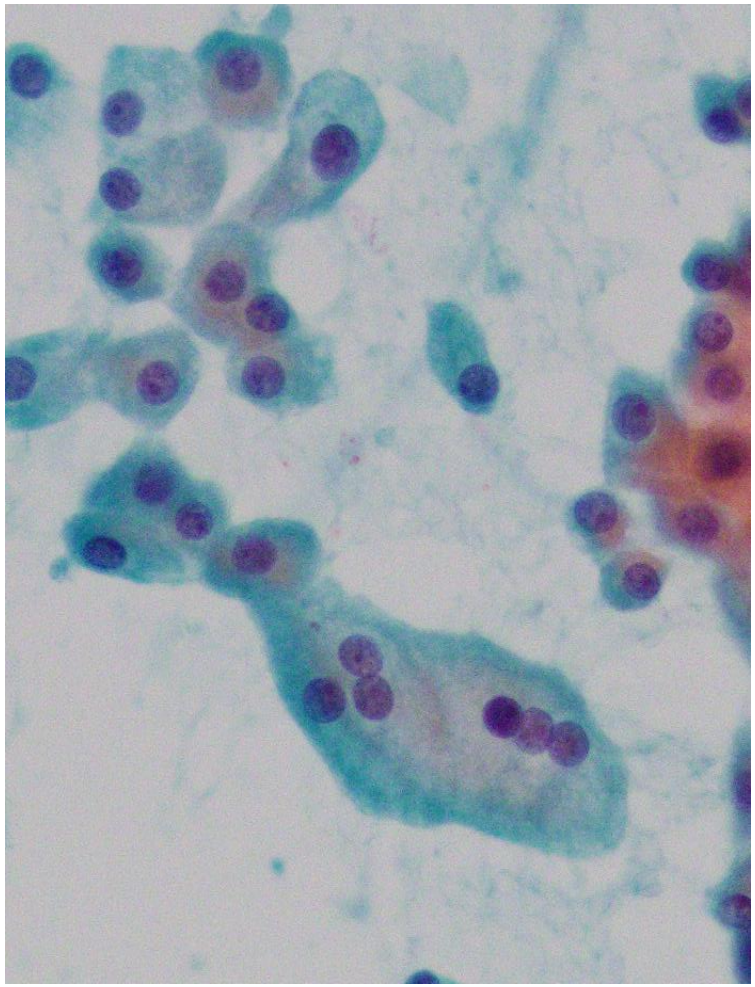
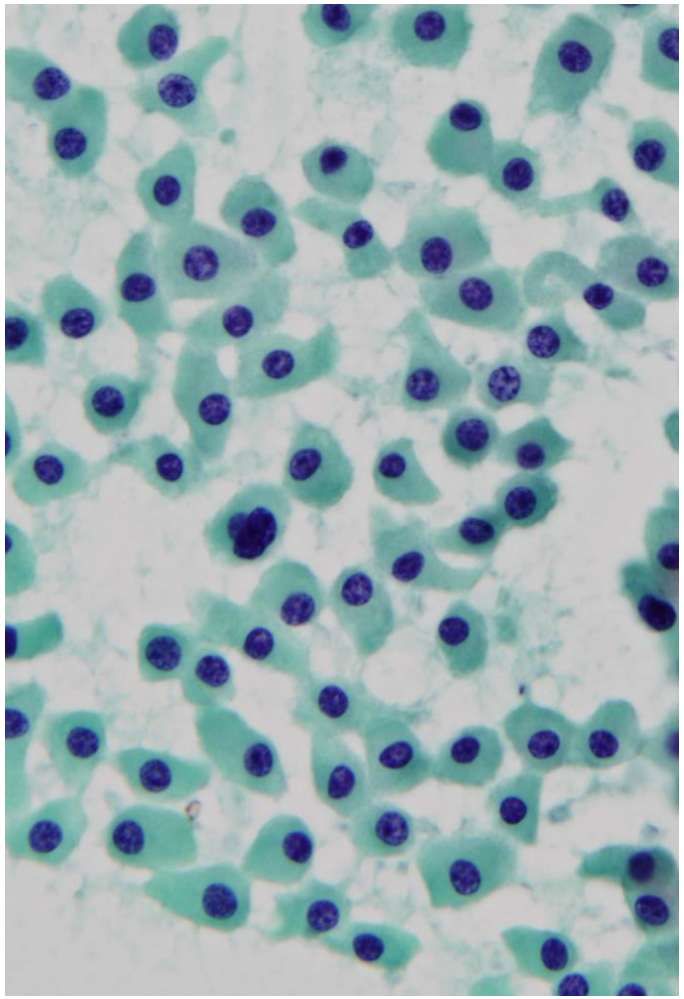
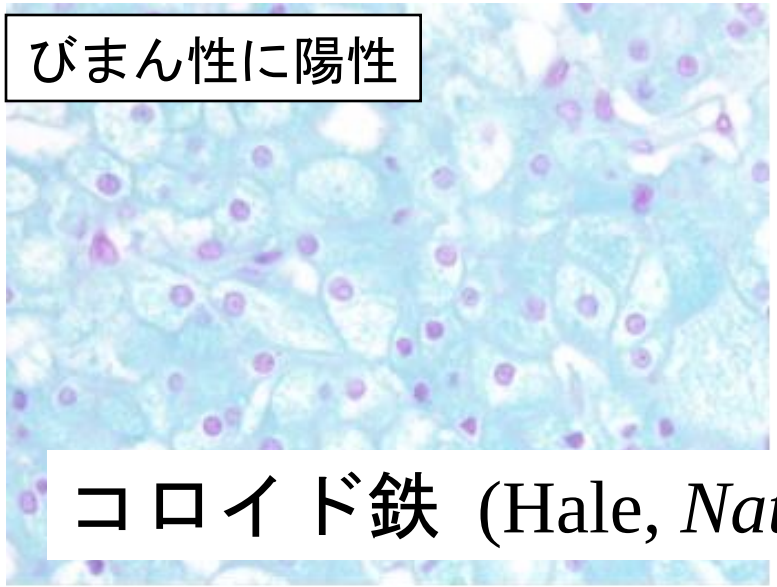
嫌色素性腎細胞癌 vs オンコサイトーマ





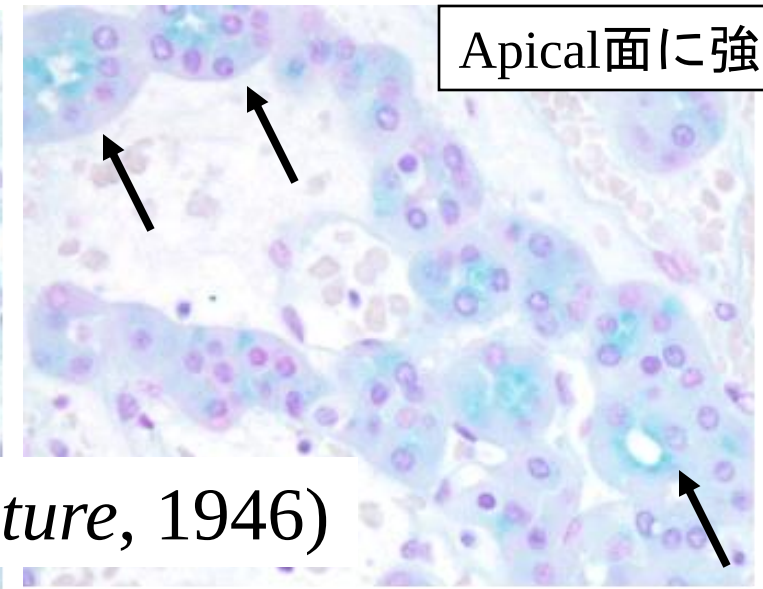
嫌色素性癌

びまん性に陽性



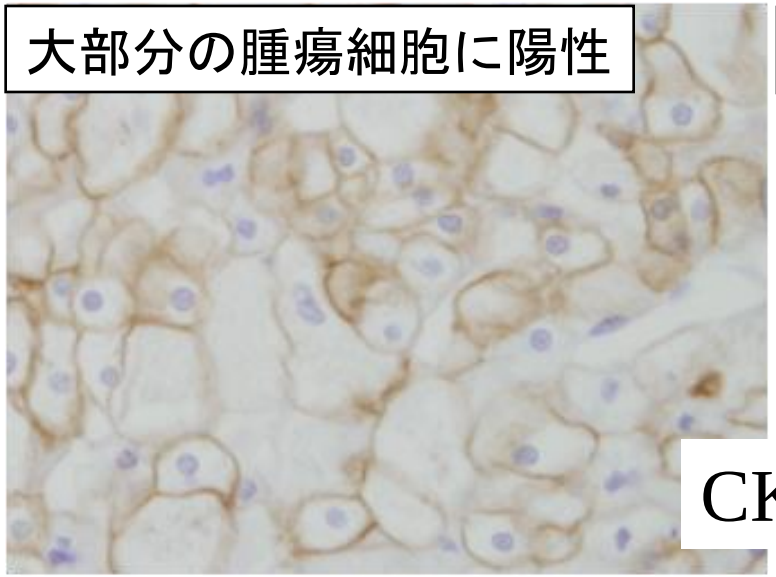
オンコサイトーマ

Apical面に強調



コロイド鉄 (Hale, *Nature*, 1946)

大部分の腫瘍細胞に陽性



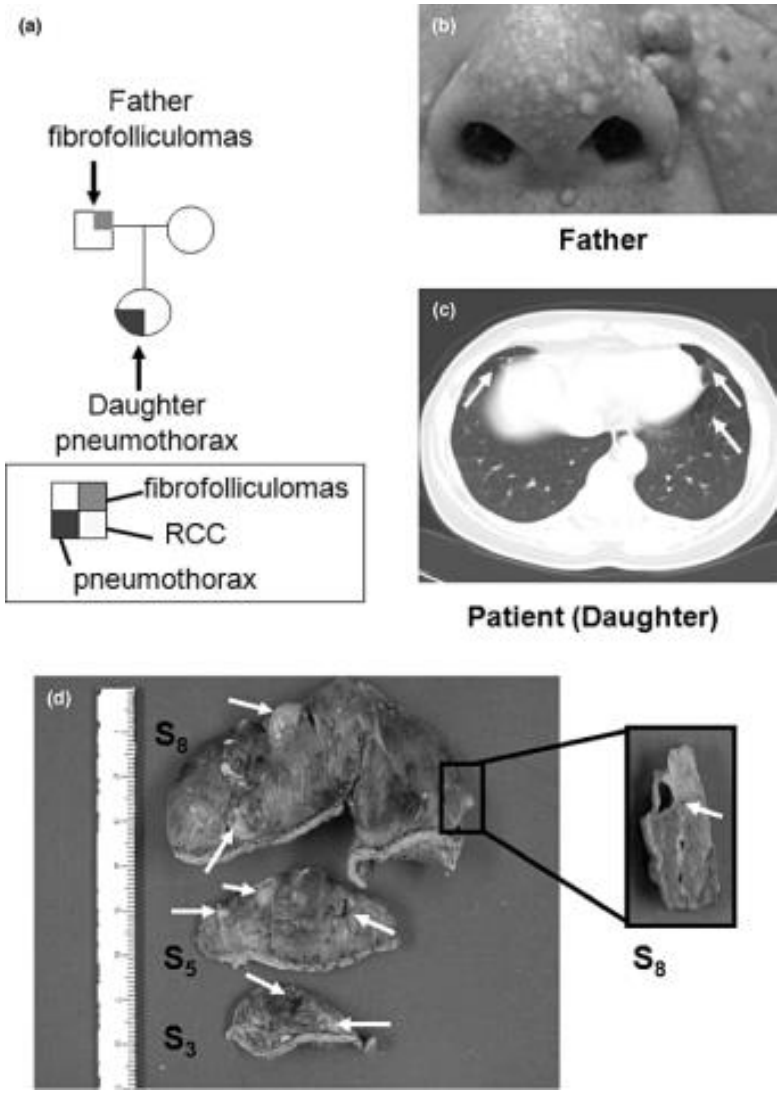
陰性または一部の腫瘍細胞に陽性



CK7

Birt-Hogg-Dubé（BHD）症候群

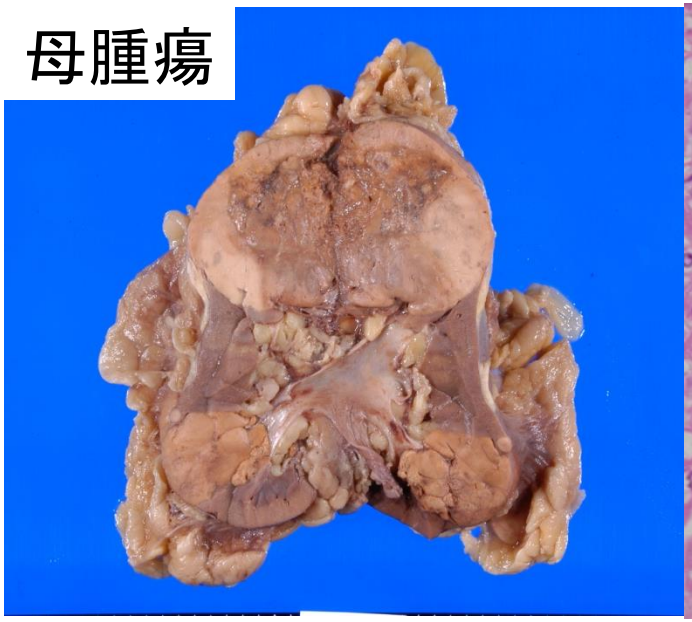
- 顔面皮疹（線維毛嚢腫）、ブラ破裂による気胸、腎腫瘍をtrias.
- 常染色体優性遺伝の家族性腫瘍症候群.
- 腎腫瘍は嫌色素性腎癌、オンコサイトーマの頻度が有意に高く、HOCTもみられる。
- 責任遺伝子は17p12上に位置する*FLCN*遺伝子。コードする蛋白はfolliculin.

