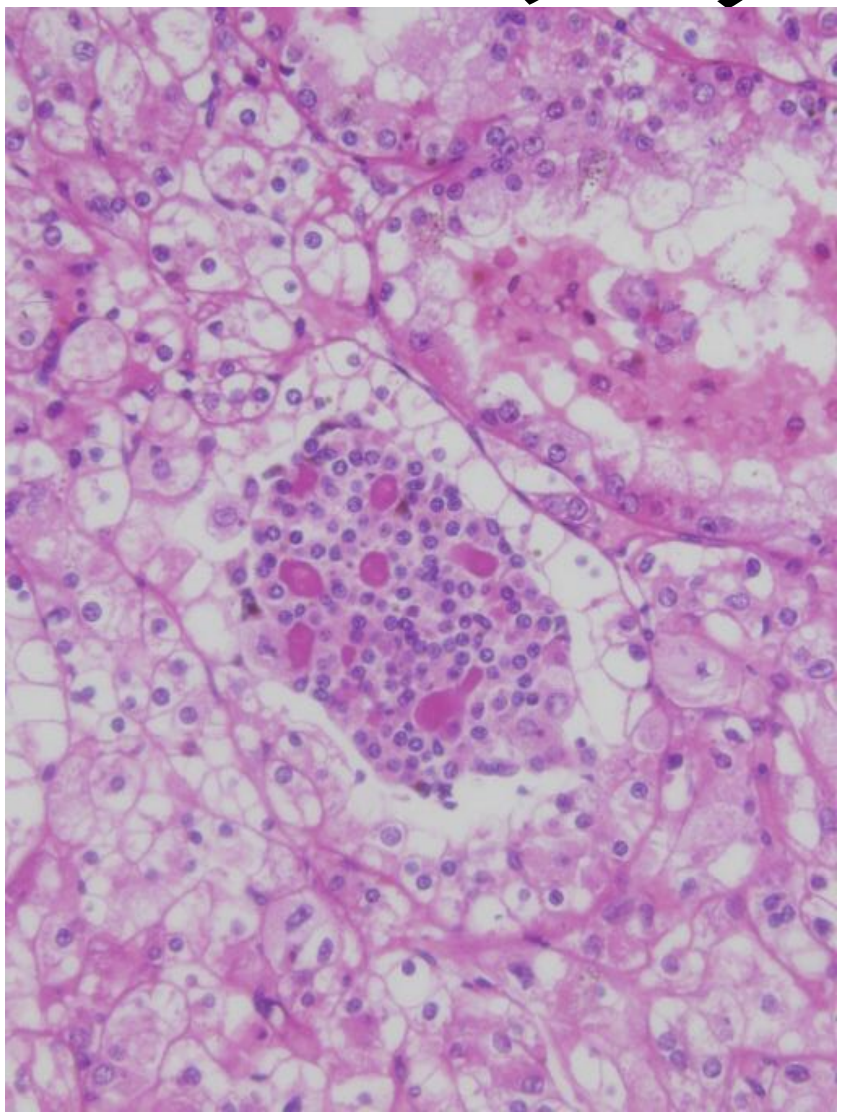
Kuroda, Nagashima et al. Histol Histopathol, 2012

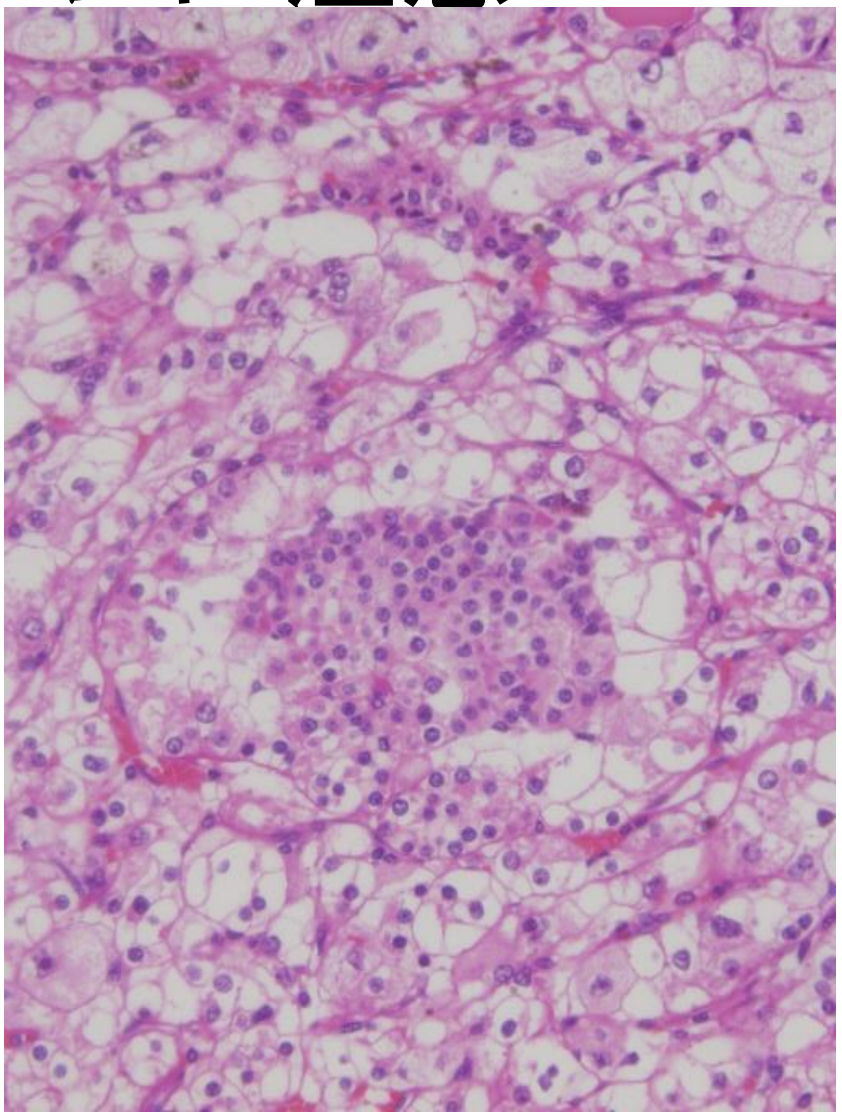
Xp11.2転座型腎細胞癌



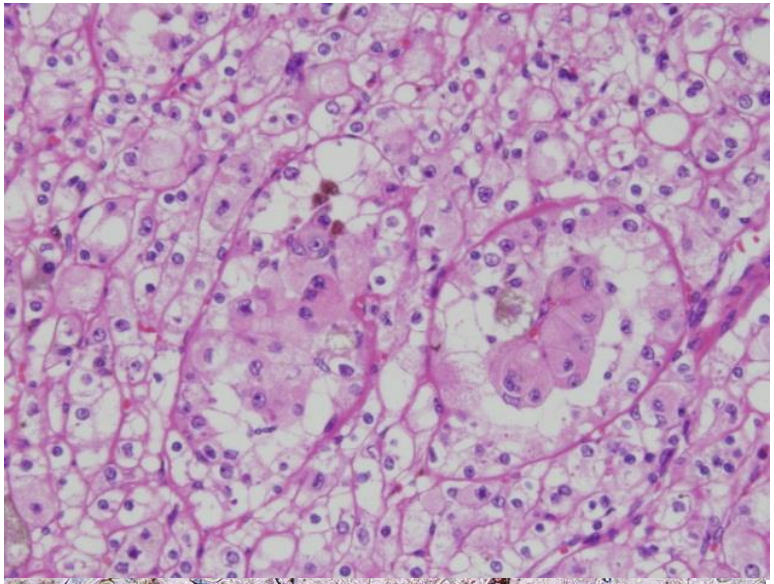


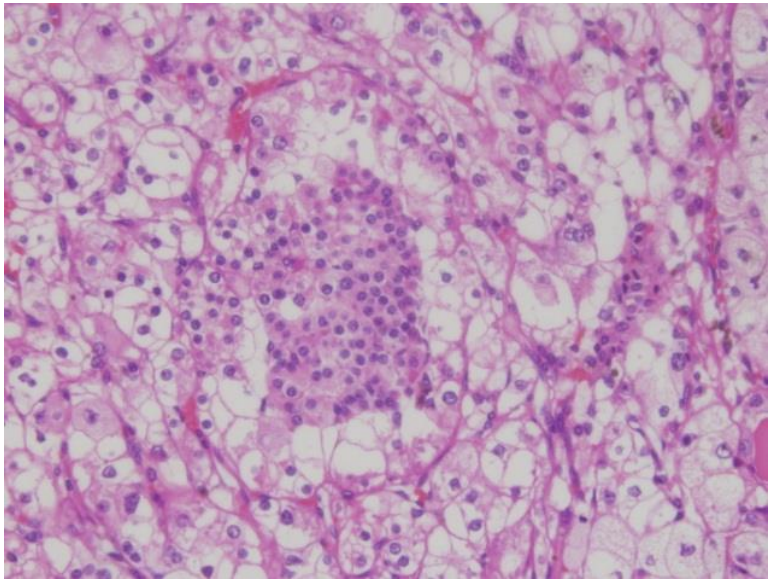
6p21/*TFEB*転座型腎細胞癌
このパターーンに注意

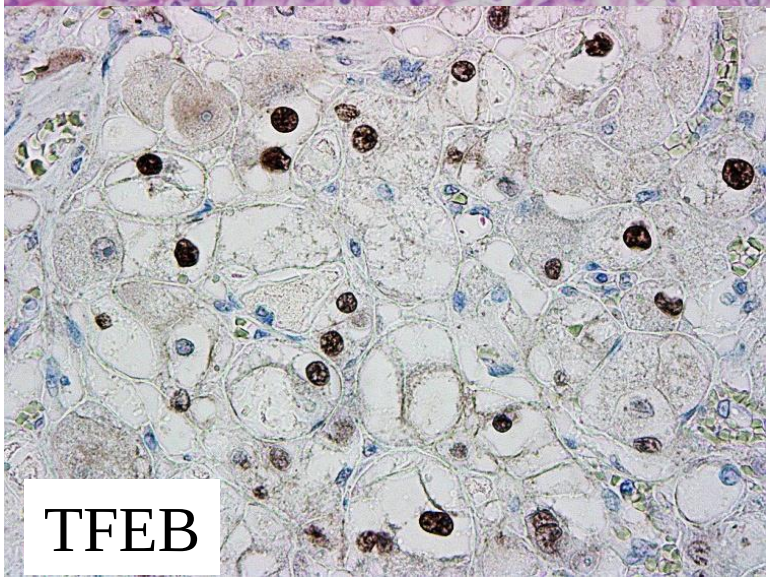




6p21/*TFEB* translocation RCC







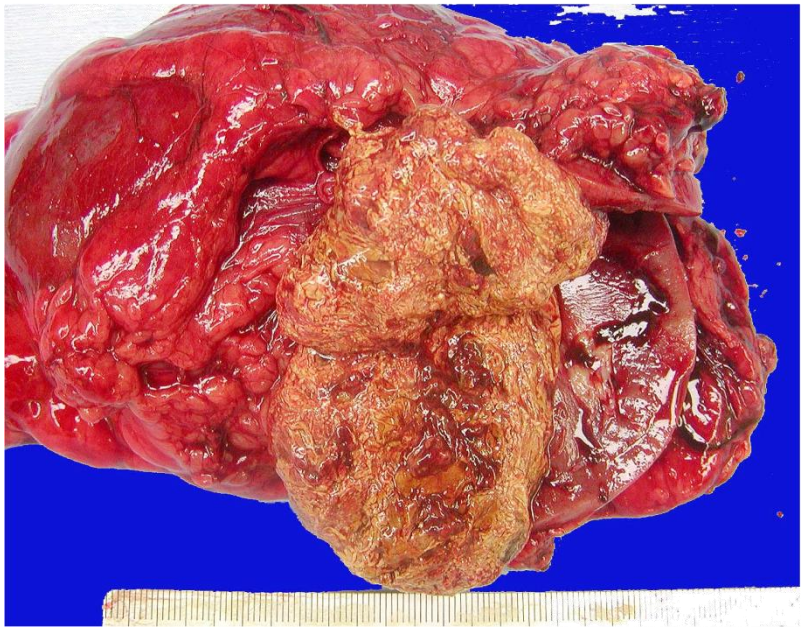
- 6p21/*TFEB*遺伝子の転座を伴う *TFEB-MALAT1* キメラ遺伝子を形成
- 小児、若年成人に多い

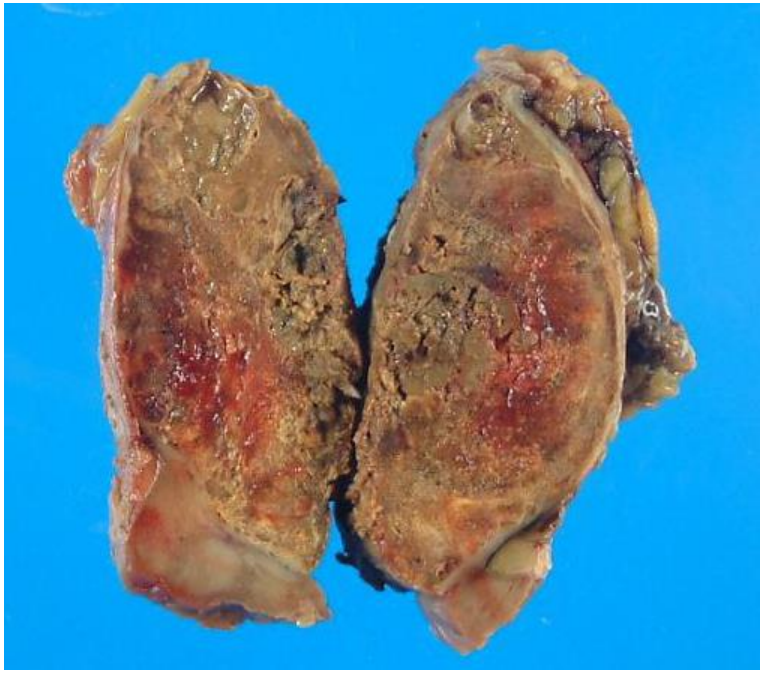
(Ishihara et al. Pathol Int, 2011:
Kuroda, Nagashima et al. Histol Histopathol, 2013
Matsuura, Nagashima et al. Histopathol, 2013)

PQ2 乳頭状腎細胞癌について おしえてください

- 腎細胞癌の10%程度を占める。
- 年齢、性別は淡明細胞癌と同様。
- 肉眼的には境界明瞭、中身は泥状、脆弱、汚穢な印象。
- 組織学的には乳頭状構築、泡沫細胞、出血、コレステリン、ヘモシデリン。
- 異型度によってtype 1, type 2。
- AMACR, CK7(+)。
- 粘液管状紡錘細胞癌、管状嚢胞癌、後天性嚢胞腎随伴癌などと密な関係。