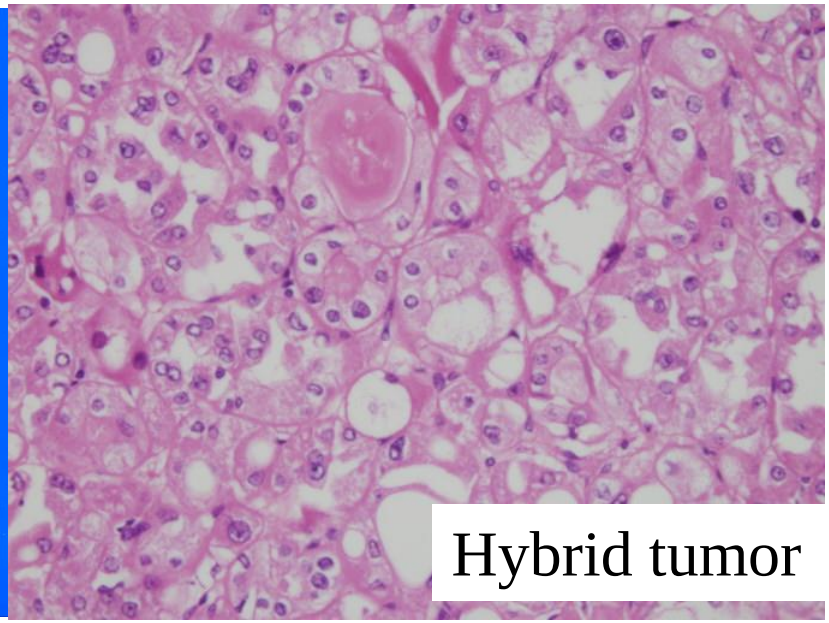


Koga, Furuya, Nakatani et al. Pathol Int, 2009

BHD症候群の母娘例

母腫瘍





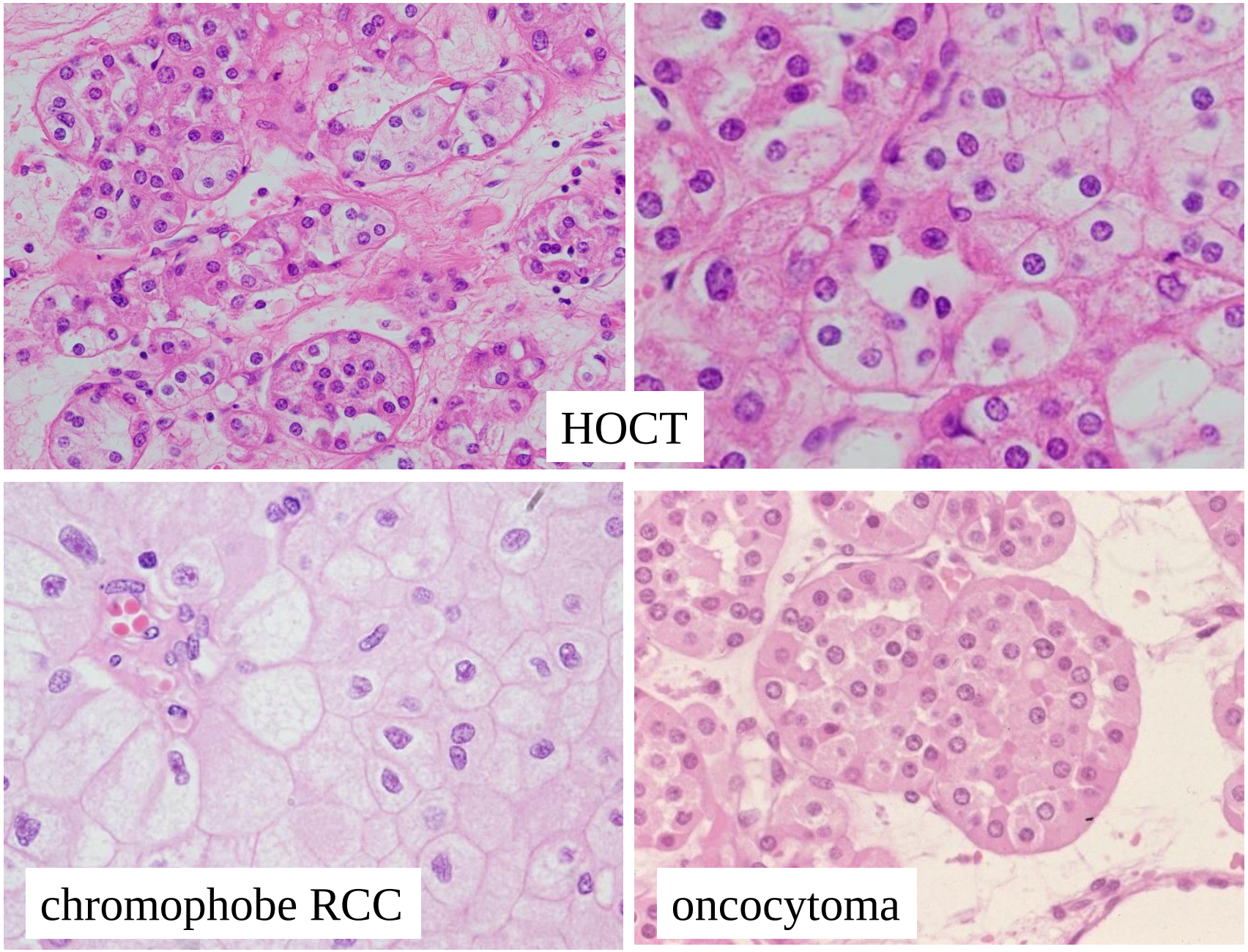
Hybrid tumor

娘腫瘍



- 嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマの性質を有する腫瘍細胞
- 円形核、核周囲明庭あり。細胞質はどちらともとれる染色態度
- HOCTと診断
- 予後は良好。

Nagashima et al., *Int J Urol*, 2012
Kuroda, Nagashima et al. *Pol J Pathol*, 2014


HOCT
chromophobe RCC
oncocytoma

Hybrid oncocytic/chromophobe tumor (HOCT)
病理学的特徴

【組織学的特徴】

- 円形核、好酸性細胞質を有する腫瘍細胞がsolid alveolar patternを形成。核周囲明庭や細胞質内空胞が特徴。
- BHD症候群, オンコサイトーシスを背景または散発性(sporadic HOCT, SHOCT)に発生。

【免疫学的特徴】

CK7, CD117, mitochondoria, CK(AE1/AE3)：陽性

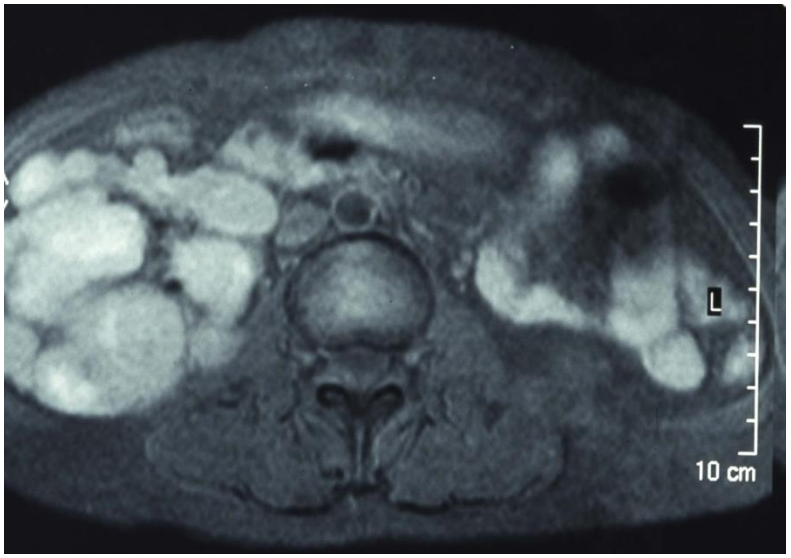
CK20, CD10：陰性

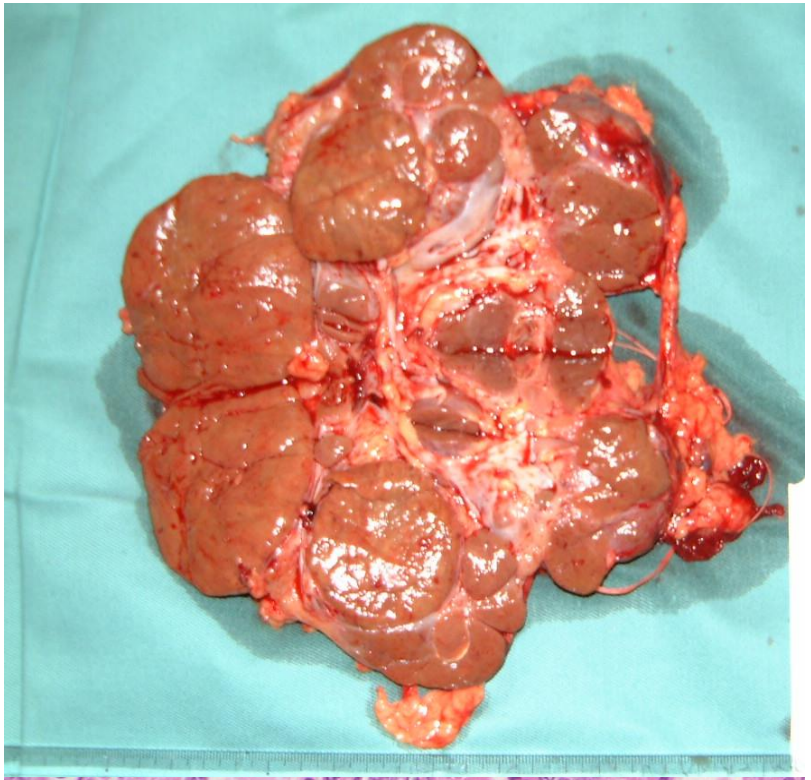
【遺伝学的特徴】

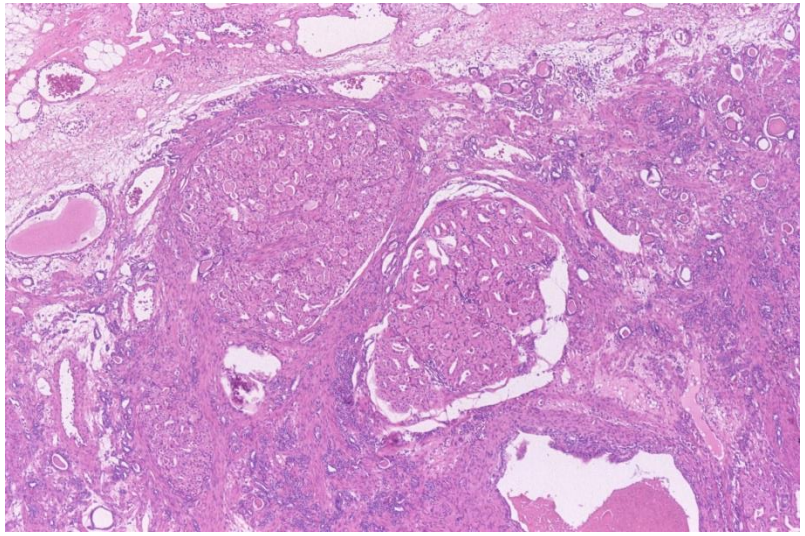
BHD症候群では*FLCN*遺伝子変異。オンコサイトーシス合併例、散発性は他遺伝子異常。