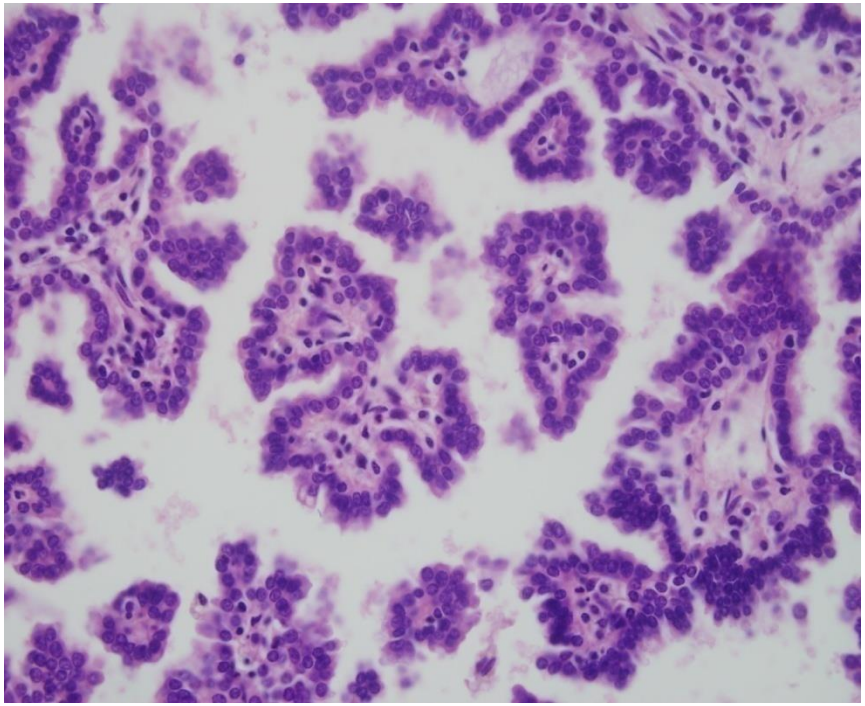
乳頭状腎細胞癌　Papillary RCC

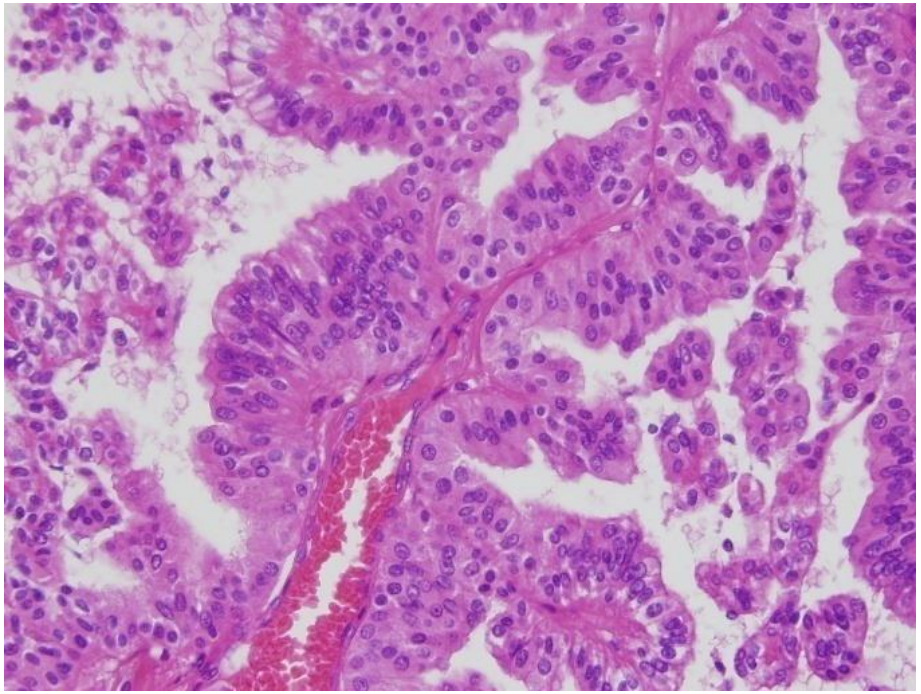




- ✓ 肉眼的には、厚い被膜を有する腫瘍
- ✓ 割面は壊死性、泥状、出血：ヘモシデリン、コレステリンの沈着を反映（汚く毛羽立ったような割面）

乳頭状腎細胞癌





Type 1
- ✓小型単層細胞からなる
- ✓異型性は低い
- ✓予後良好
- ✓家族例では*c-met*機能獲得型変異

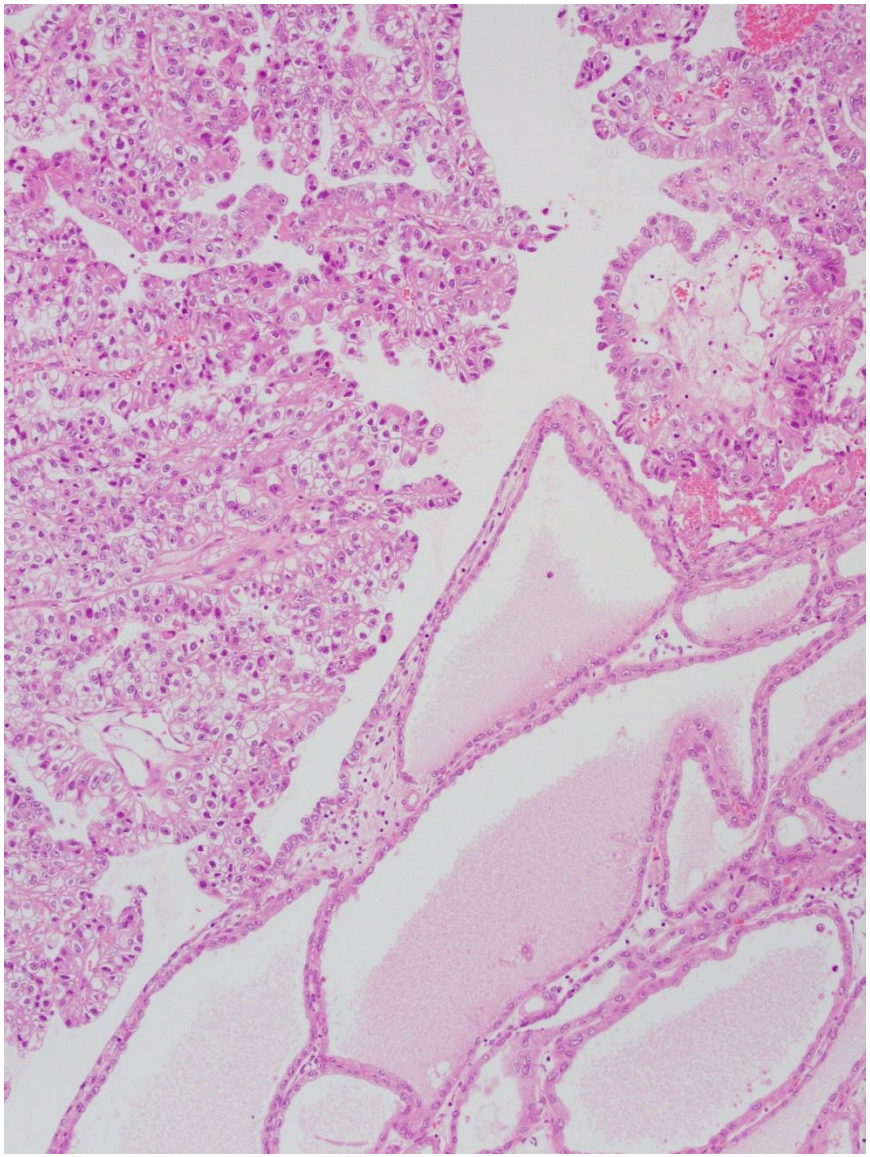
Type 2
- ✓核偽重層を示す比較的大型の
- ✓細胞からなる、異型性高度
- ✓予後不良
- ✓家族例では*Fumarate hydratase*
  遺伝子の機能喪失型変異
  →HLRCC-associated RCCとして独立

HLRCC-associated RCC

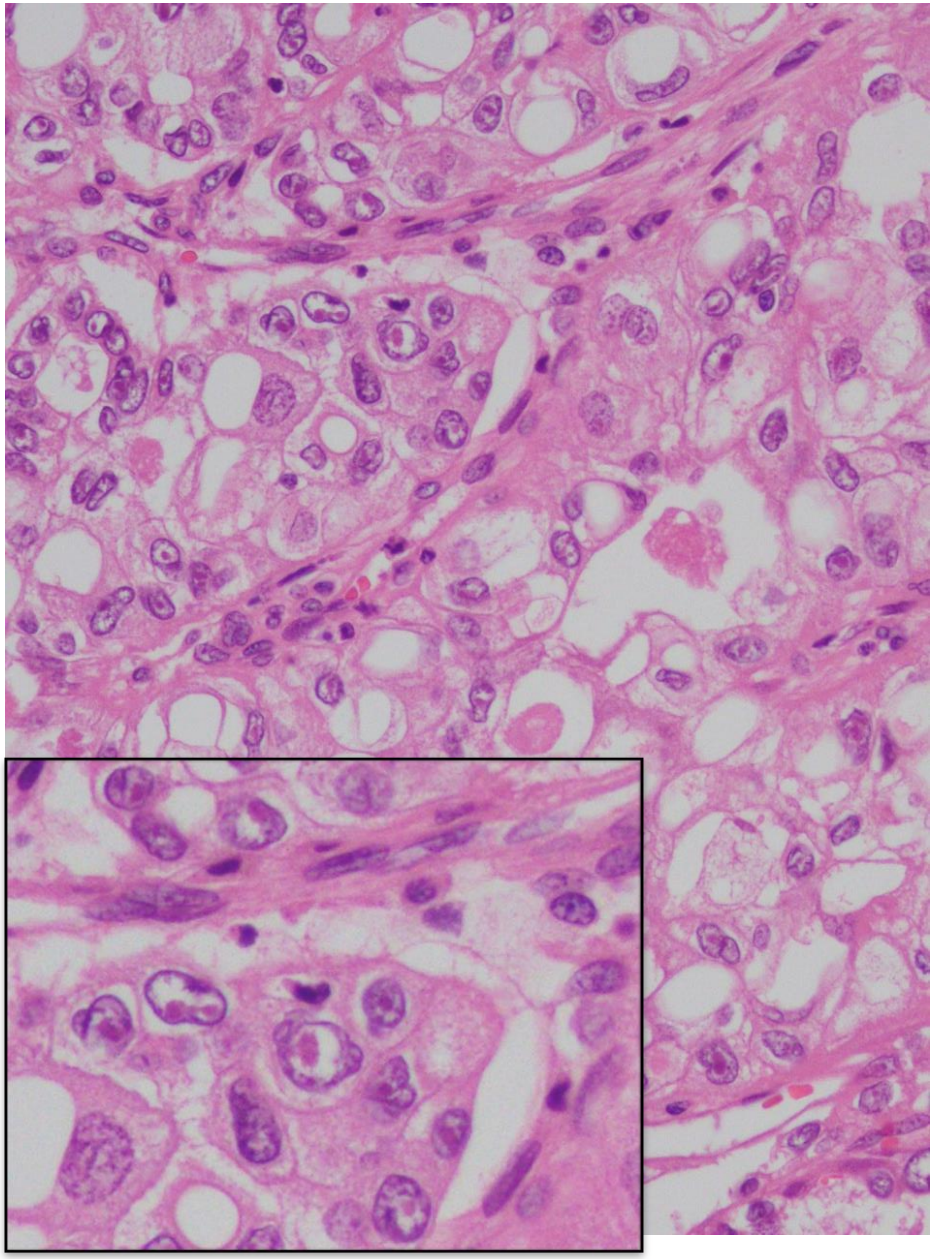
- HLRCC：遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群 (hereditary leiomyomatosis RCC)
- 皮膚および子宮の多発平滑筋腫
- 異型度の高い腎細胞癌（片側、単発性傾向）
- 乳頭状、管状嚢胞状など多彩な組織構築
- 核小体は好酸性、大型、CMV封入体様（haloを伴う）
- 予後不良

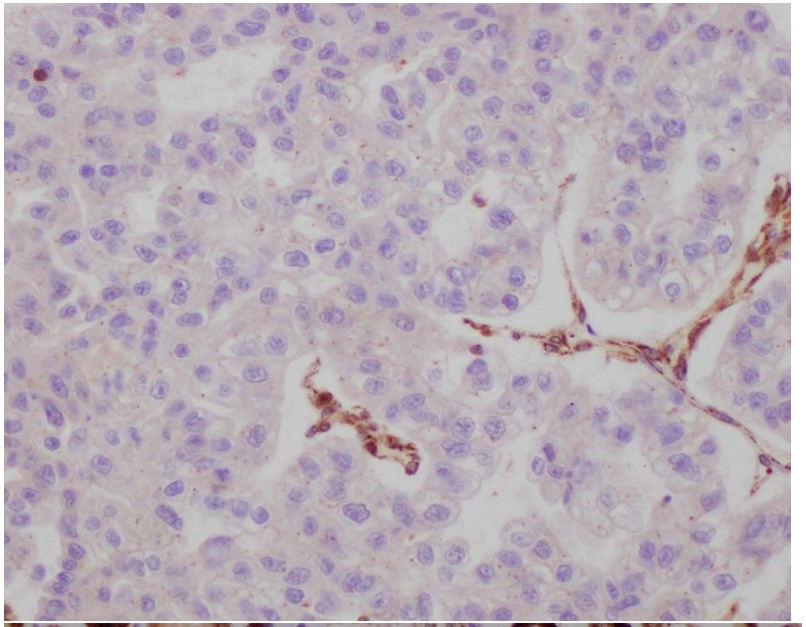
HLRCC-associated RCC

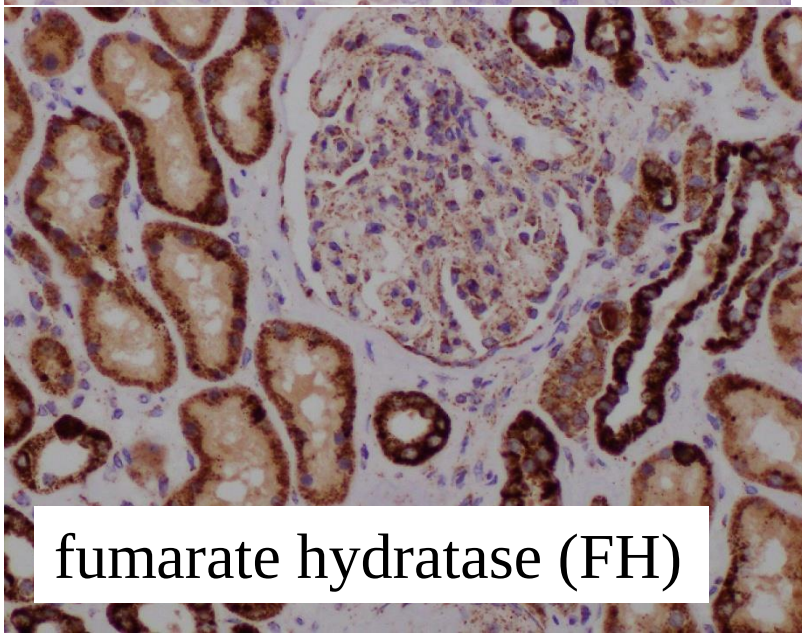
- 家族性2型乳頭状腎細胞癌として認識されてきた。
- *fumarate hydratase* (*FH*) 遺伝子の機能喪失型変異。
- 高度異型性を示す型崩れした乳頭状腫瘍
- 核小体は封入体様で、大型、好酸性。