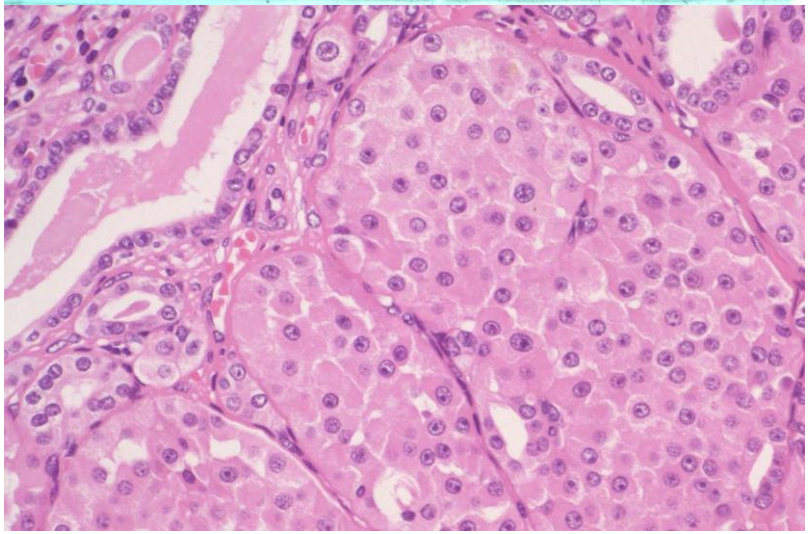
Renal oncocytosis

(Nagashima et al. *Pathol Int*, 2005)





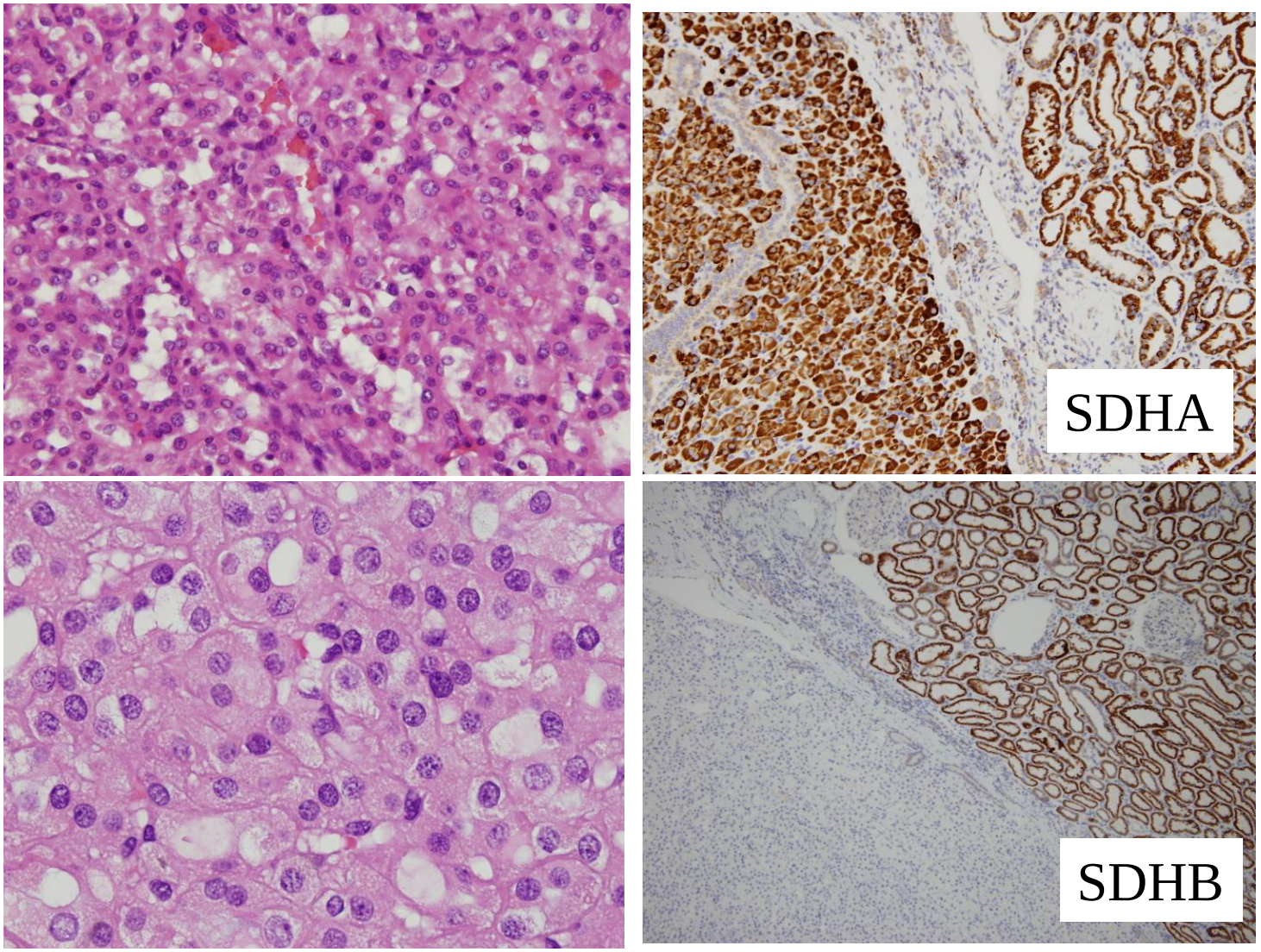




SDH-deficient RCC

- ミトコンドリア酵素コハク酸脱水素酵素SDH（クエン酸回路）のサブユニット遺伝子欠損を伴う腎細胞癌
- paragangliomaやGISTとの合併
- 細胞質内に空胞または好酸性封入体様部分
- 免疫組織化学的に、SDHサブユニット陰性（*SDHB*欠損が最多）

succinate dehydrogenase B (SDHB) 遺伝子欠損腎細胞癌

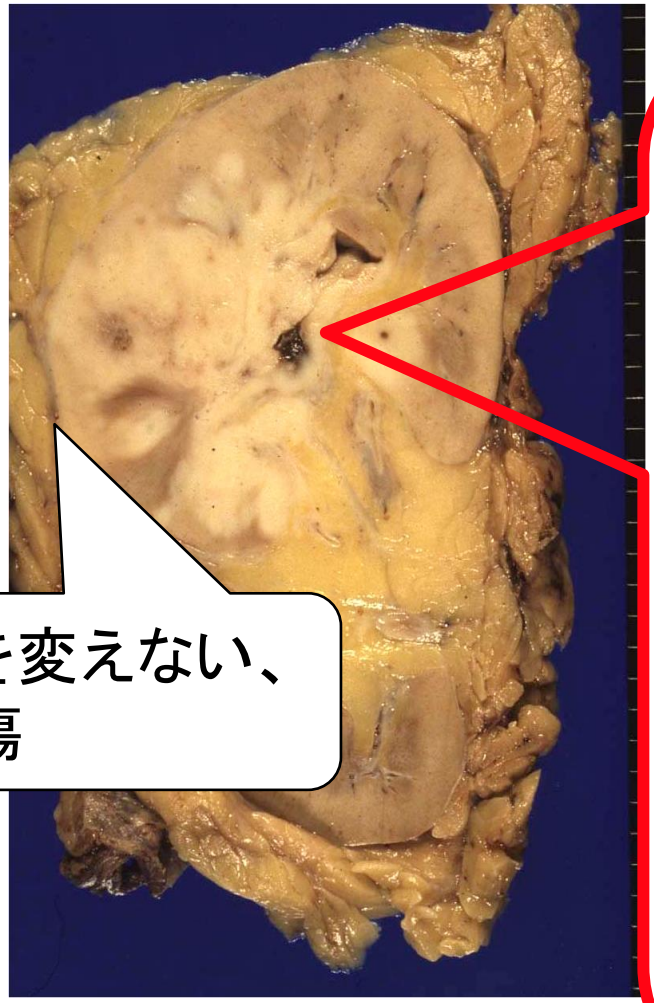


Iwashita, Nagashima et al.: Pathol Int, 2017

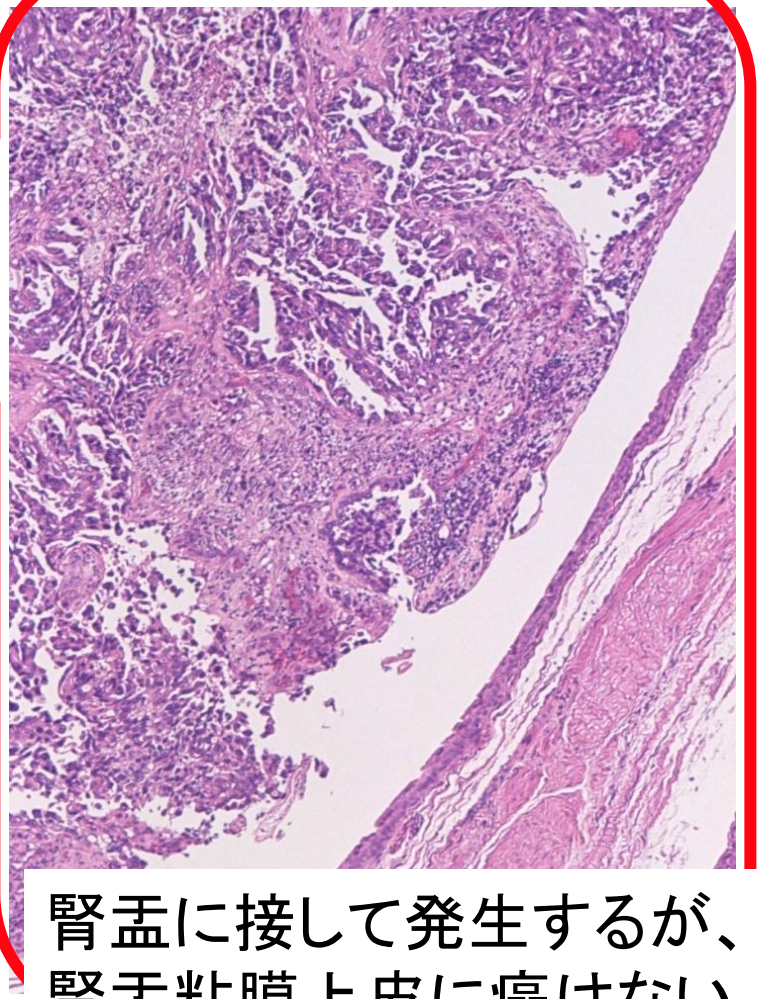
PQ5 集合管癌と腎浸潤性腎盂尿路上皮癌の鑑別法を教えてください。

- 肉眼的には困難
- 腎門部から放射浸潤する腫瘍は、この二者か転移、悪性リンパ腫を考える。
- 二者鑑別のポイントは腎盂粘膜にあり。
- 組織学的には腺癌 vs 尿路上皮癌の視点で。
- 針生検で提出されることあり。
- 症例数は腎浸潤性腎盂癌の方が多いことに注意。

集合管癌　Collecting duct RCC
（Bellini管癌　Bellini duct carcinoma）



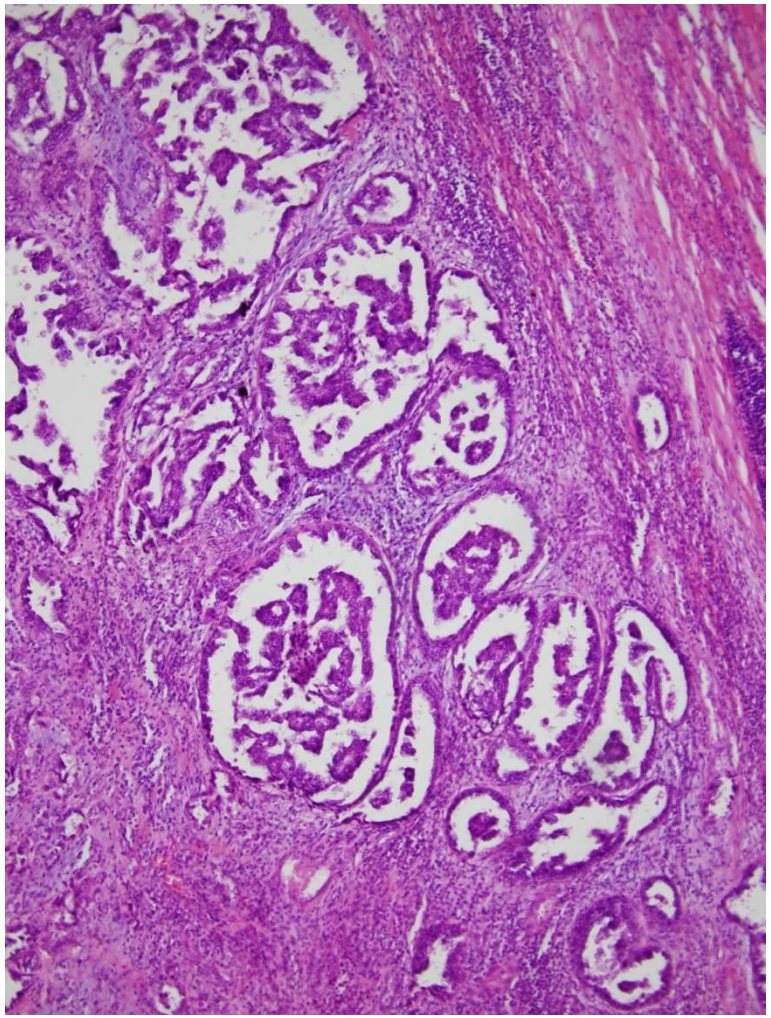
腎の輪郭を変えない、
浸潤性腫瘍

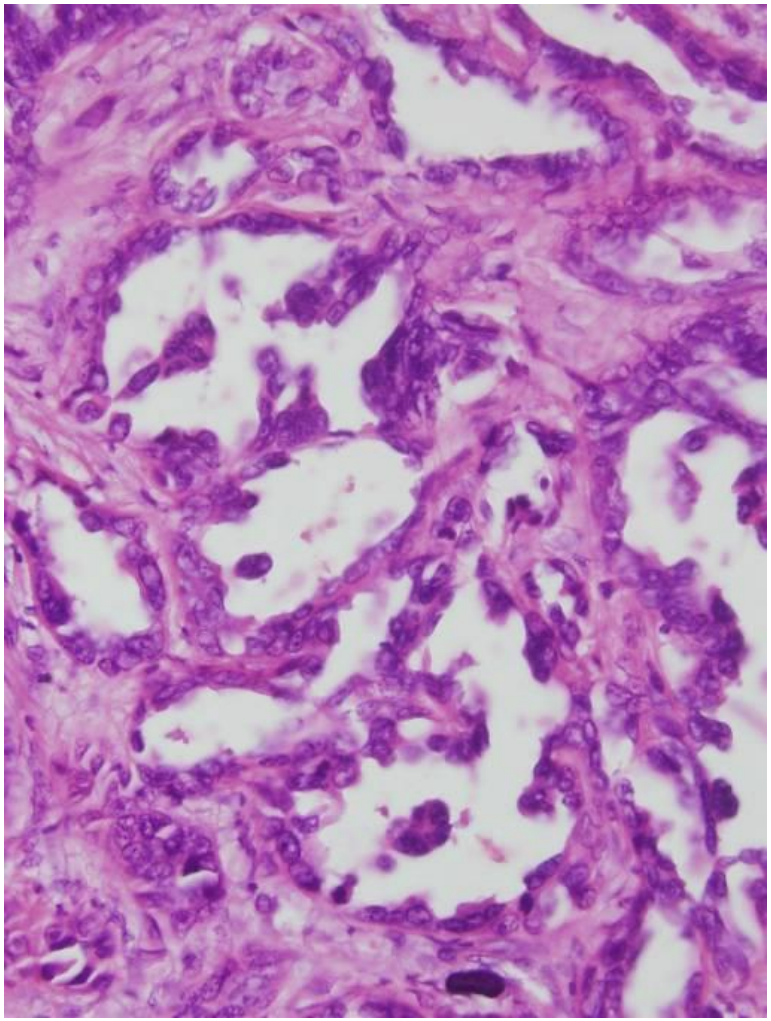


腎盂に接して発生するが、
腎盂粘膜上皮に癌はない

(神座、長嶋他：泌尿紀要，1997)

集合管癌

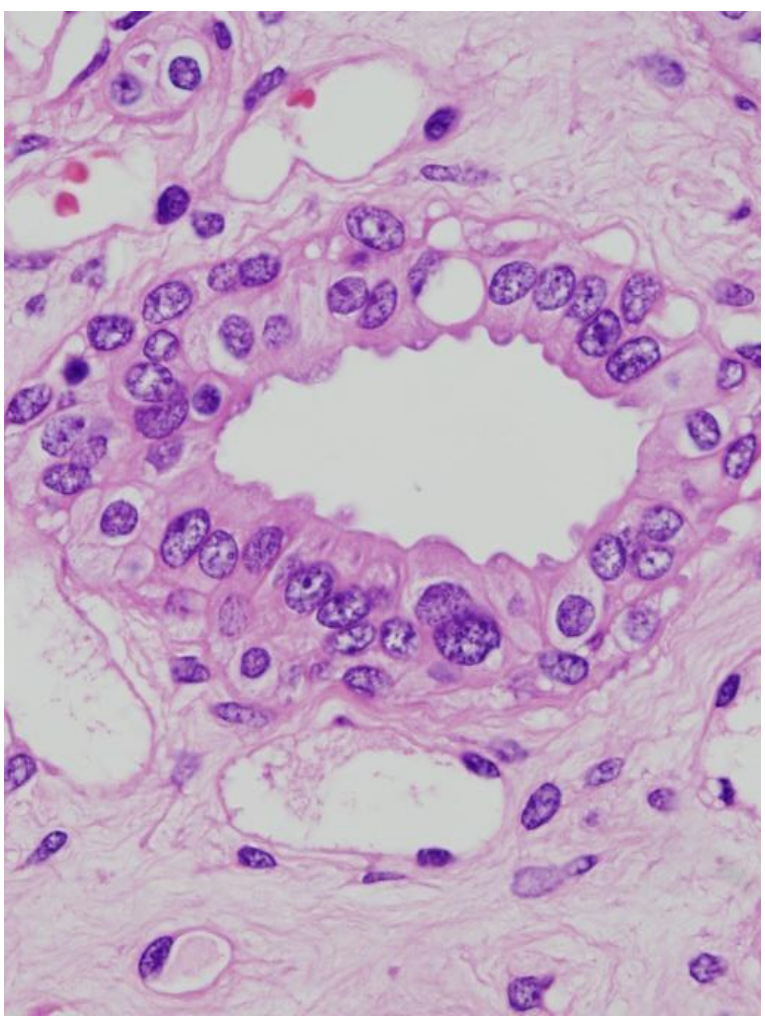


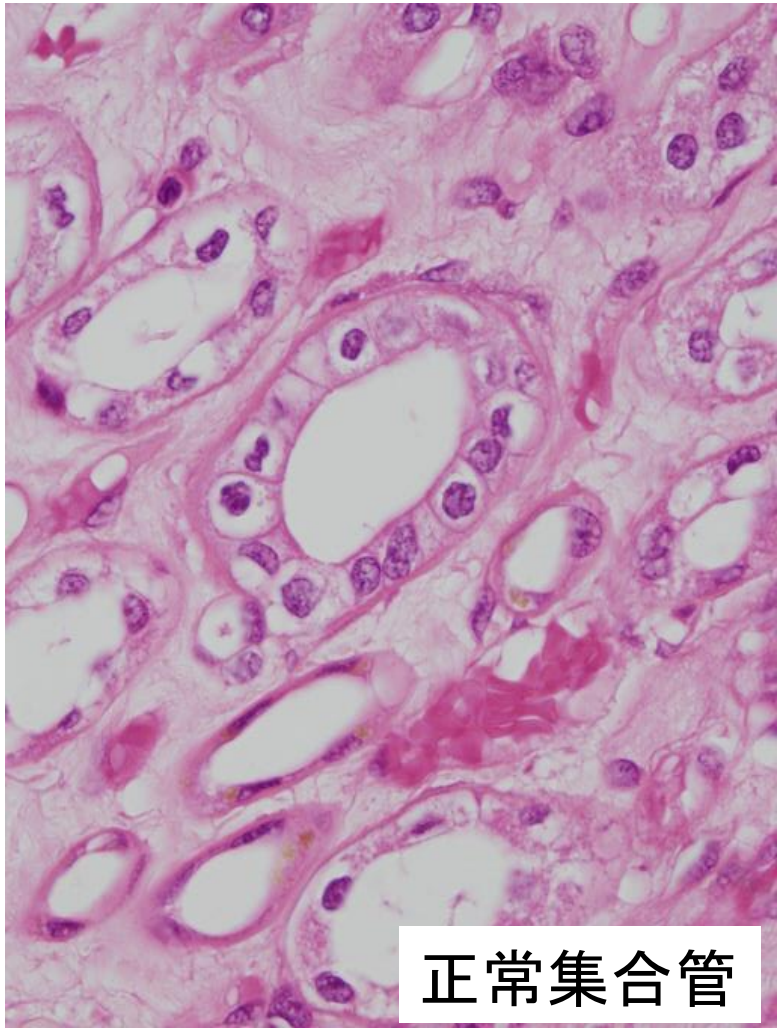


高度異型性腺管と線維性間質が特徴

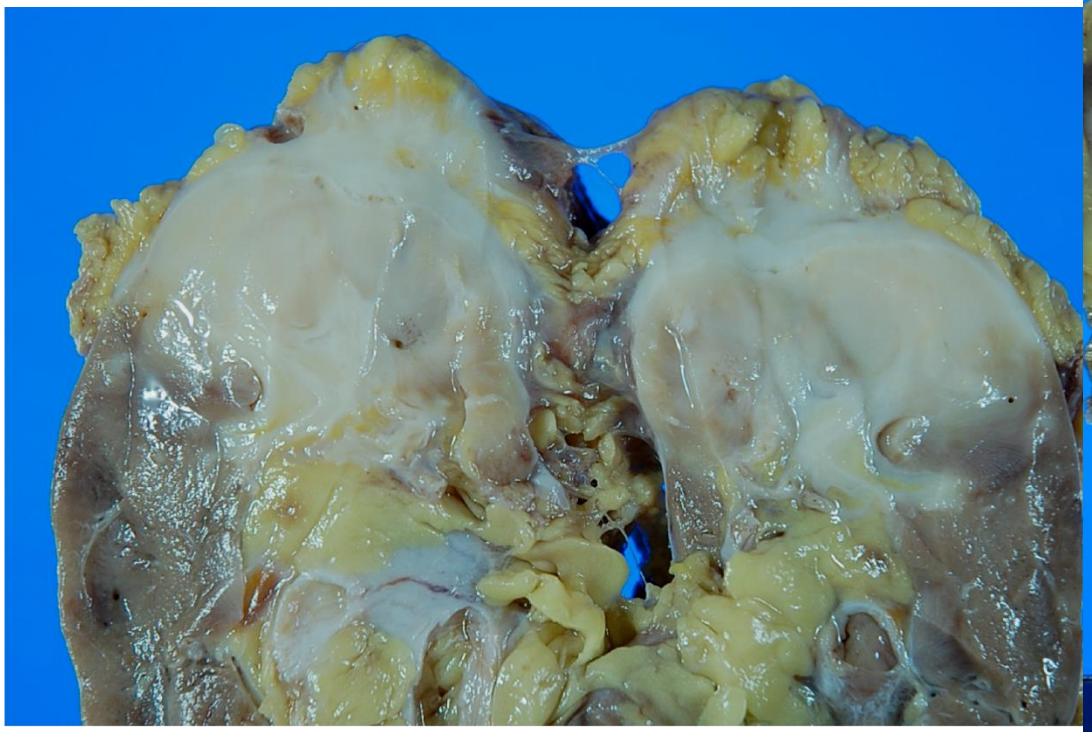
（加藤、長嶋他：泌尿紀要, 2004)