HLRCC-associated RCC

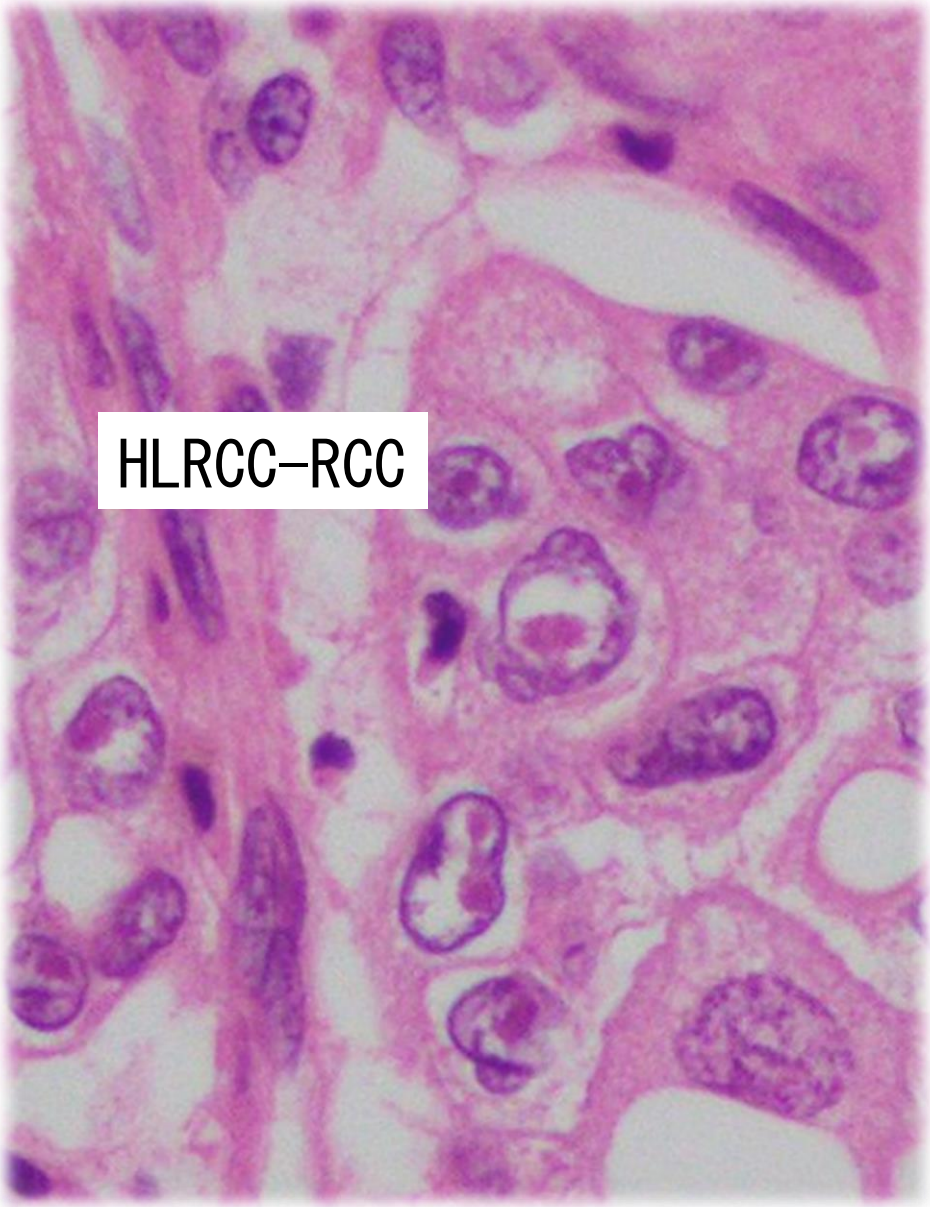


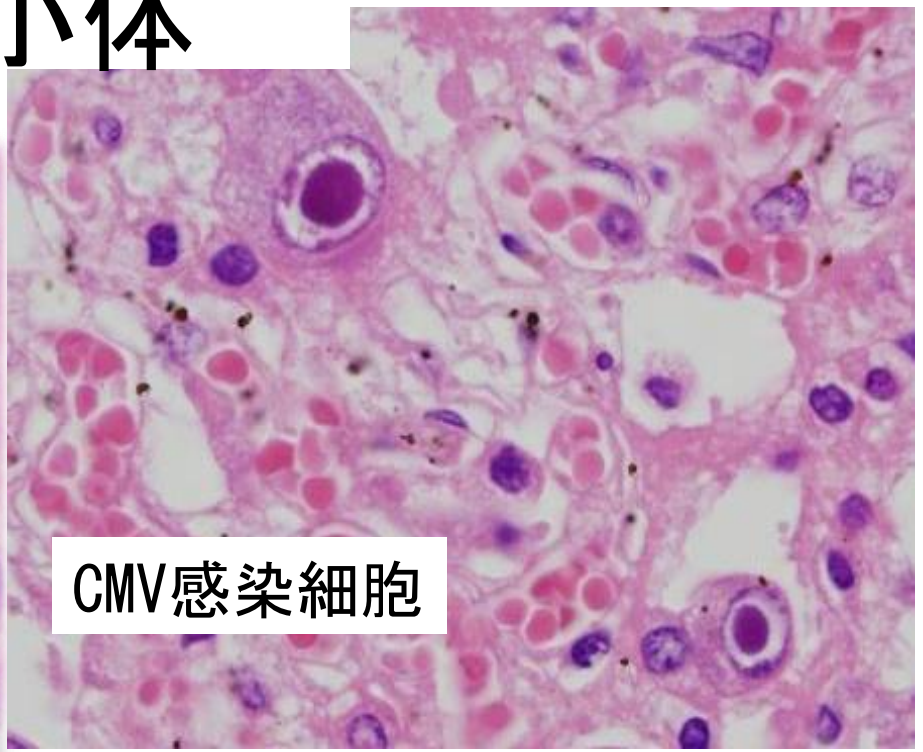


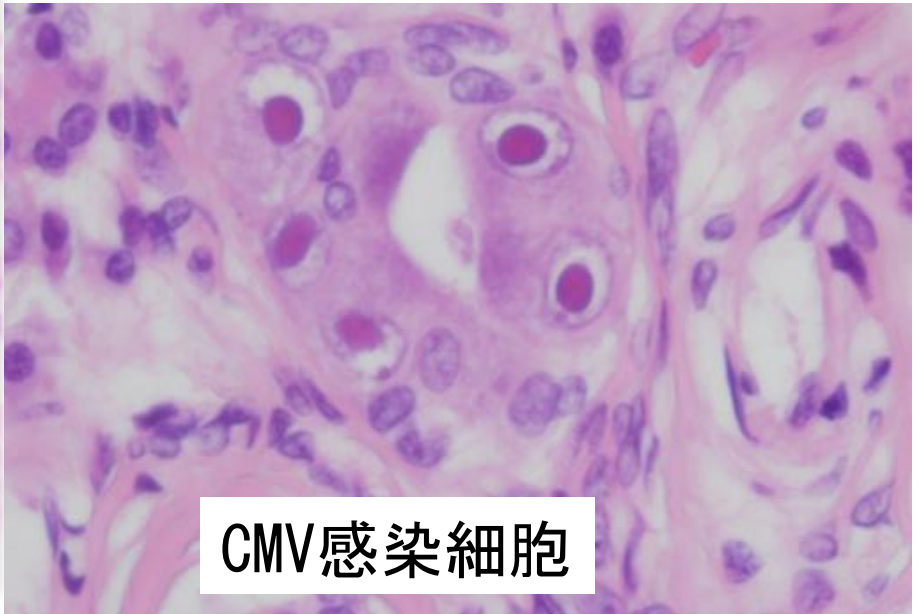


fumarate hydratase (FH)

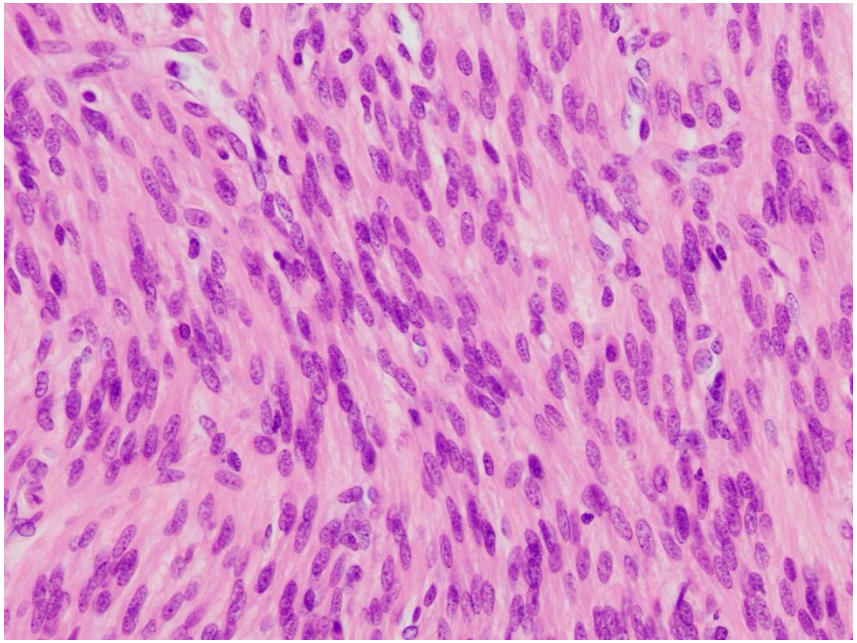
CMV封入体様核小体

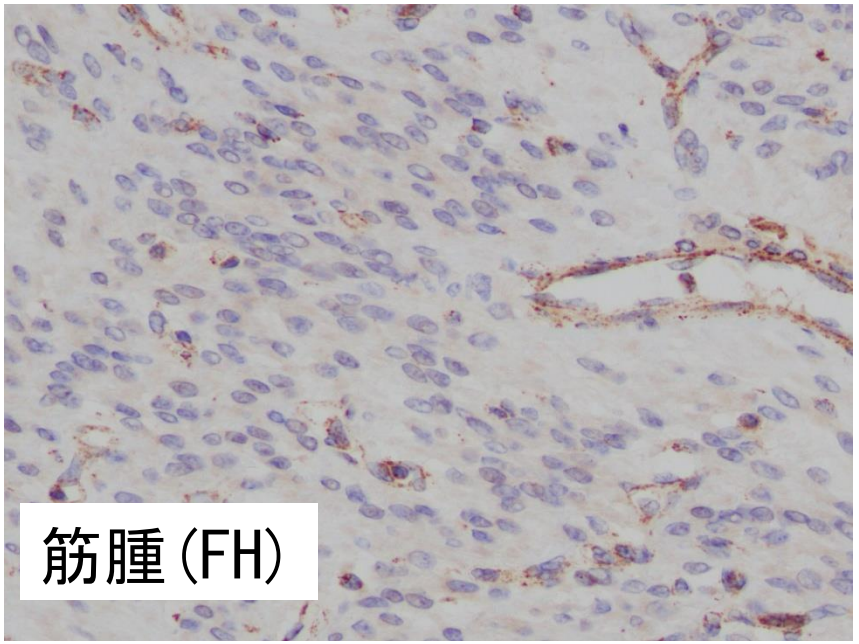


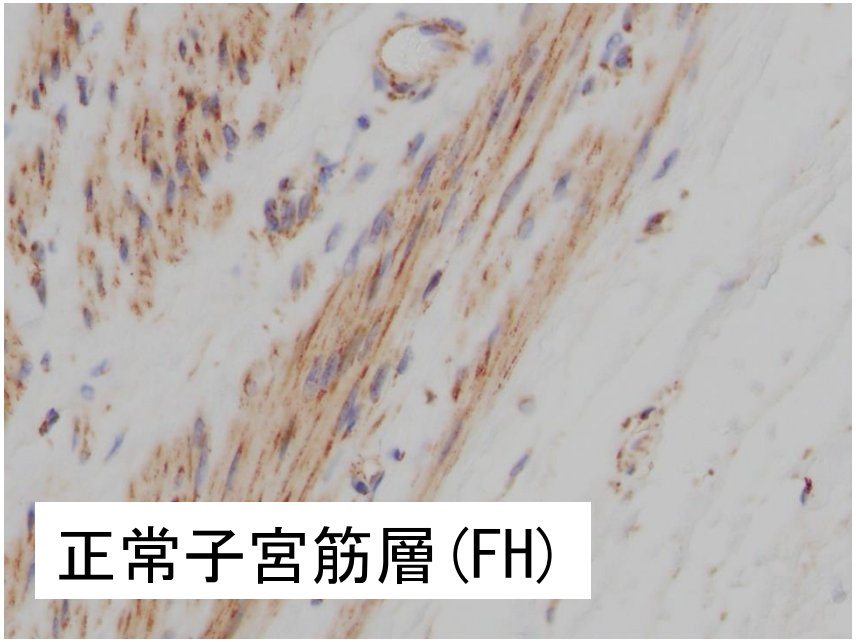




子宮筋腫

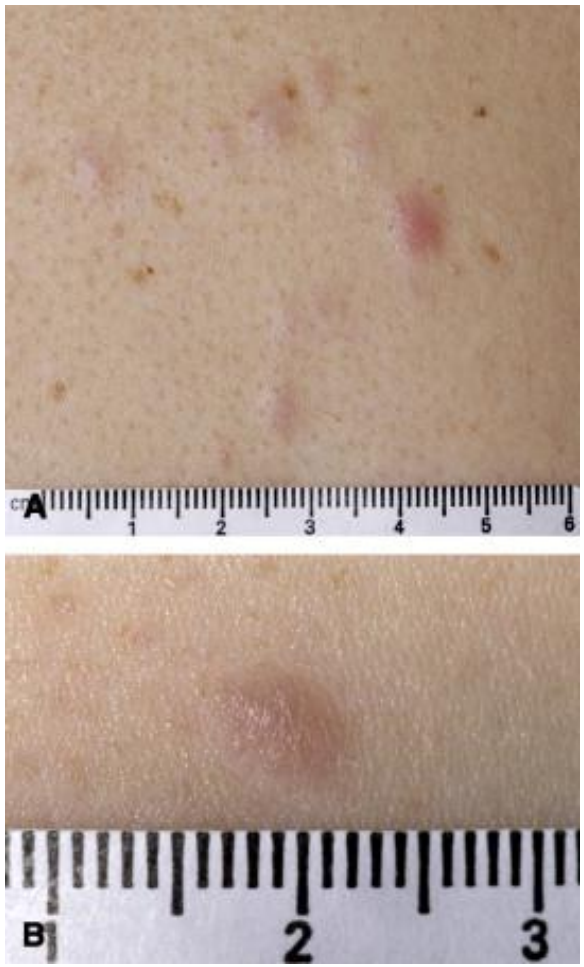


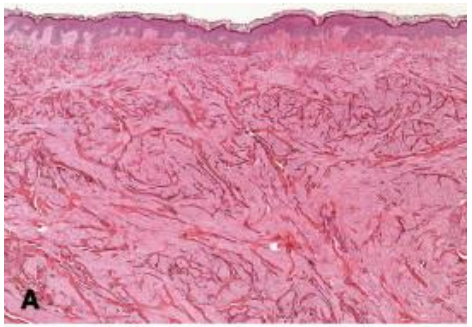


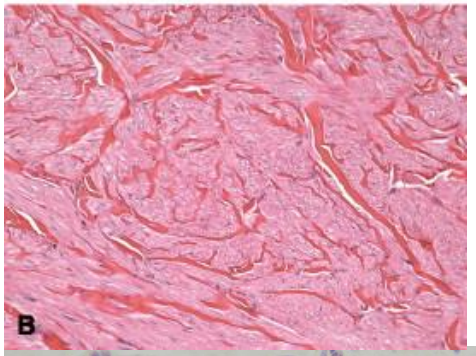


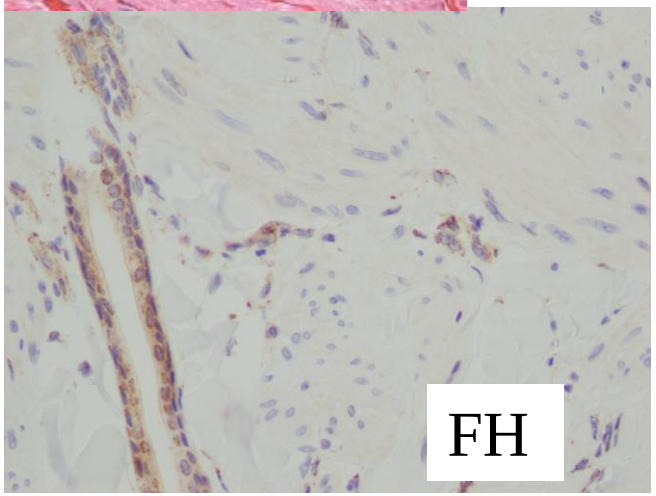
皮膚平滑筋腫

自発痛をきたす皮膚腫瘤





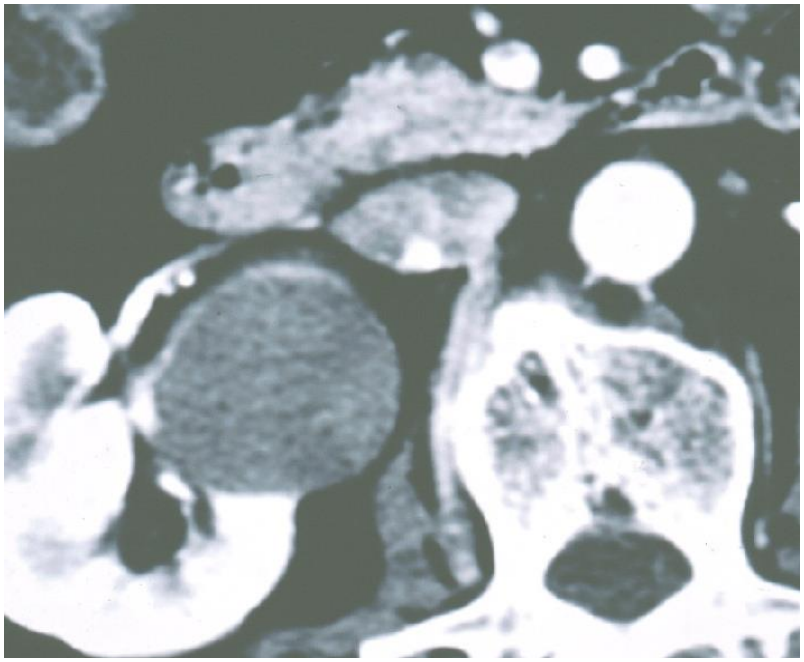


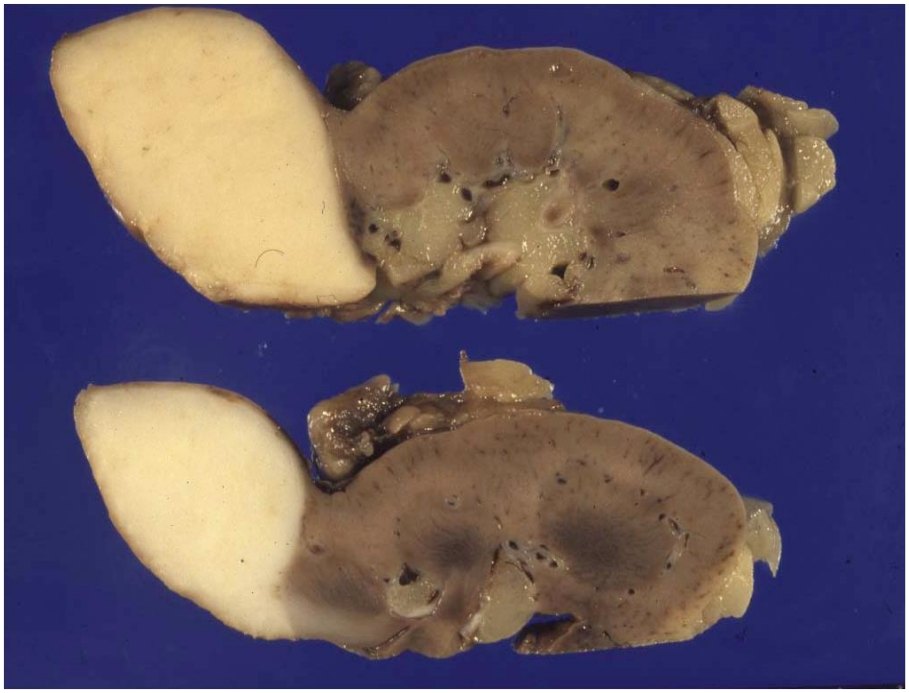


ENGLAND

Eccrine poroma
Neurofibroma
Glomus tumor
Leiomyoma
Angiolipoma
Neurilemmoma
Dermatofibroma

粘液管状紡錘細胞癌

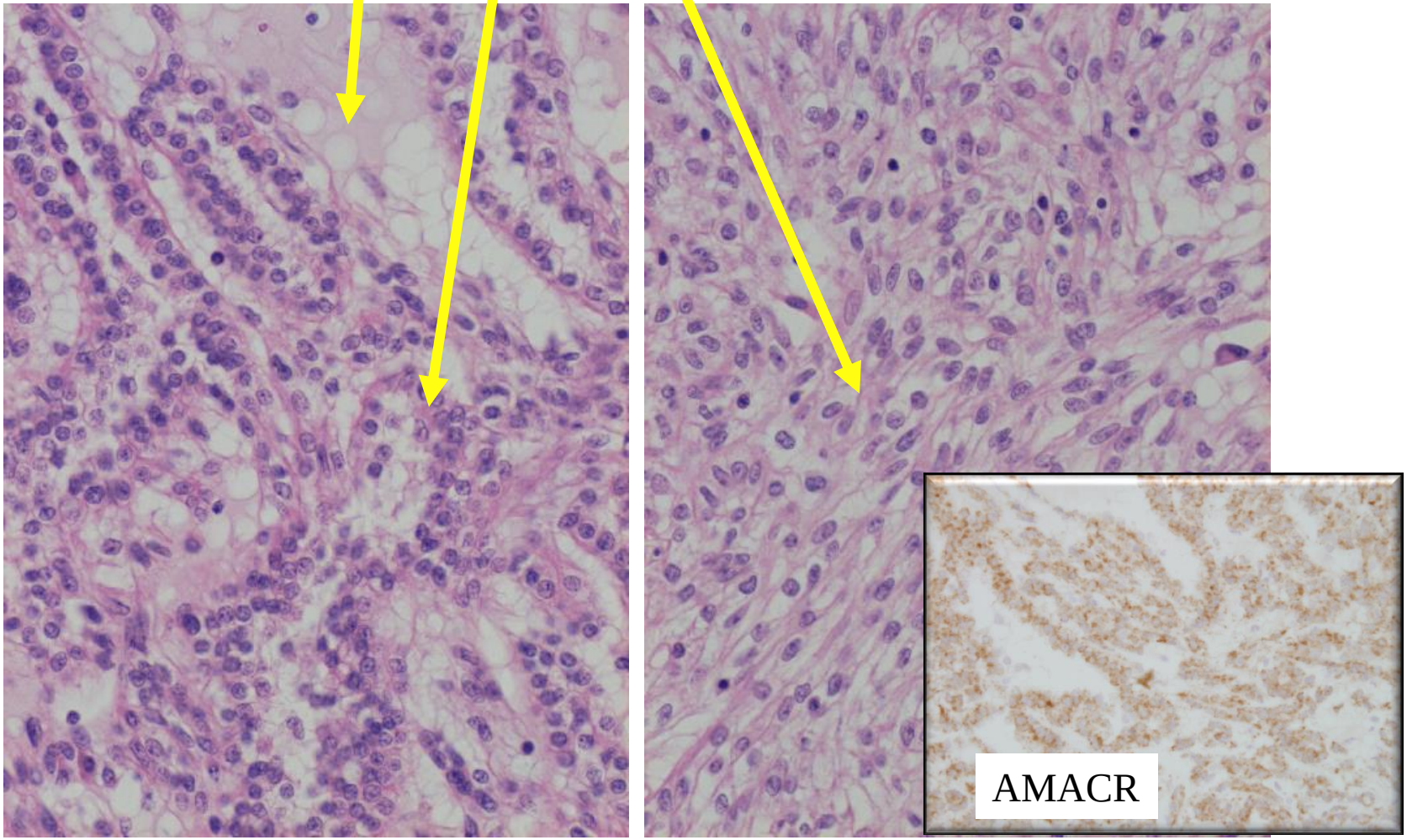




- 中高年女性に好発
- 粘液状間質、紡錐形ないし管状配列を伴う腫瘍細胞
- 一般にlow grade（例外あり）

Parvani et al., Hum Pathol, 2001

粘液管状紡錘細胞癌



紡錘形細胞→類肉腫癌，血管筋脂肪腫と間違えない！！
知らないと除外的に考えてしまう→集合管癌と間違えない！！
AMACR陽性→乳頭状腎細胞癌と間違えない！！

管状嚢胞癌
Tubulocystic RCC



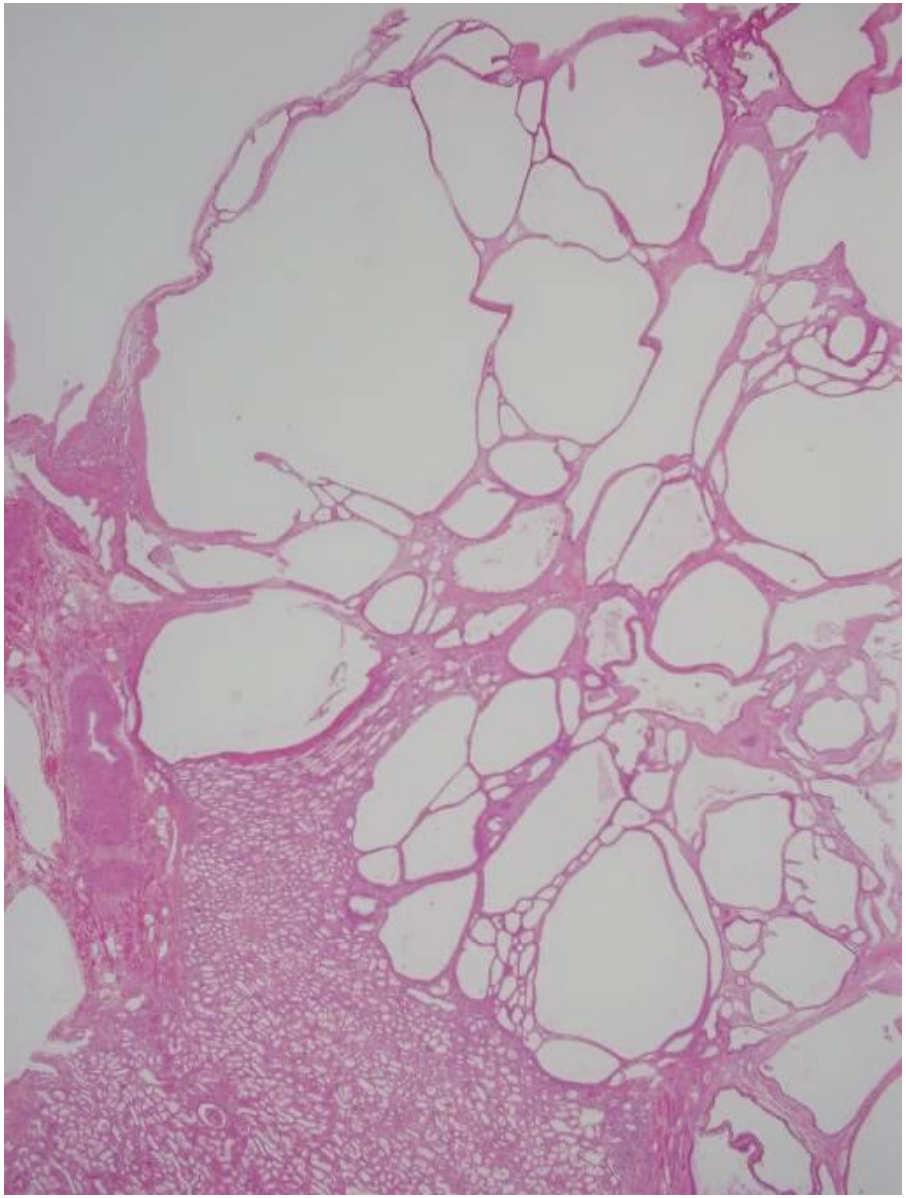


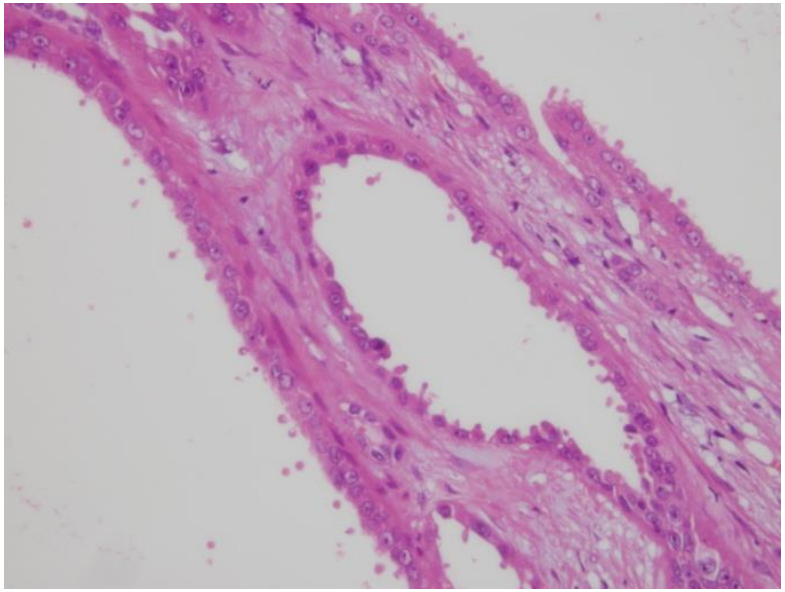
- 当初、low grade 集合管癌として報告された。
- 肉眼的にはスイスチーズ様
- 低悪性度腫瘍
- 乳頭状腎細胞癌との関連あり（染色体異常、発現プロファイル、AMACR陽性、乳頭状腎細胞癌合併例あり）