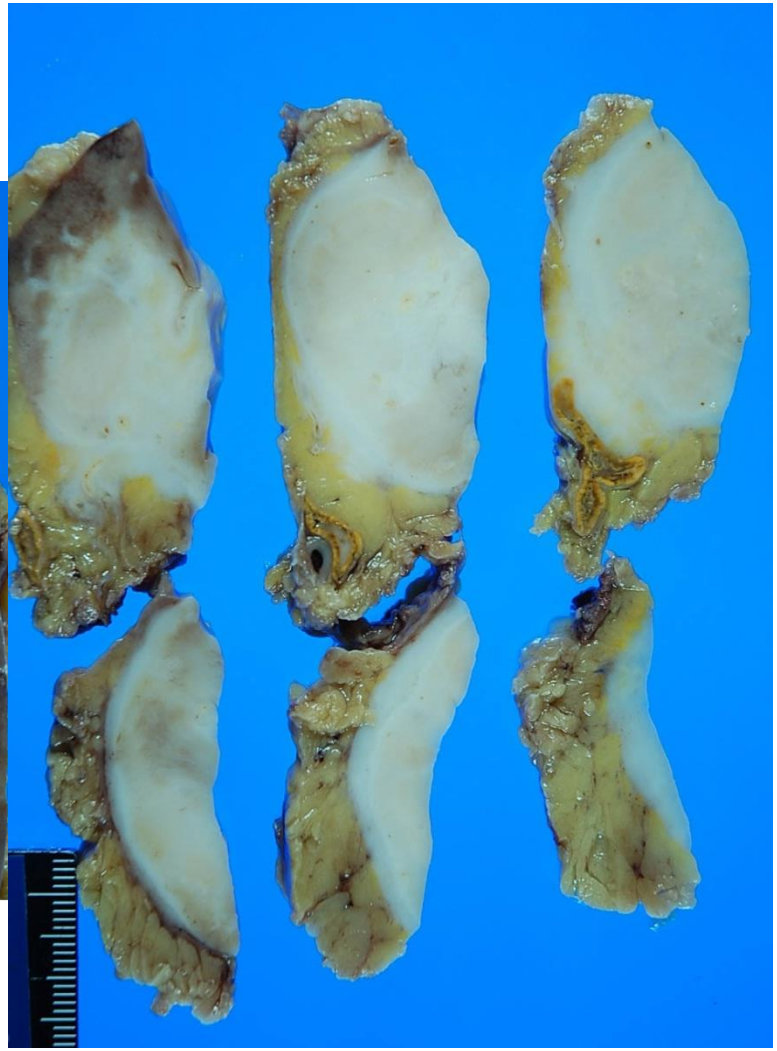
集合管癌周囲に見られた集合管上皮異形成





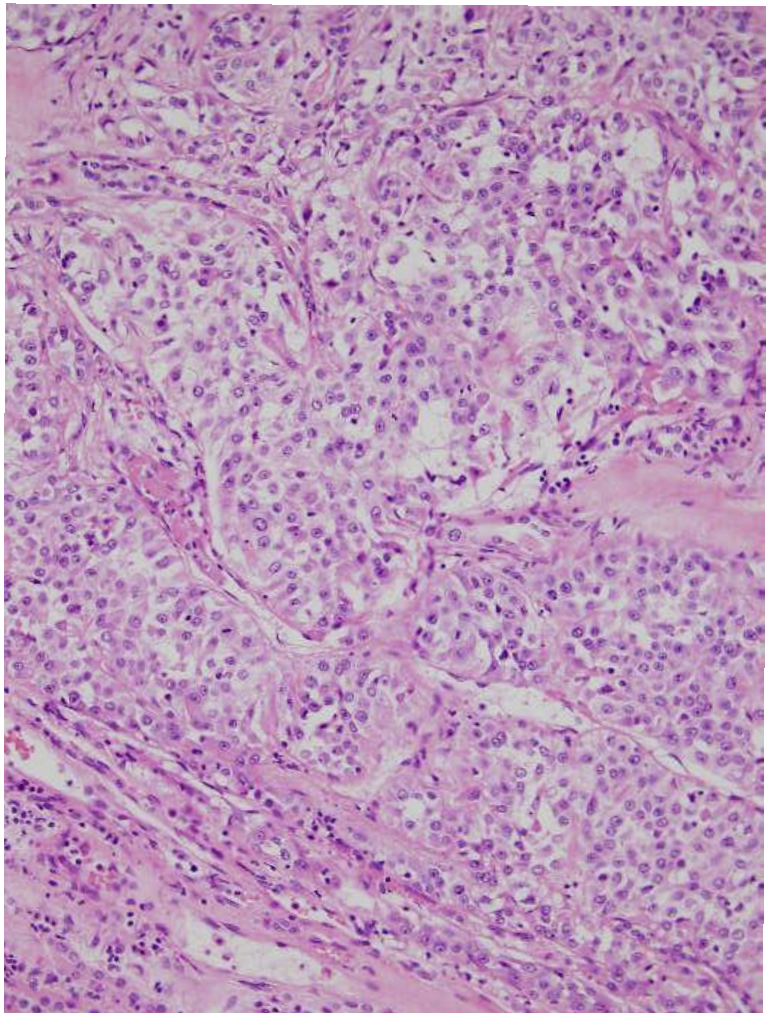
腎浸潤性腎盂癌

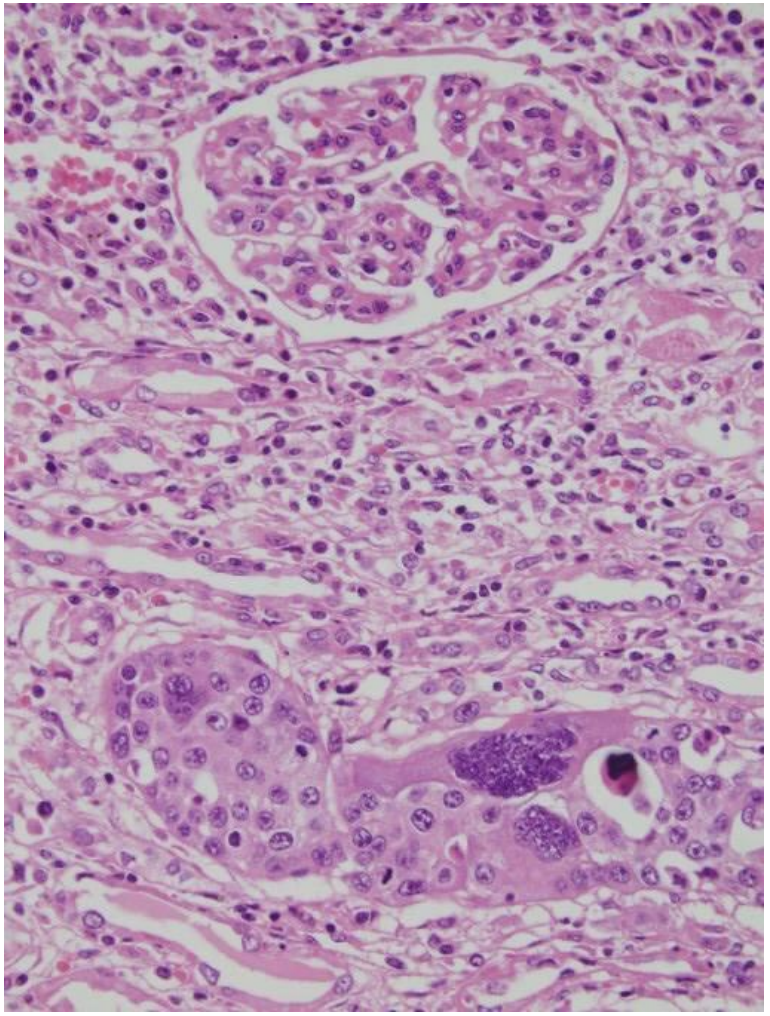




腫瘍は腎実質に浸潤
腎の輪郭を変えない
腎盂粘膜に明らかな腫瘍性病変なし

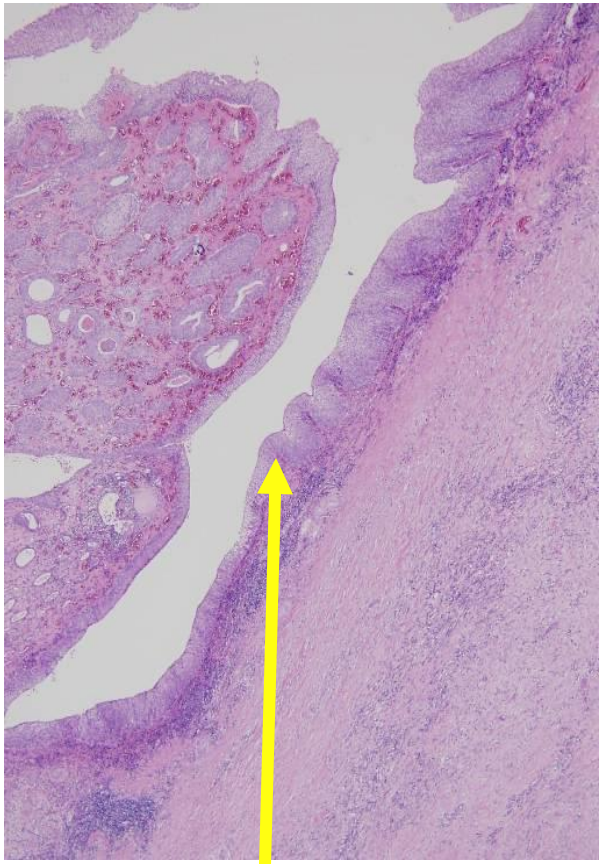
腎実質浸潤性腎盂癌

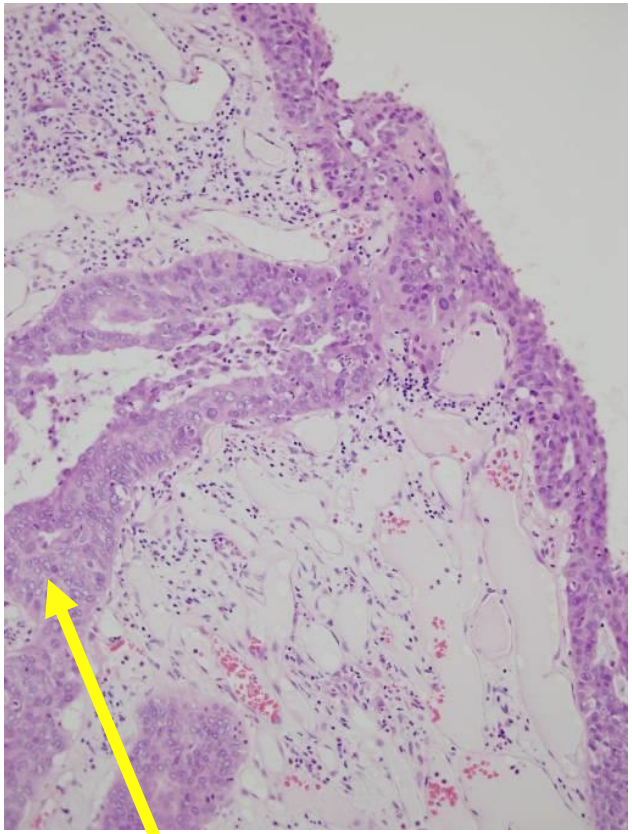


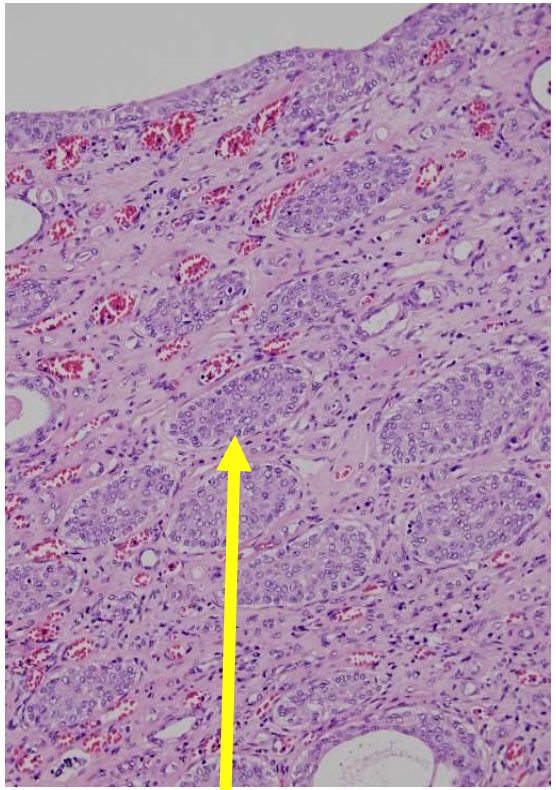


間質の線維化、炎症細胞浸潤を伴い、scirrhous growthを示す。
（逢坂、長嶋他：泌尿紀要, 2009）

腎浸潤性腎盂癌







腎盂には比較的平坦な尿路上皮癌

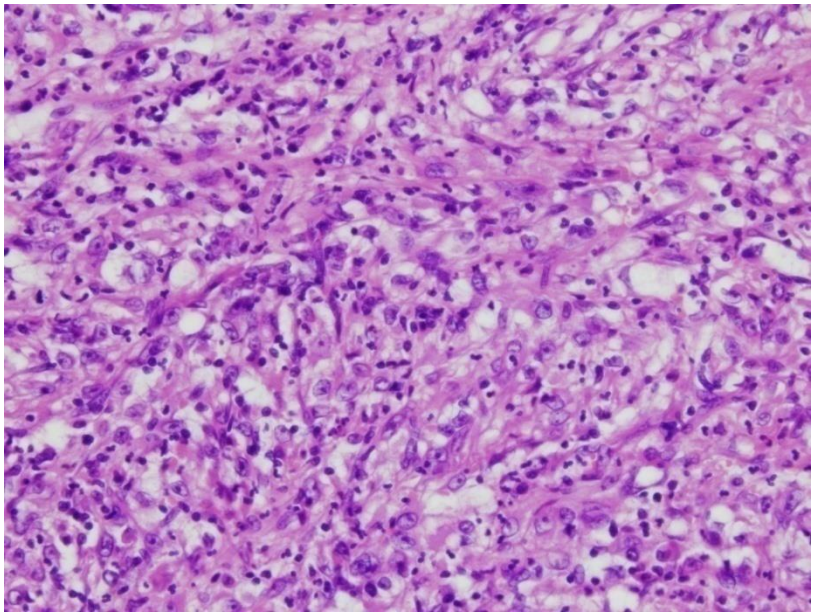
集合管のフレームを置換するように実質へ進展

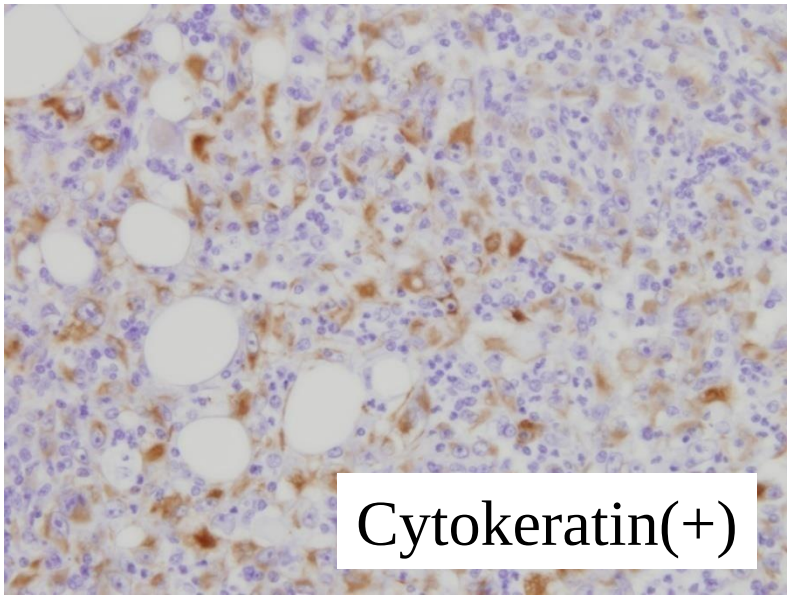
集合管癌，乳頭癌、腎実質浸潤性尿路上皮癌の鑑別のための免疫組織化学抗体パネル

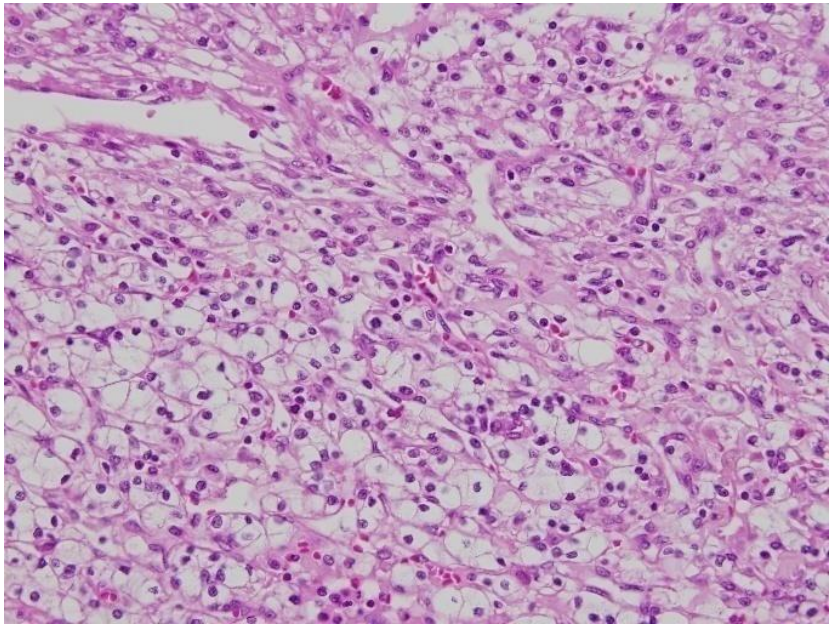