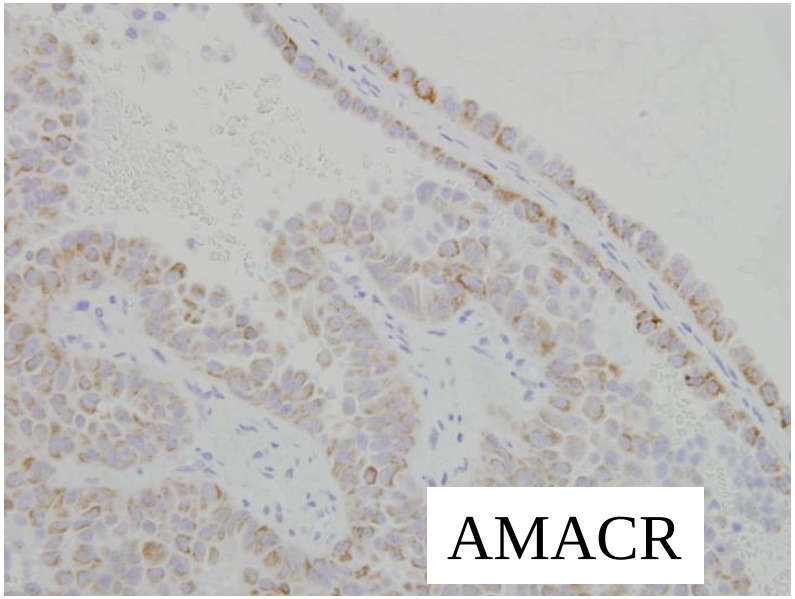
(Kuroda, Nagashima et al.

Pol J Pathol, 2013)

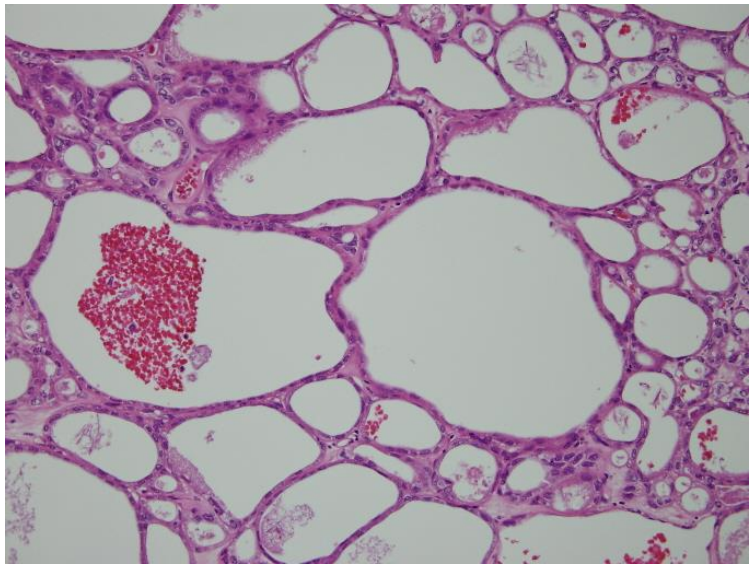
管状嚢胞癌

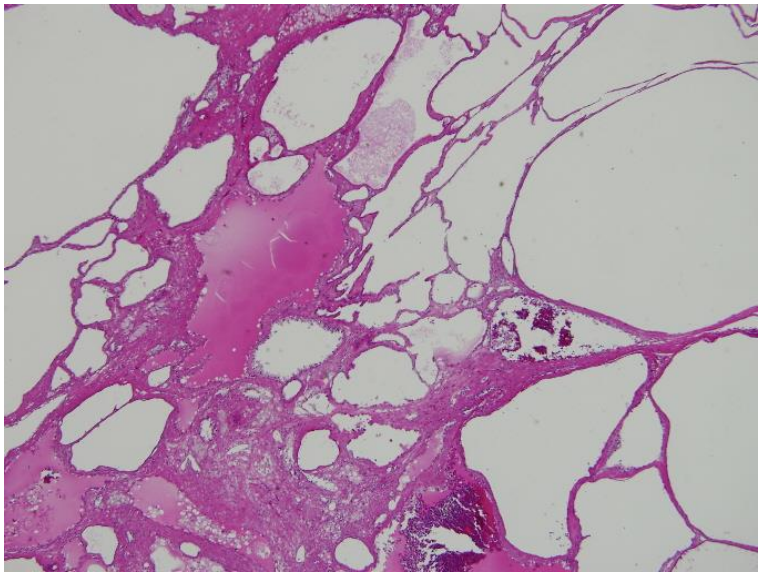


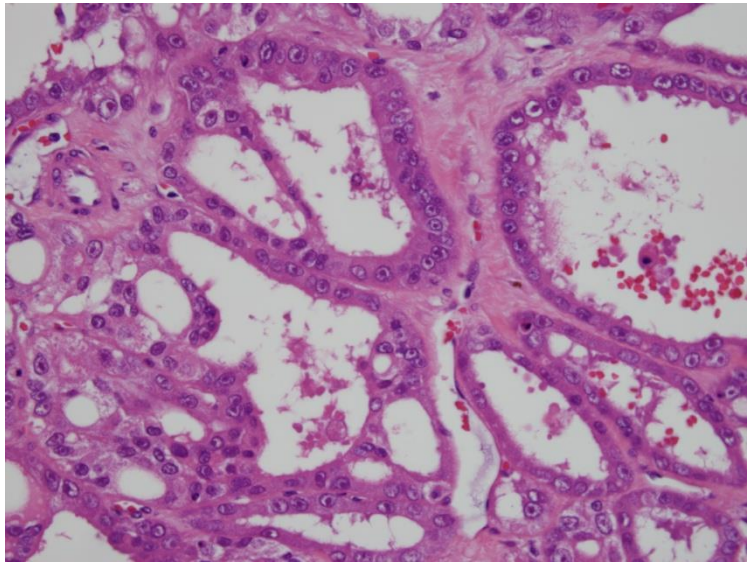


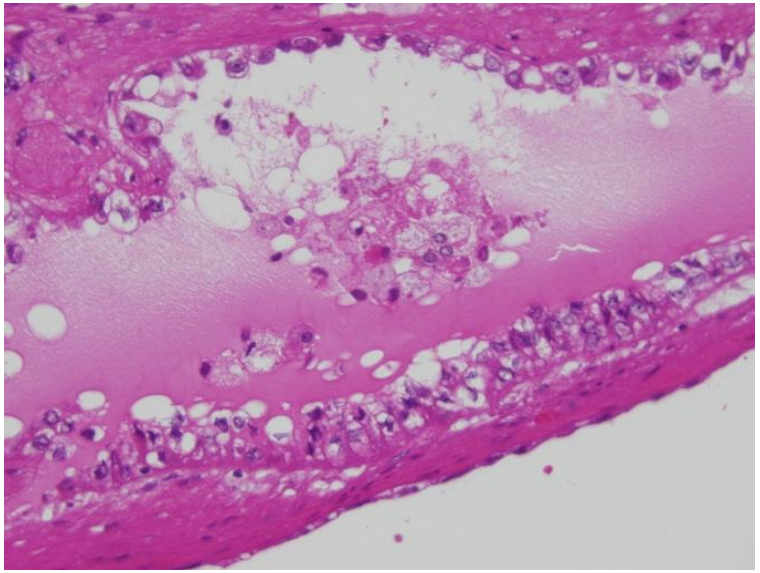


管状囊胞癌 vs multilocular cystic neoplasm of low malignant potential









PQ3　長期血液透析患者に発生した腎癌の組織型がわかりません。

後天性嚢胞腎(ACD)随伴腎細胞癌
淡明細胞乳頭状腎細胞癌（健常腎にも発生）
が新たに導入されました。

Acquired cystic disease
(of the kidney) : ACD(K)

PQ3　長期血液透析患者に発生した腎癌の組織型がわかりません。

- 長期透析患者の腎には通常型の腎細胞癌の他、特殊な形態を示すものが発生します。
- 現行の取扱い規約分類では取り上げられていないものです。
- WHO2016にはACD随伴腎細胞癌と淡明細胞乳頭状腎細胞癌が加えられました。
- 淡明細胞乳頭状腎細胞癌は健常腎にも発生します。過剰治療に注意。

透析関連腎癌

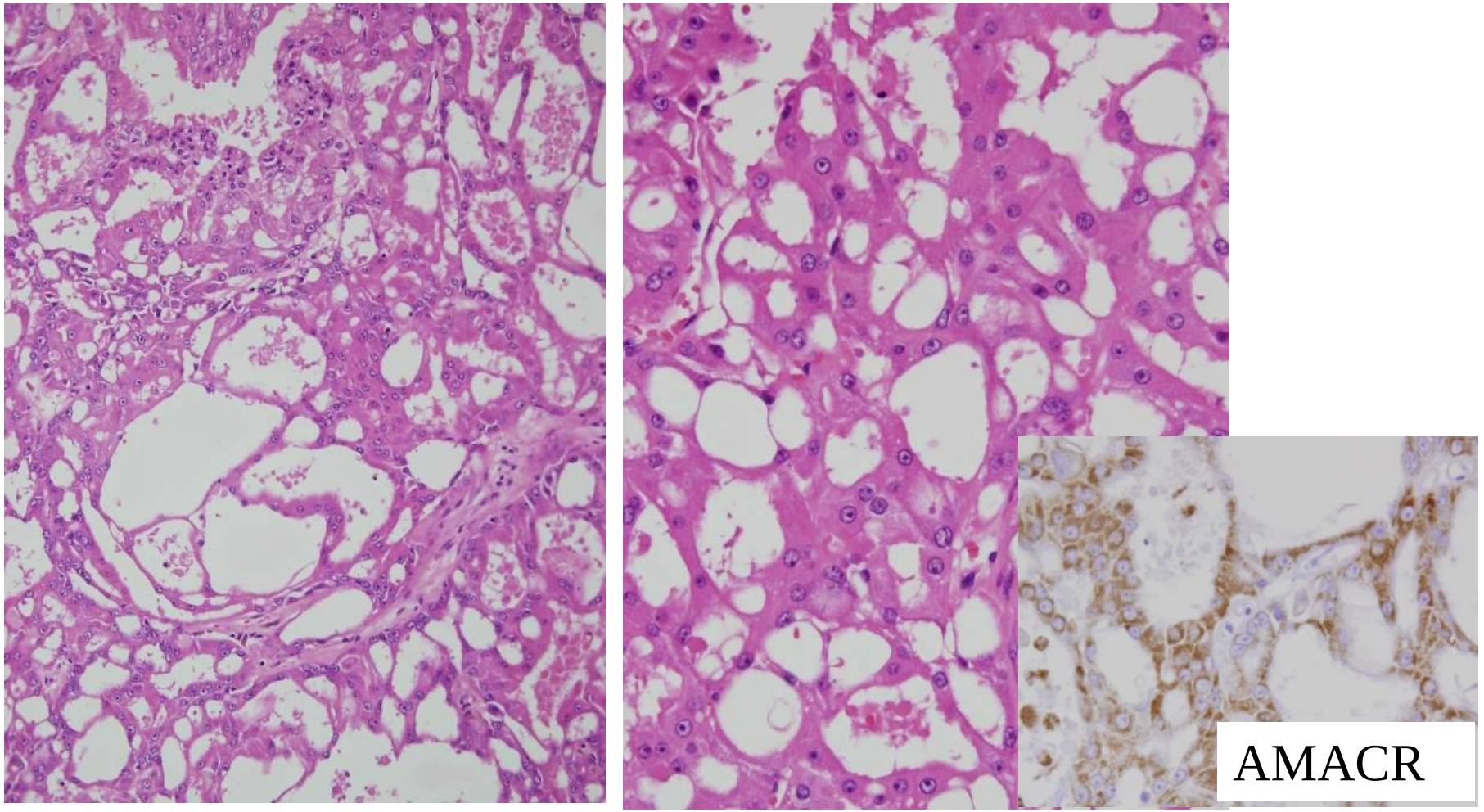




Acquired cystic disease
(of the kidney) : ACD(K)

- 腎実質は萎縮、荒廃し，多数の嚢胞で置換される(ACD)。
- 一部に腫瘍性病変。

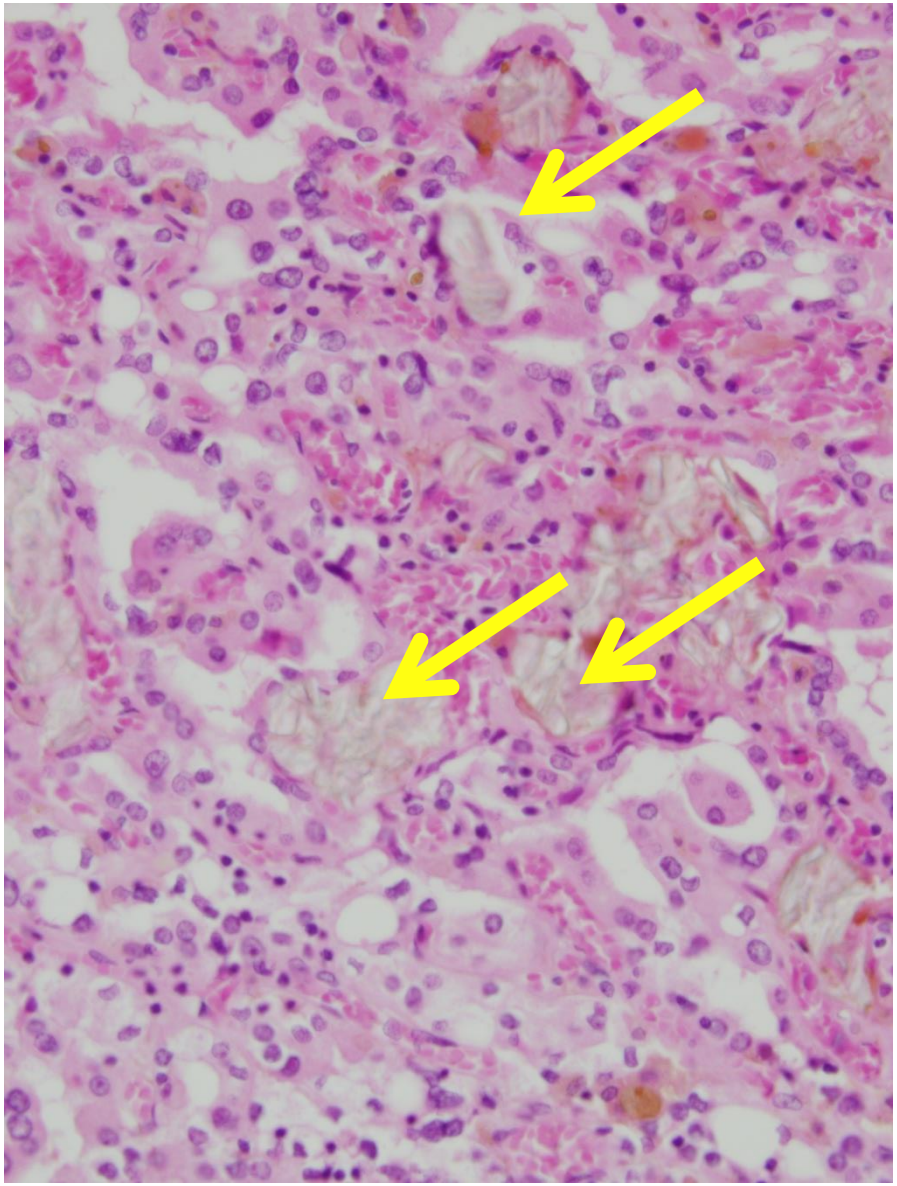
後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌

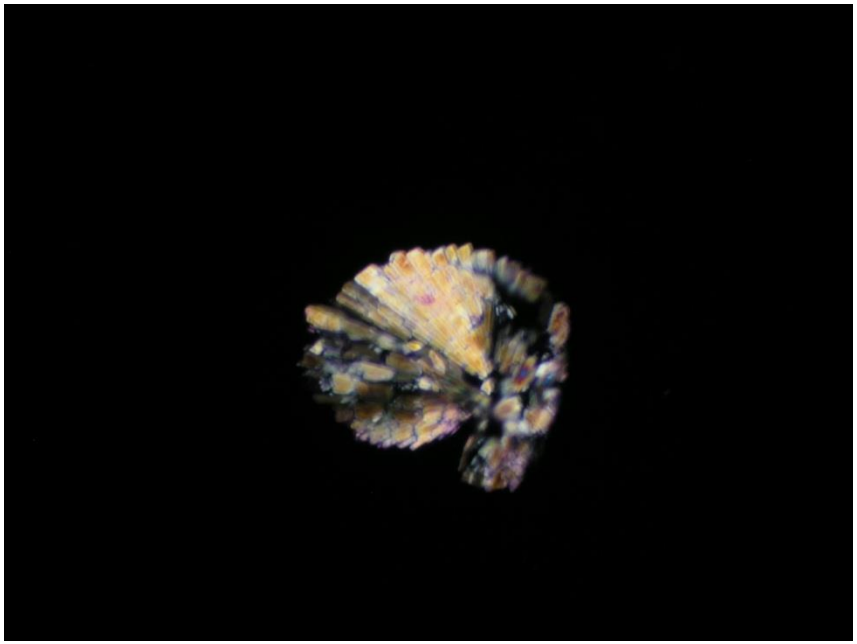


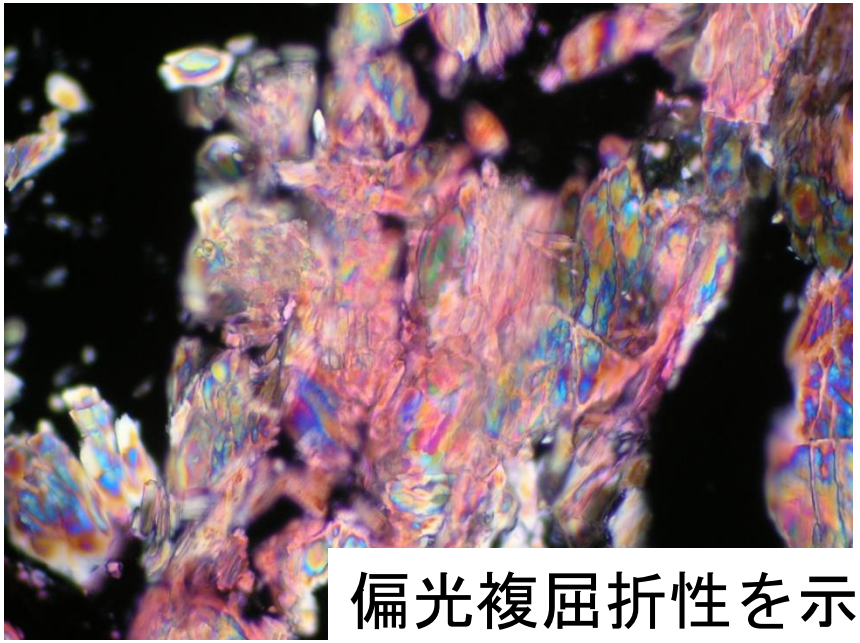
好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が微小嚢胞状構造を形成
どの組織型にもあてはまらない！

(Inoue, Nagashima et al. Cancer Sci, 2012)

シュウ酸結晶







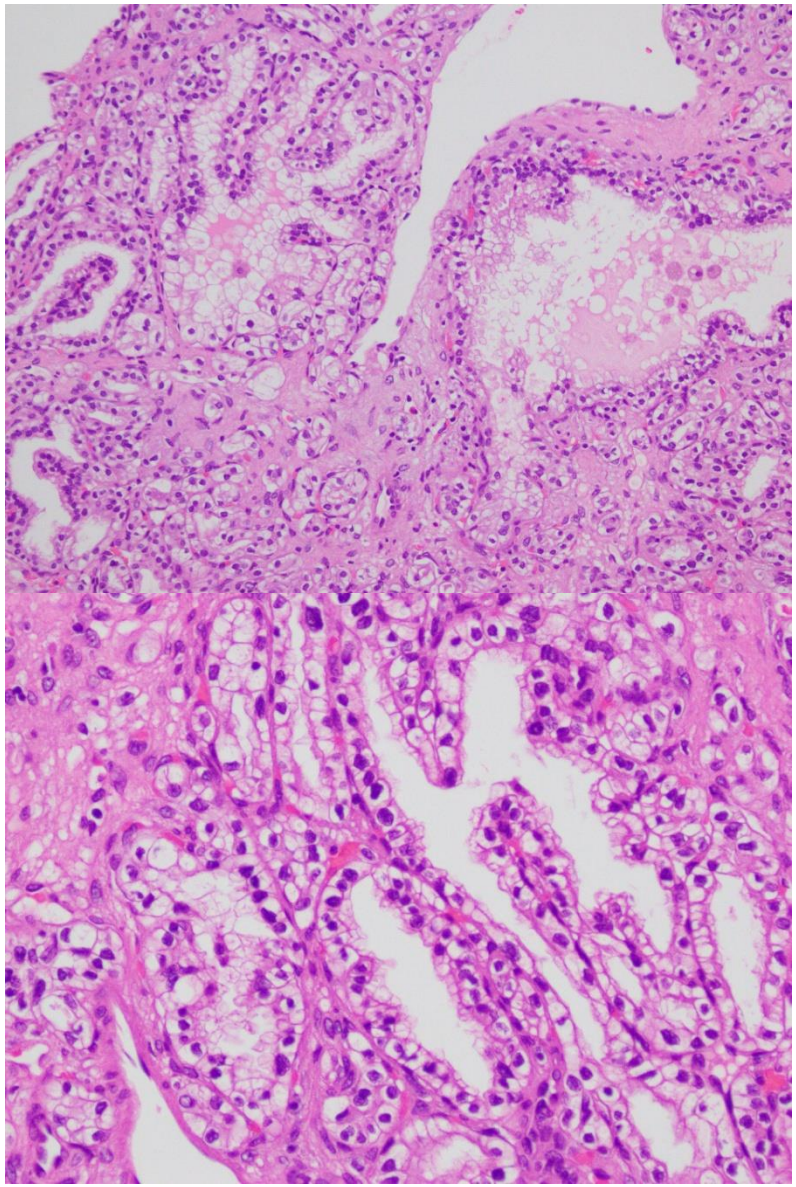
偏光複屈折性を示す

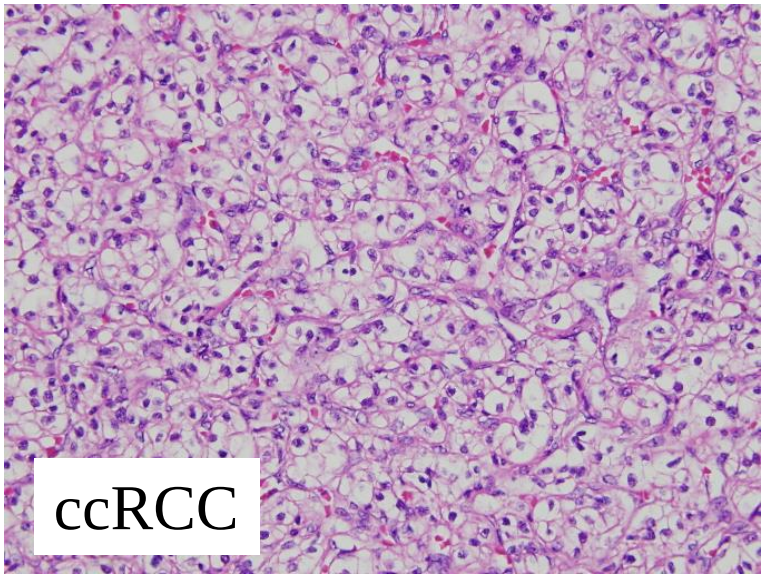
後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌
ACD-associated RCC

- 後天性嚢胞腎acquired cystic disease (ACD)に随伴
- 大型好酸性細胞質を有する腫瘍細胞
- 細胞間に空隙あり（篩状構築）
- 核小体明瞭
- 乳頭状，胞巣状，管状、充実性配列
- シュウ酸結晶の沈着あり
- AMACR(+)、CK7(+)～(-)
- ときに転移例あり

黒田、長嶋他；診断病理，2011
Inoue, Nagashima et al. *Cancer Sci*, 2012

淡明細胞乳頭状腎細胞癌





- 一般に小型、低異型度
- 乳頭管状構築
- 淡明細胞
- 類洞状血管なし
- 予後良好

淡明細胞乳頭状腎細胞癌

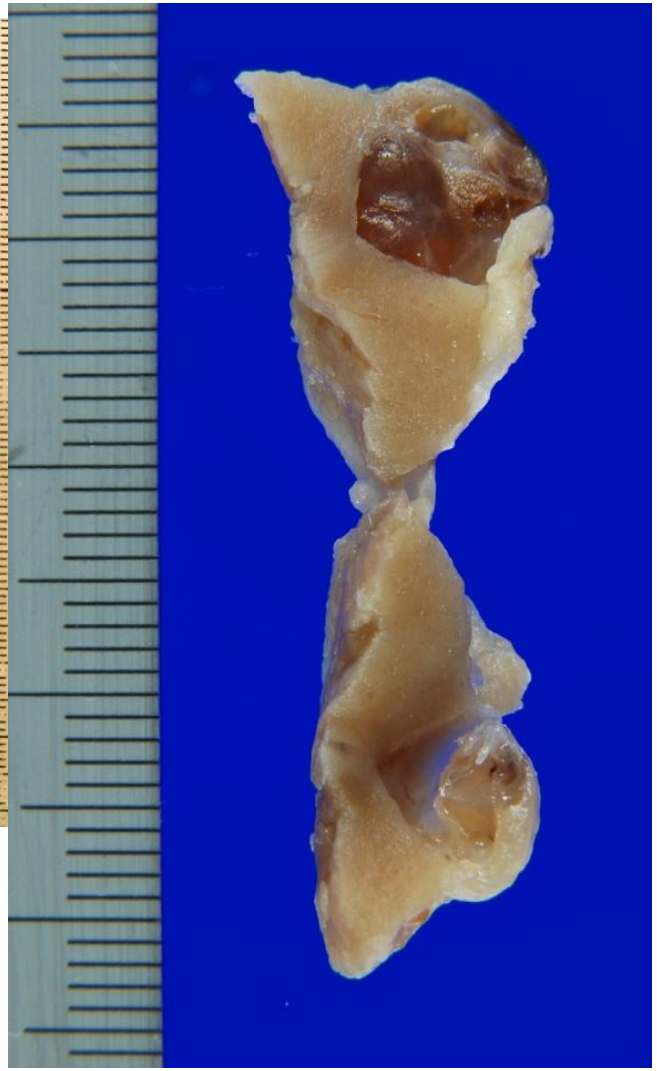
- 嚢胞、腺管、乳頭状構築を淡明腫瘍細胞が構成
- 類洞状血管網なし、泡沫マクロファージなし。
- 核異型度は低い（Fuhrman grade １または2）.
- 終末期腎、健常腎でも発生。
- 肉眼的には境界明瞭、小型腫瘍（大多数がpT1）。
- 免疫組織化学的にはCK7, CA9(+); AMACR, CD10(-)
- *VHL*遺伝子変異なし、7, 17 trisomyなし
- 多発例（同側多発例、両側例）あり。
- 予後は良好。特に、健常腎発生例では、過剰な治療を加えないよう注意。

(Kuroda, Nagashima et al. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014)