	集合管癌	乳頭状腎細胞癌	腎浸潤性尿路上皮癌
AMACR	−	+	−
PAX8	+	+	−
CD10	−	+	±
HMW-CK	±	−	+
p63/p40	-/-	-/-	+
GATA3			

Kobayashi, Nagashima et al. *Hum Pathol*, 2008

紡錘細胞型腎細胞癌

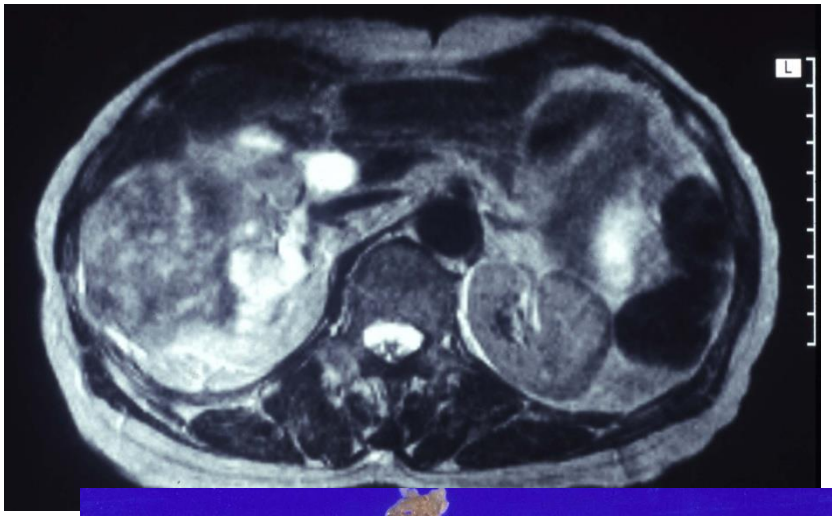


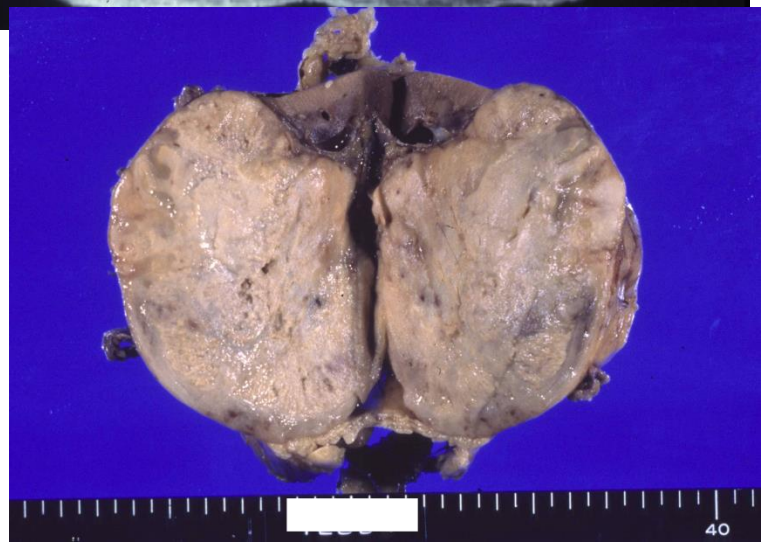


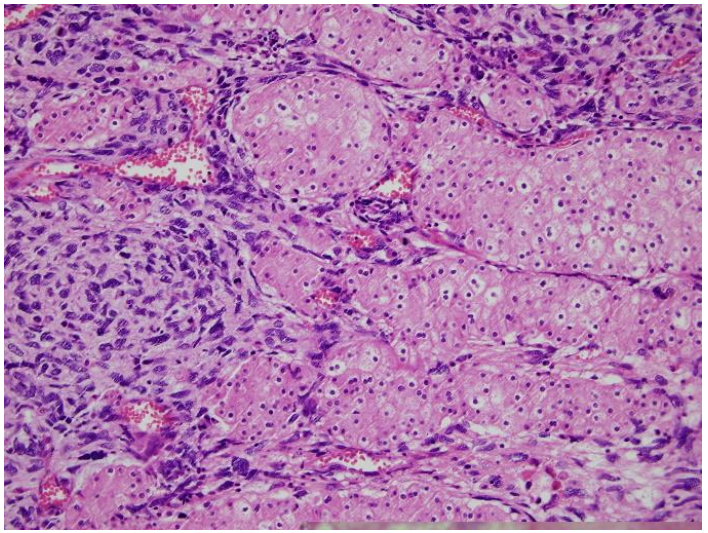


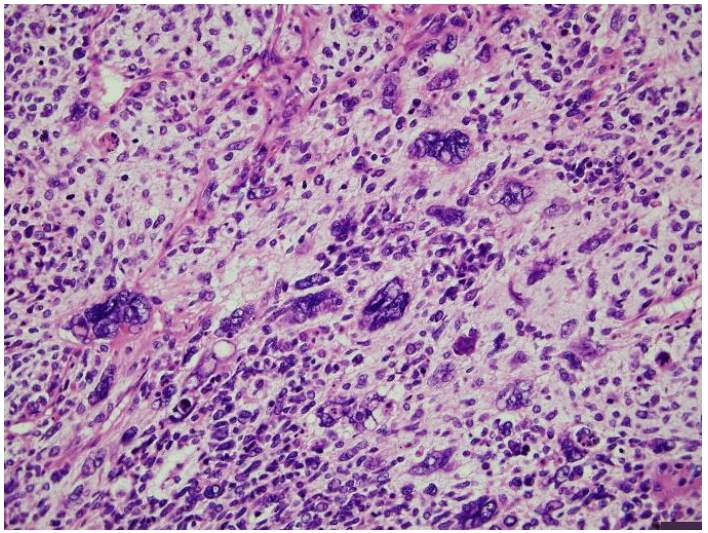
- 紡錘形細胞癌は、遺伝子異常の蓄積により既存の組織型からprogression
- 診断では元の組織型に紡錘細胞性変化（類肉腫性変化）があることを付記. 不明ならば分類不能とする.
- 例　紡錘細胞変化を伴う淡明細胞癌

嫌色素性腎細胞癌は類肉腫化しやすい







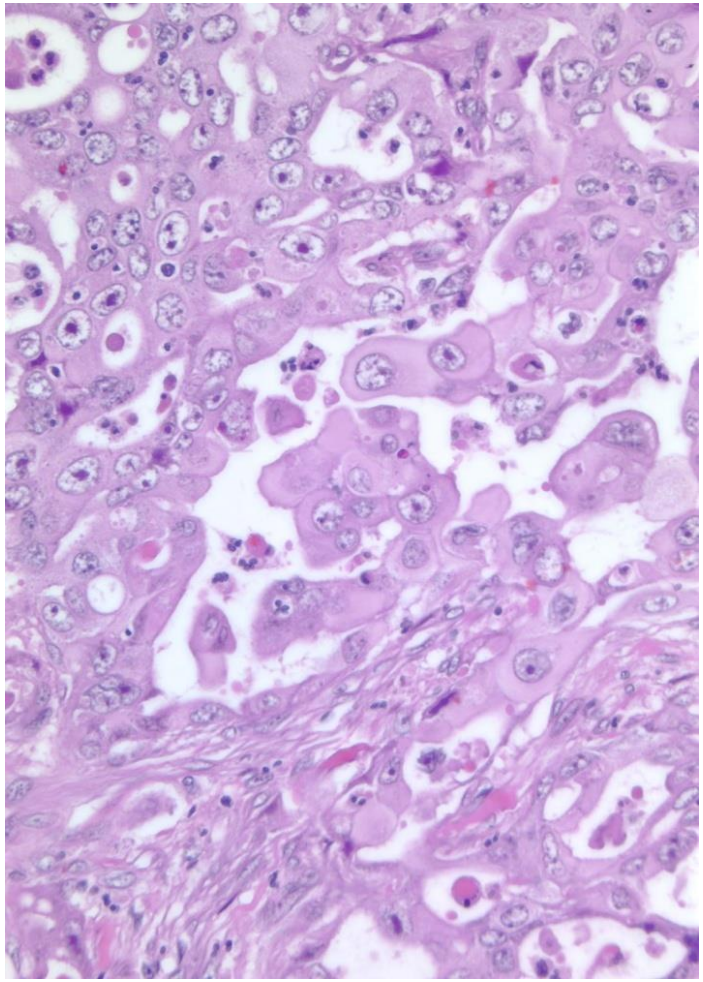


- 基盤となっている組織型は嫌色素性が最も多かった。(Akhtar et al., Am J Surg Pathol, 1998：Nagashima et al, Pathol Res Pract, 1999)