淡明細胞乳頭状腎細胞癌

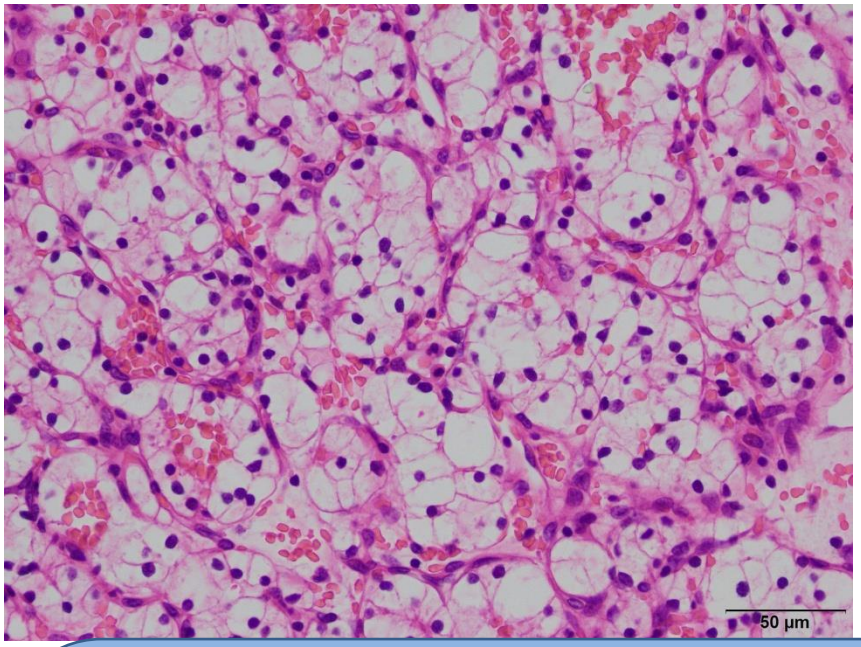


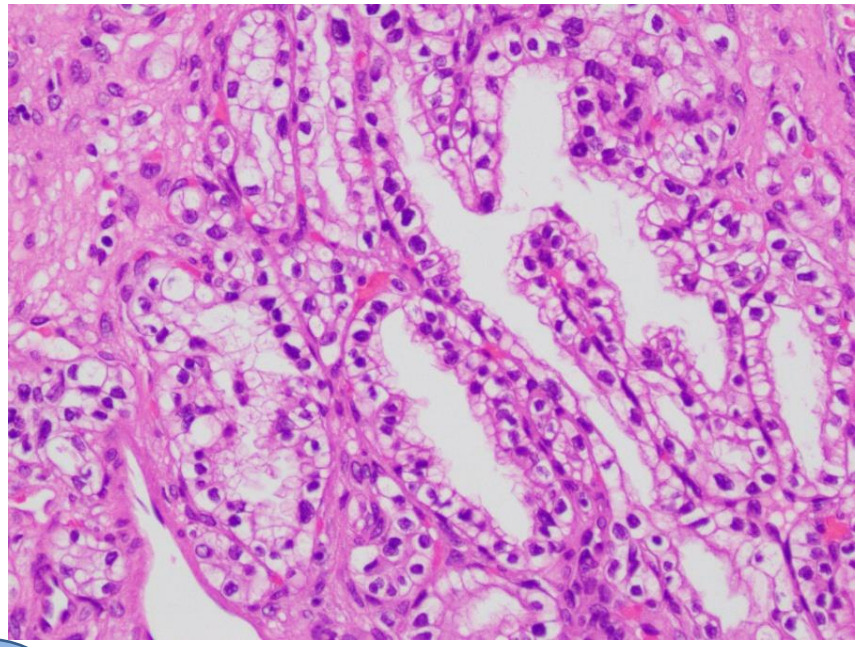


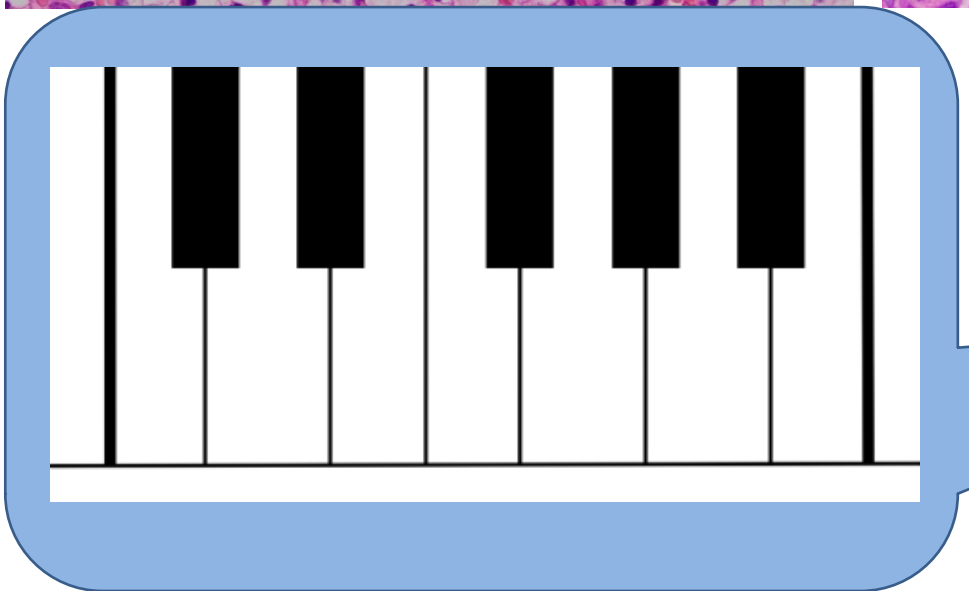


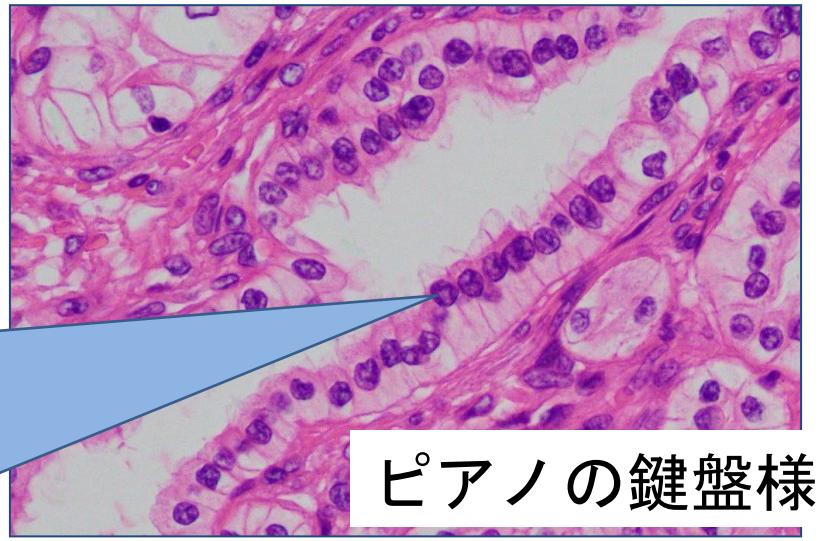
- 終末期腎にも健常腎にも発生

ccRCC vs ccpRCC









ピアノの鍵盤様

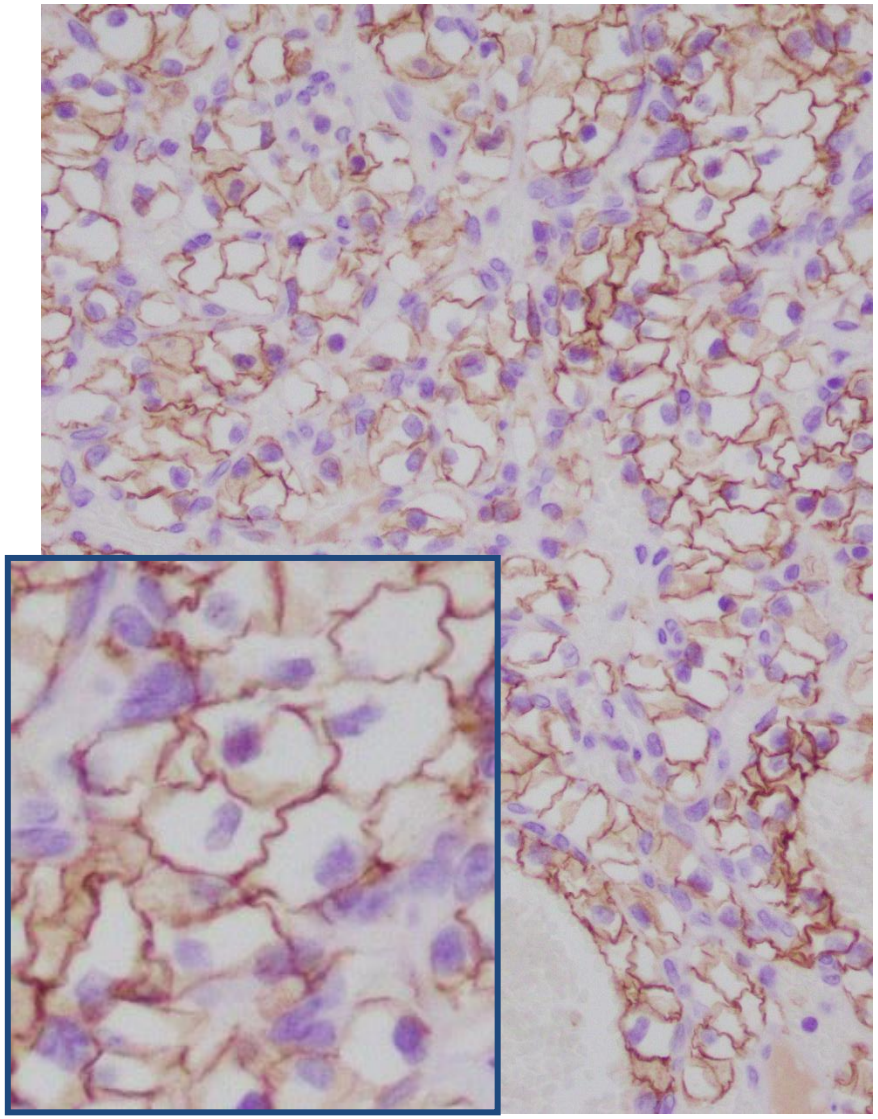
Clear cell papillary RCC(cc-pRCC)の鑑別

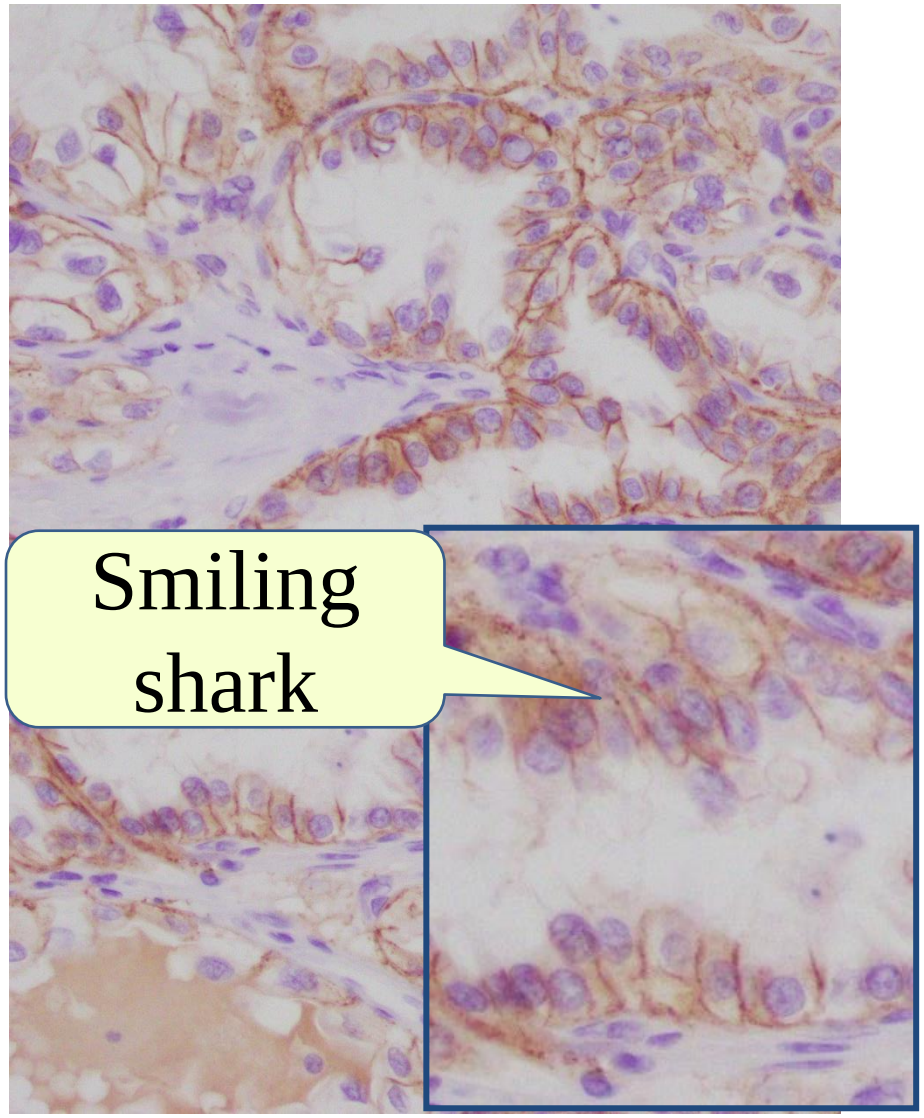
	ccRCC	pRCC	Xp11.2 RCC	mlc neoplasm	ccpRCC
年齢	50-60s	50-60s	小児、若年成人	50-60s	50-60s ESRD合併あり　健常腎にも発生
肉眼	被膜+/- 黄白色	被膜+ 赤色	黄褐色，充実性	単房～多房嚢胞	嚢胞，乳頭状突出
組織構築	胞巣状	乳頭状	乳頭状，巣状	単層～多層	乳頭状
腫瘍細胞	淡明細胞	好塩基～好酸性細胞	淡明細胞	淡明細胞	淡明細胞
IHC	CK7(-) CD10(+) AMACR(-)	CK7(+) CD10(+/-) AMACR(+)	TFE3(+) CD10(+) AMACR(+)	CK7(-) CD10(+) AMACR(-)	CK7(+) CD10(-) AMACR(-)

cc, clear cell; p, papillary
mlc, multilocular cystic;

盛口ら　診断病理, 2010より改変
Amin et al., 2009より

CA9 (ccRCC vs ccpRCC)



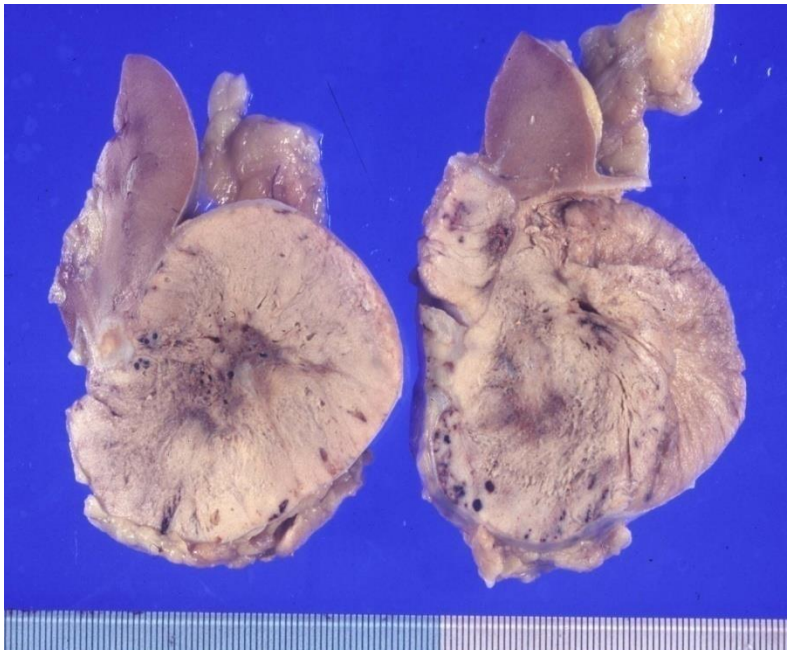


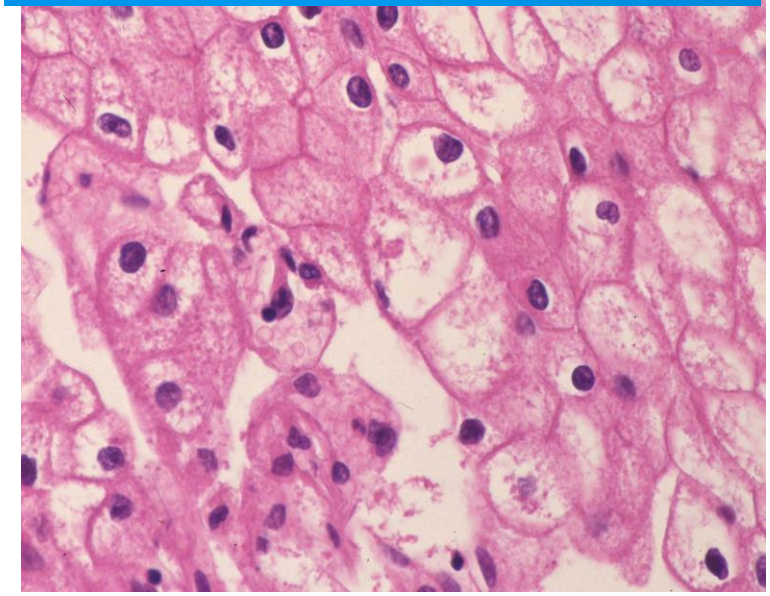
PQ4 嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマの鑑別法は？