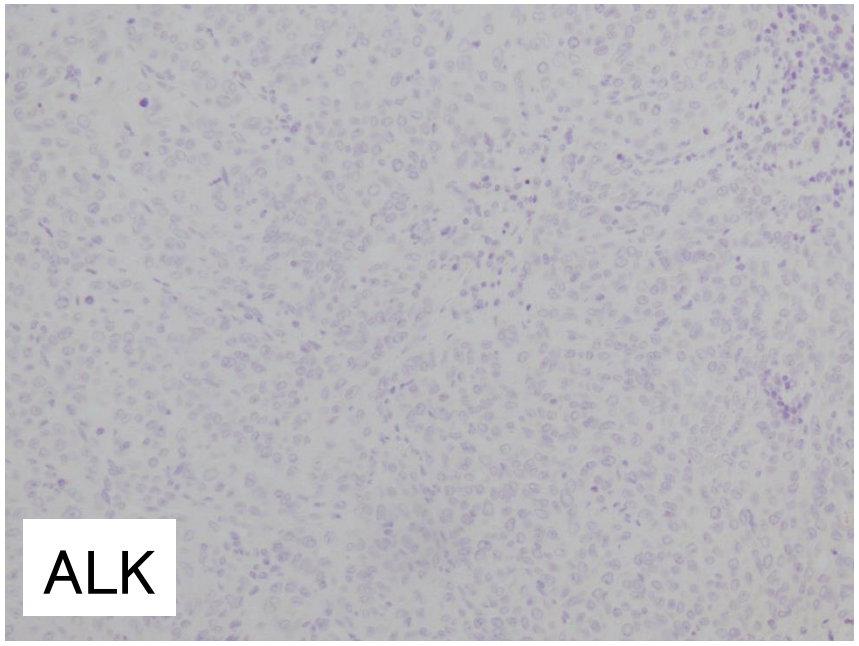
腎髄質癌 renal medullary carcinoma

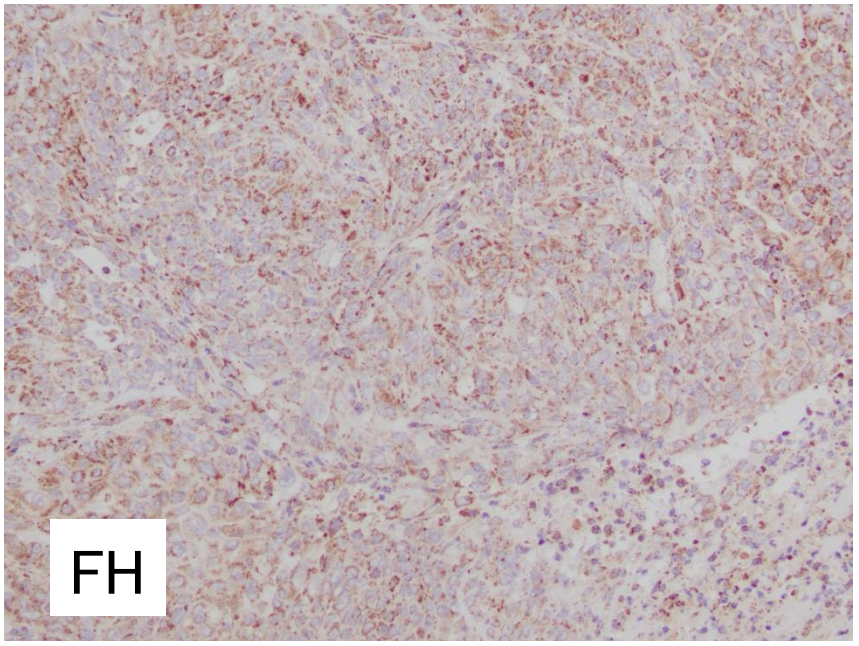
- 鎌状赤血球関連患者(HbSA, HbSC)に特異的な高悪性度腎細胞癌。
- 通常アフリカ系米国人に発生。男性に多い。

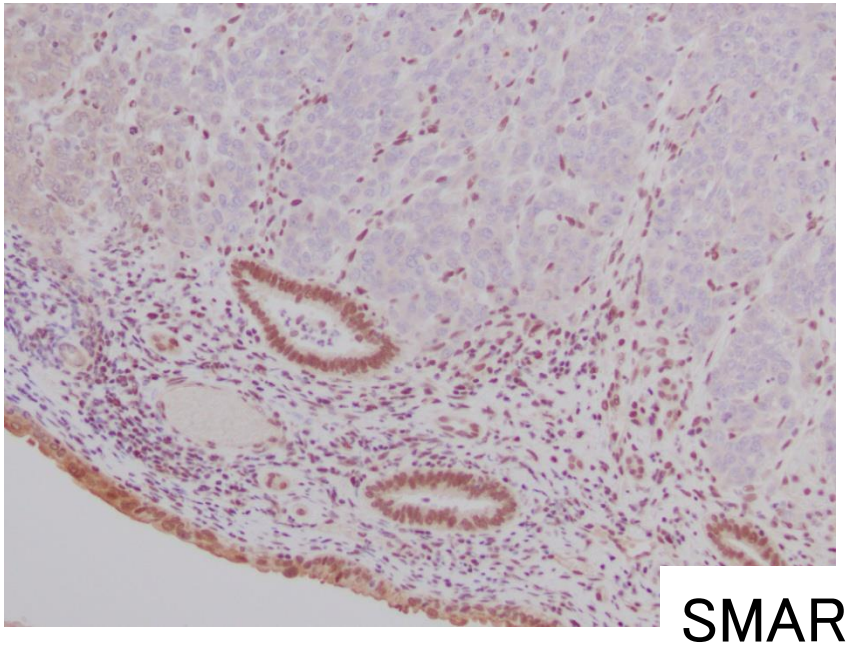
- *SMARCB1*欠失、*ABL-BCR*増幅など
- *ALK*転座？

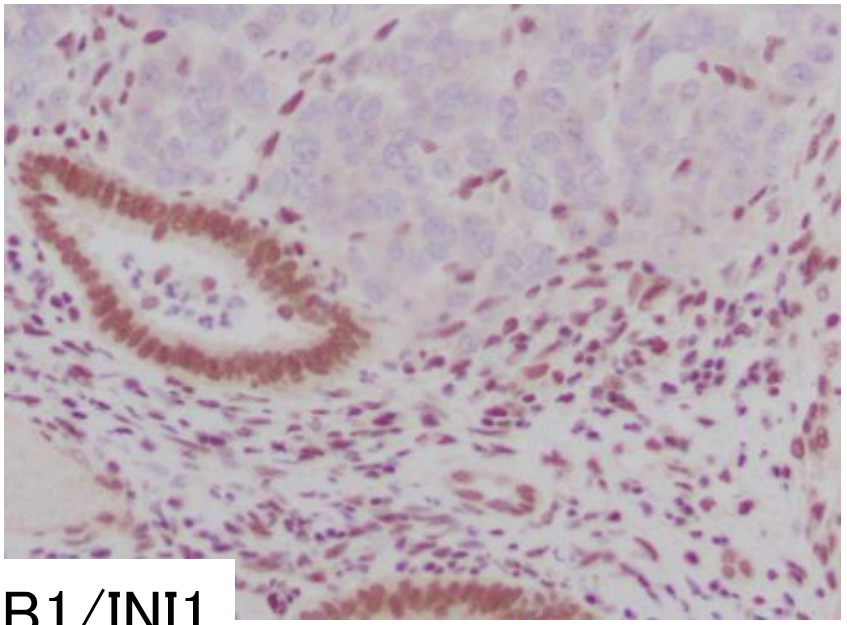


髄質癌
（都築豊徳先生より）









SMARCB1/INI1

腎腫瘍の診断に有用な免疫組織化学陽性マーカー

淡明細胞型腎細胞癌	CD10, RCC-ma, CA-IX
乳頭状腎細胞癌	AMACR (P504S), CK7
嫌色素性腎細胞癌	EMA, c-kit, E-cadherin, CK7
オンコサイトーマ	EMA, c-kit, E-cadherin, mitochondria antigen
集合管癌	HMW-CK, *UEA-1*, PAX8
粘液管状紡錘細胞癌	AMACR (P504S), CK7
転座型腎細胞癌	TFE3, TFEB, cathepsin K, melanosome (HMB45)
腎芽腫/後腎性腺腫	WT1, CD57
血管筋脂肪腫 類上皮性血管筋脂肪腫	melanosome (HMB45), SMA, Melan A, tyrosinase, microphthalmia transcription factor (MiTF)
尿路上皮癌	HMW-CK, p63, GATA3, uroplakin 2

AMACR, α-methyl acylCoA racemase; CA, carbonic anhydrase; CK, cytokeratin; HMW, high molecular weight; SMA, smooth muscle- specific actin; *UEA-1*, *Ulex europeaus-1*（レクチン）

Kuroda, Ohe, Nagashima et al. *Pathol Int,* 2013

腎腫瘍の診断に有用な免疫組織化学陰性マーカー

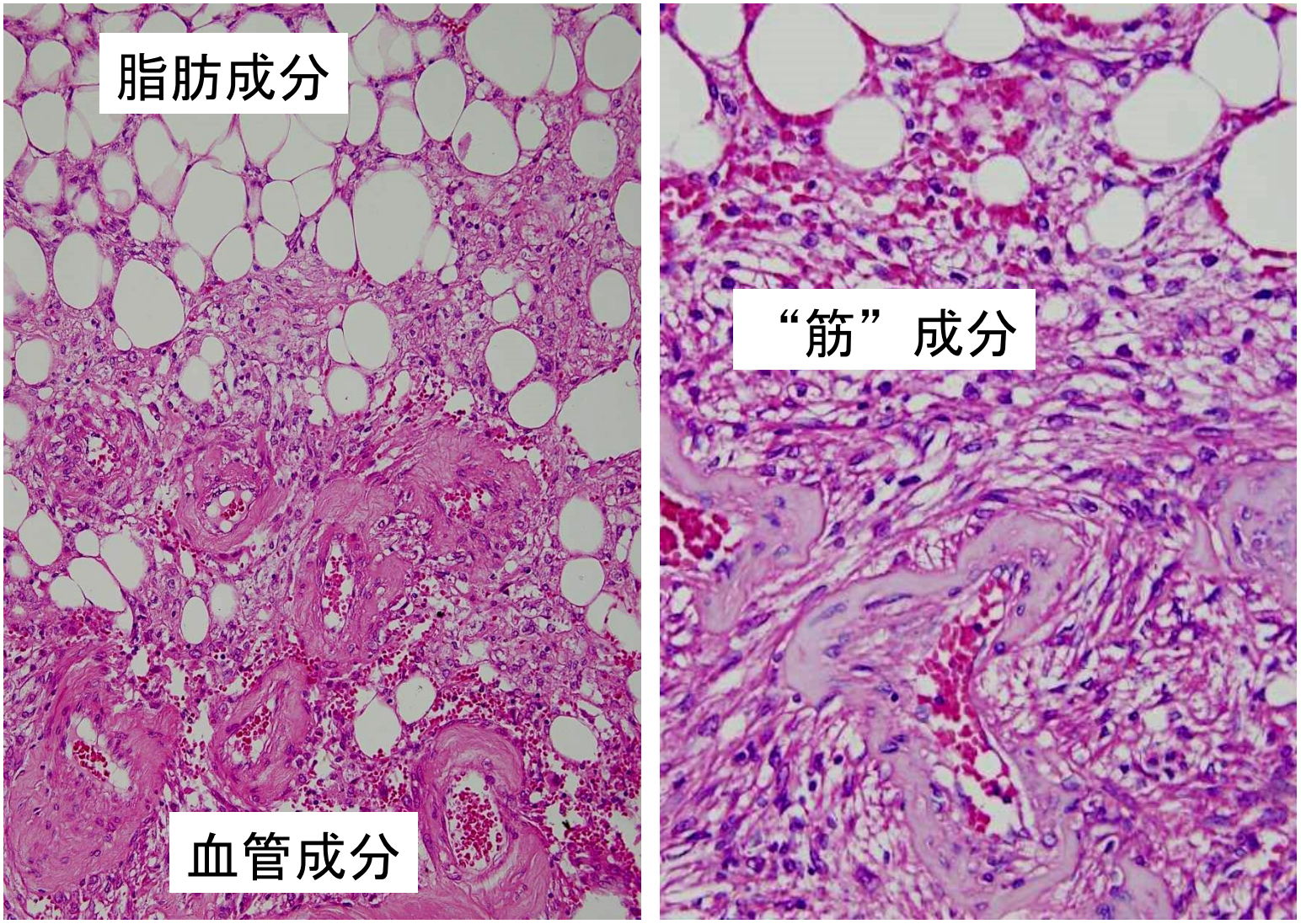
SDH欠損腎細胞癌	SDHB, SDHA
HLRCC随伴腎細胞癌	Fumarate hydratase
悪性ラブドイド腫瘍 腎髄質癌	INI1

長嶋他、診断病理　2016

PQ7　腎腫瘍なんて所詮、腎細胞癌だけじゃあないですか？

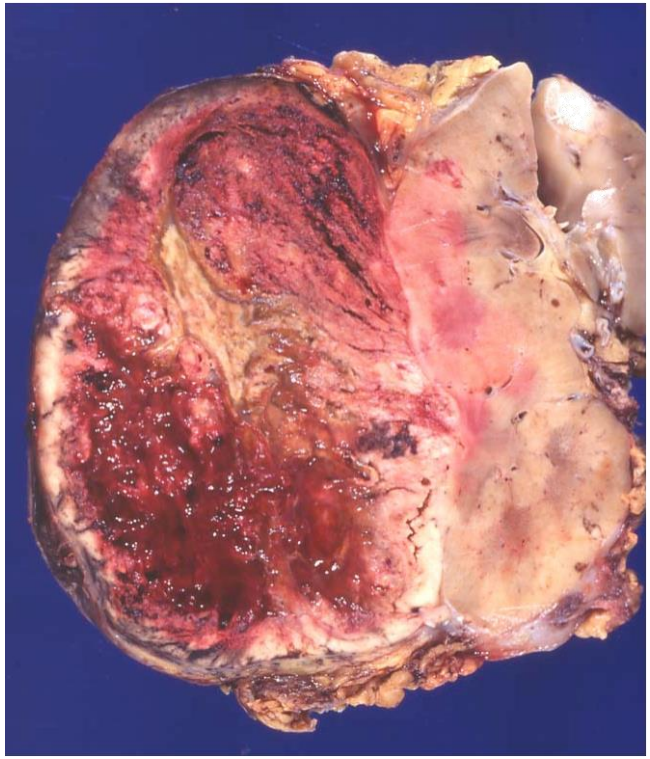
- そんなことは決してありません。
- 腎細胞癌だけでも多種多彩です。
- とらわれると危険　腎腫瘤＝腎腫瘍=腎がん=腎癌=腎細胞癌=淡明細胞型腎細胞癌のようにです。（腎腫瘍、悪夢の恣意的等式）
- だからこそ私は食べさせていただいております。（腎腫瘍コンサルテーション：年間60-90例：昨年は123例）