- 基本に忠実に、典型的な部分を見つけましょう。
- CK7が比較的、信頼できる嫌色素性腎細胞癌の陽性マーカーです。
- CK7びまん性陽性を示す“オンコサイトーマ”は要注意（嫌色素性腎細胞癌oncocytic variantかも）
- hybrid oncocytic/chromophobe tumor (HOCT)もあります。（嫌色素性腎細胞癌の亜型と位置づけ）

嫌色素性腎細胞癌







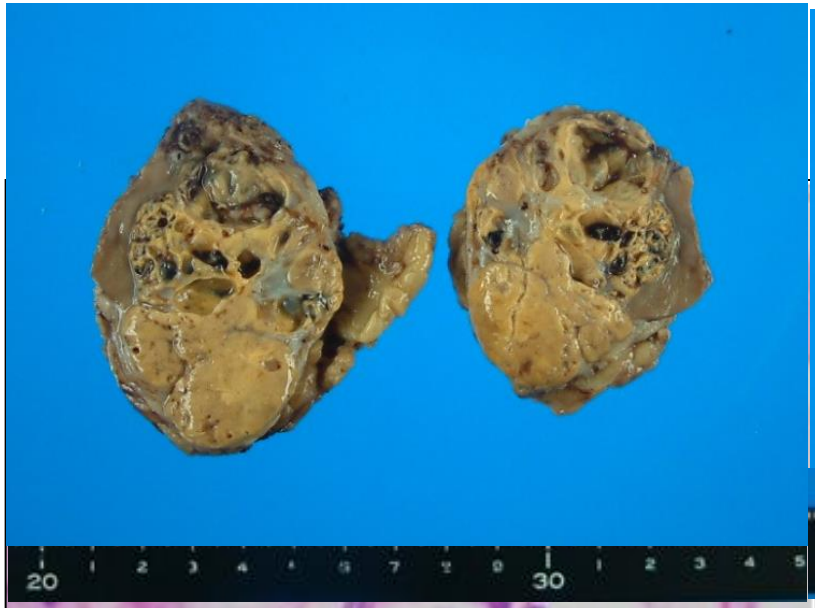
腫瘍はベージュ色

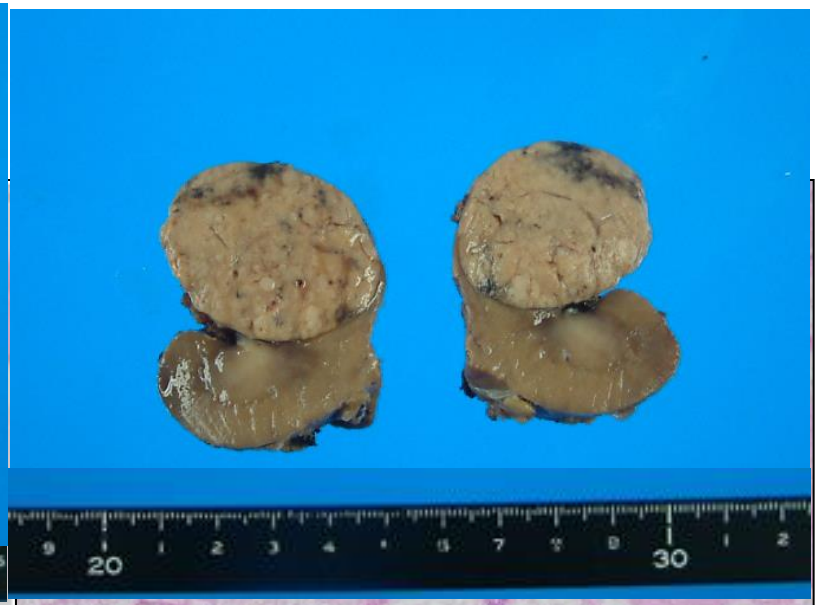
腫瘍細胞は充実性配列を示し、
類洞状血管を欠く。
大型、混濁した細胞質を有する
腫瘍細胞からなる。

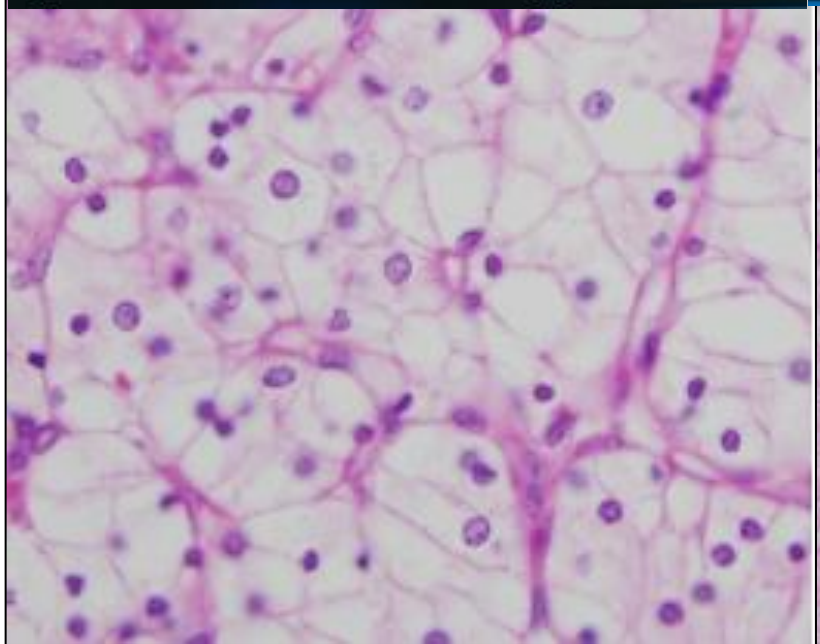
(Nagashima, *Pathol Int*, 2000)

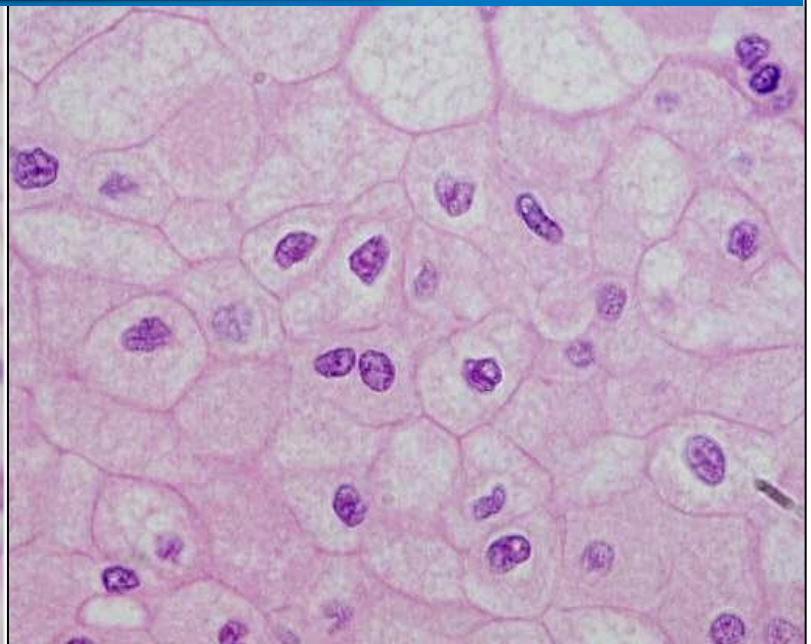
淡明細胞型腎細胞癌　vs　嫌色素性腎細胞癌

細胞（核、細胞質）と血管密度に注目

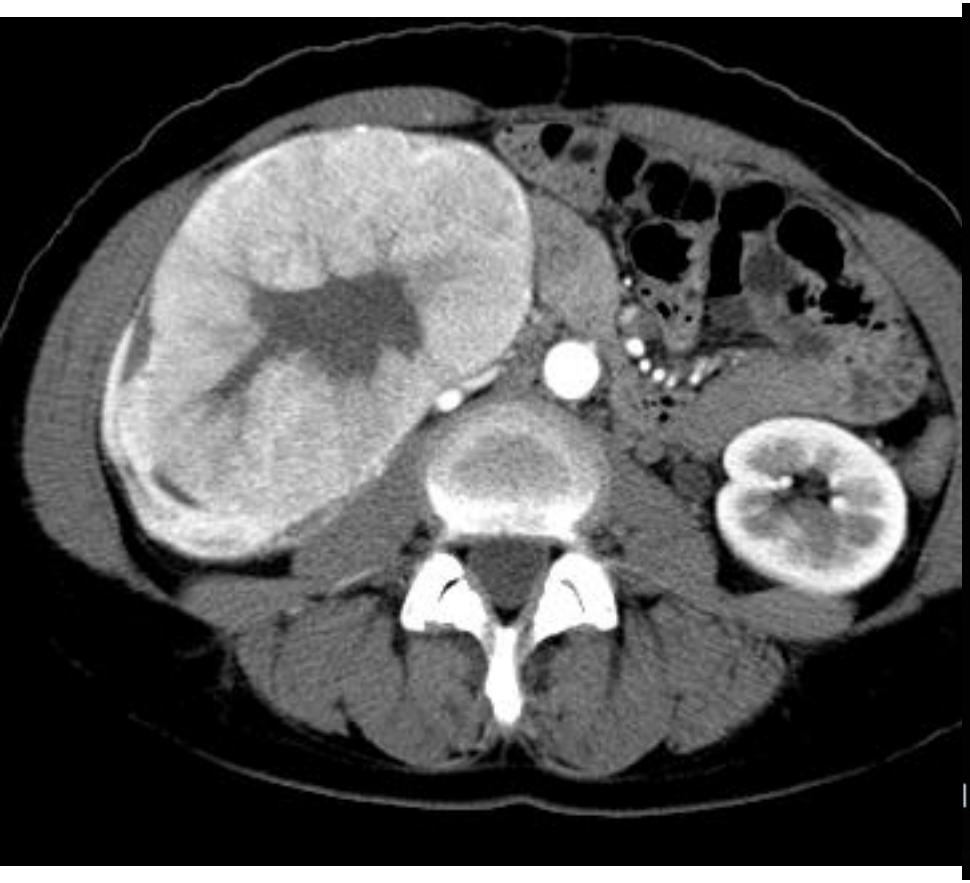








オンコサイトーマ

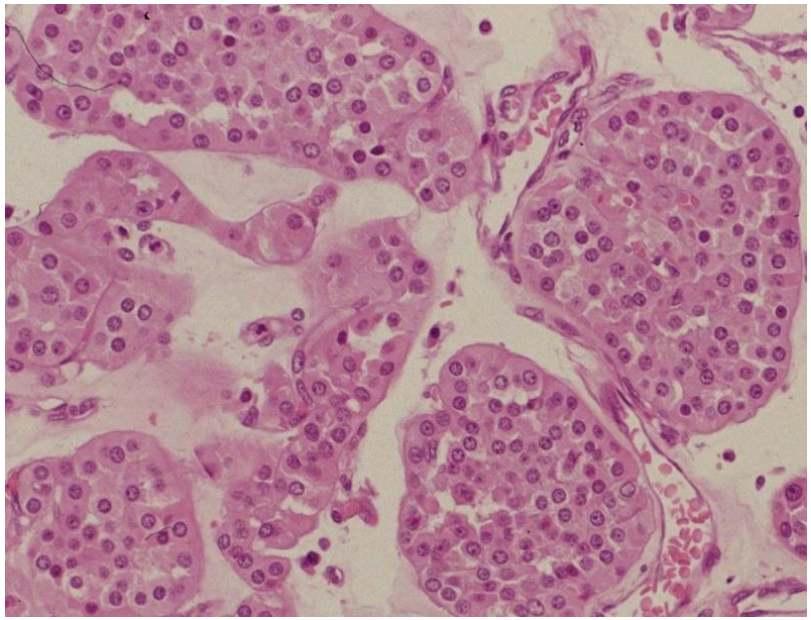


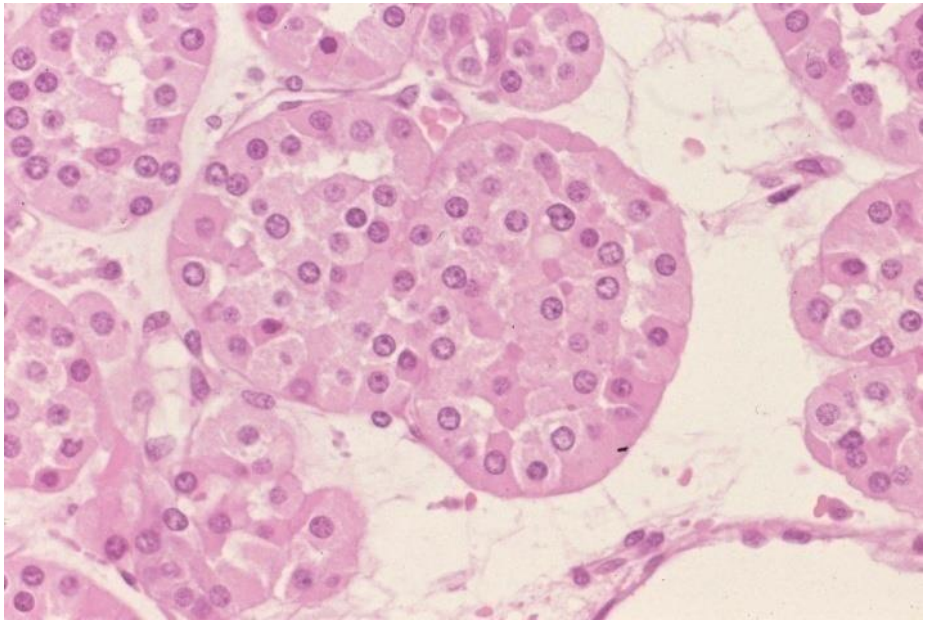


✓マホガニー色の腫瘍
✓中心瘢痕あり

山本、長嶋、川本他：
神奈川臨床細胞学会誌(2016)

オンコサイトーマ





✓好酸性顆粒状細胞質を有する小型腫瘍細胞からなる良性腫瘍。
✓間質は浮腫性。

✓嫌色素性腎細胞癌と共通点多い(時に鑑別困難)

嫌色素性腎癌　　オンコサイトーマ