血管筋脂肪腫



Nagashima et al. *Virchows Arch A*, 1988

類上皮性血管筋脂肪腫
TSCに合併したRCCは眉唾

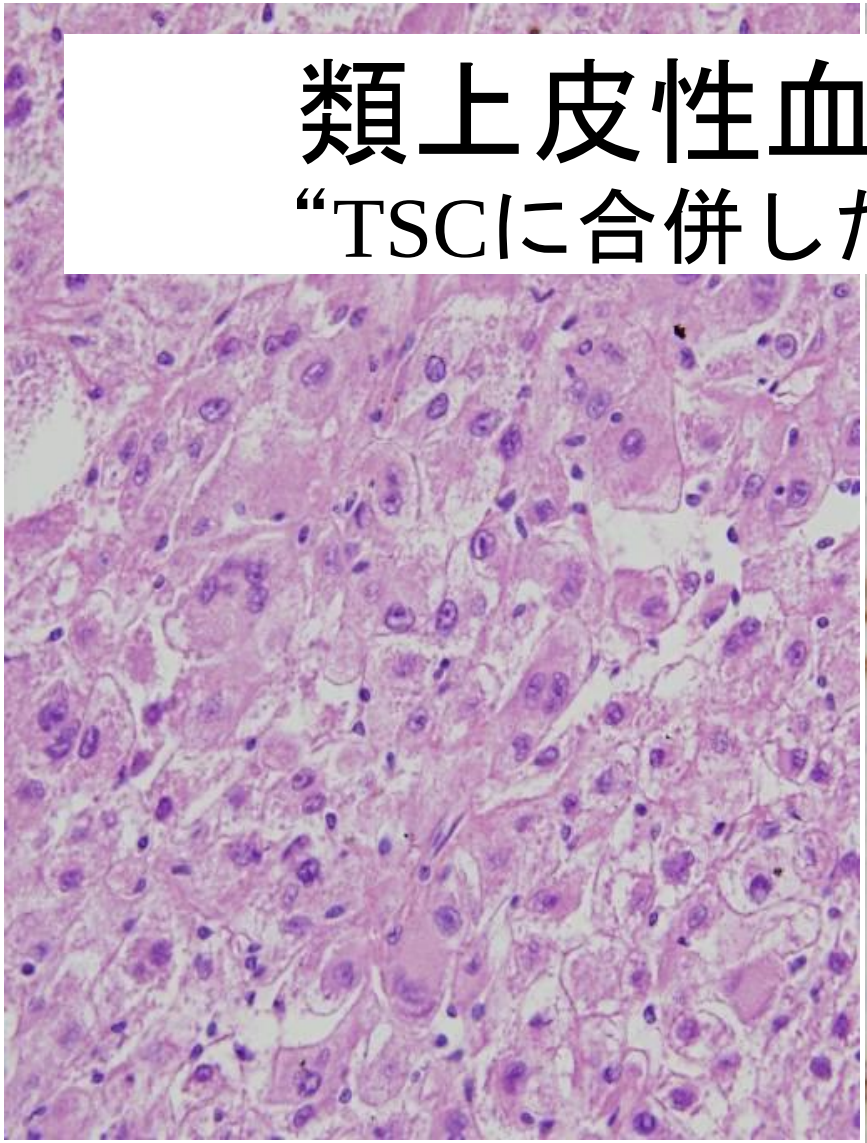


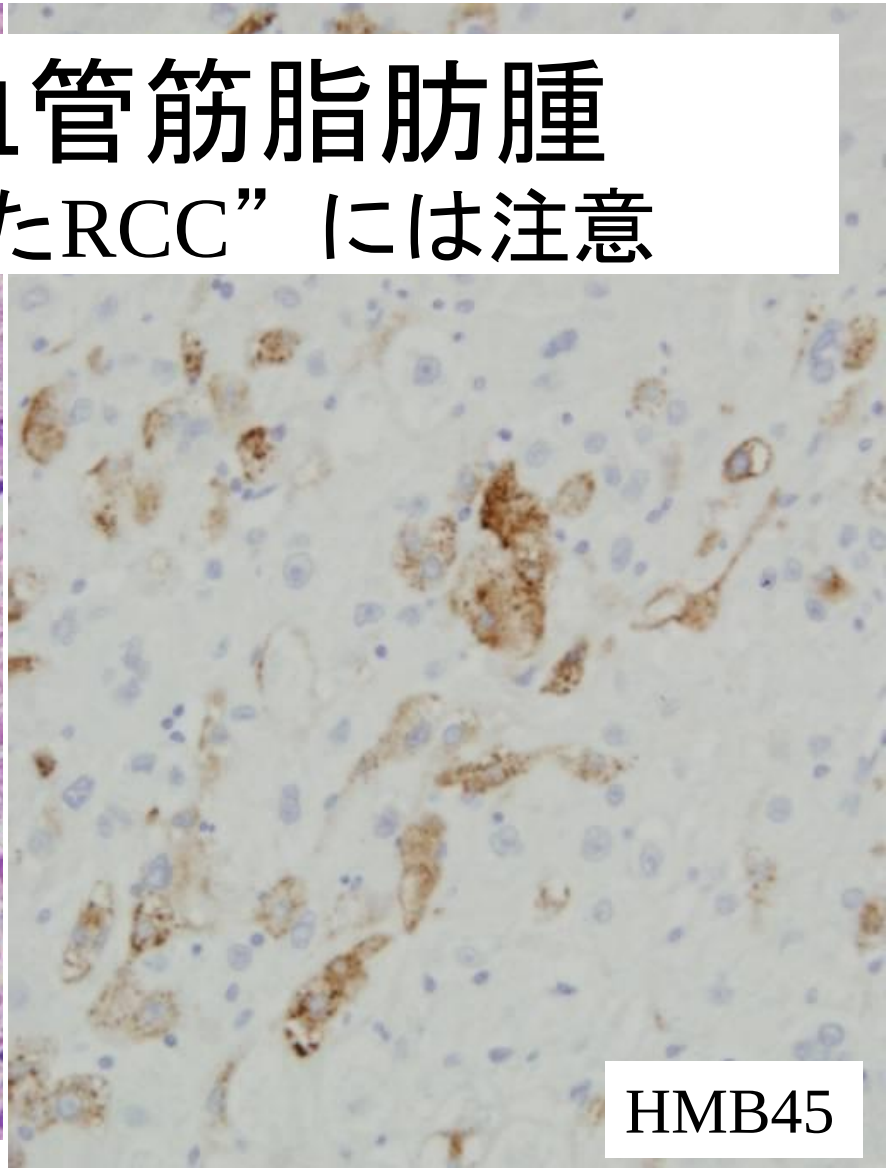
- “平滑筋様成分”が類上皮状形態を示すmalignant potentialを有する、まれな間葉系腫瘍。

- 半数以上は結節性硬化症に合併
- M=F、平均38歳

- 存在を知り，疑うことが大事。

類上皮性血管筋脂肪腫
“TSCに合併したRCC”には注意





HMB45と反応性を示す。
平滑筋アクチン陽性、上皮マーカー陰性。

類上皮性血管筋脂肪腫

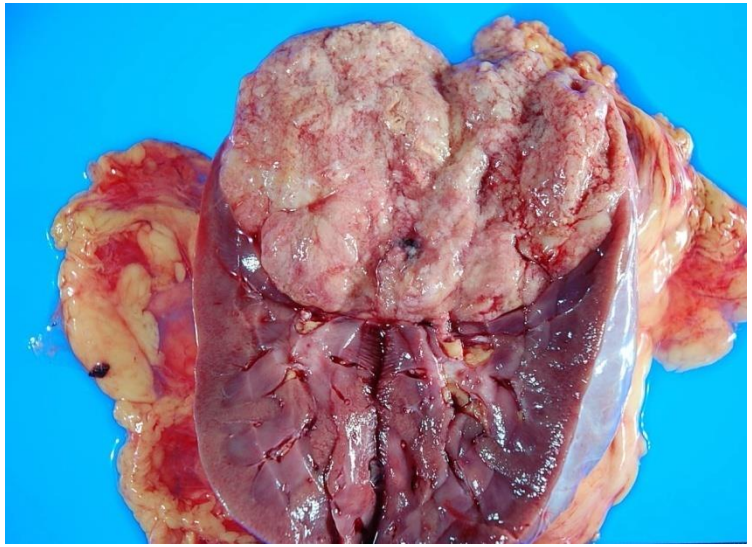
- まれな腎非上皮性腫瘍、malignant potentialあり。
- 半数が結節性硬化症に合併
- 組織学的には異型性の強い腫瘍細胞の類上皮型配列から成る。
- 免疫組織化学染色で筋原性マーカーやメラノサイトマーカーを検討することは鑑別に有用。併せて、転座腎癌の除外も求められる。

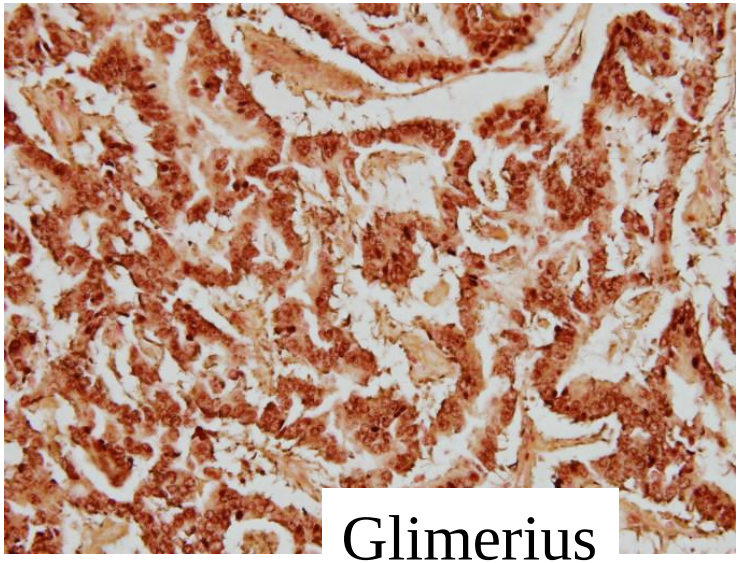
- (1) 結節性硬化症患者、(2) 若年者 (30-40歳代まで)、特に女性、(3) 通常の血管筋脂肪腫の合併例などでは本腫瘍を疑い、検討を加えるべき。

- 過去に”結節性硬化症に合併した腎癌”という報告があるが、類上皮性血管筋脂肪腫かもしれない。

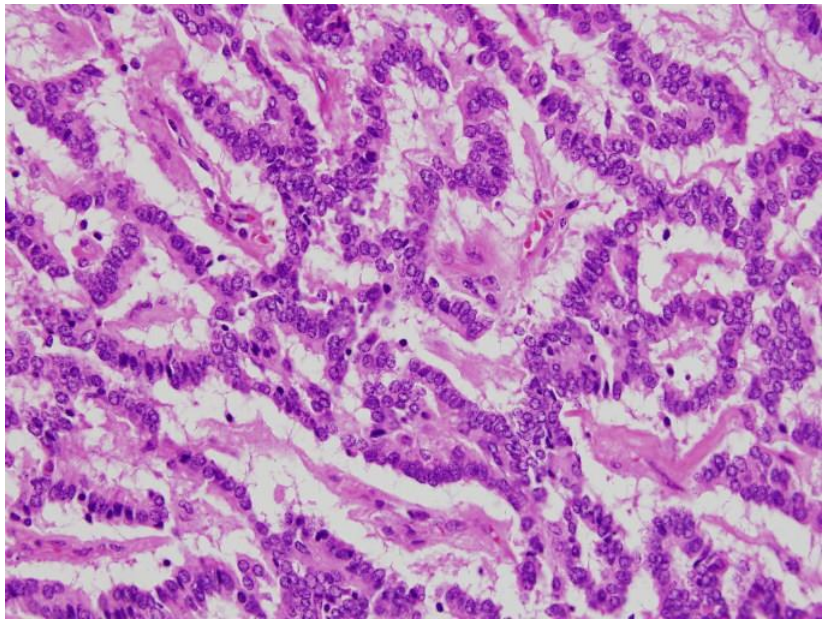
(Kato, Nagashima et al. *Pathol Int*, 2009； Tsukada, Nagashima et al. *Int J Urol*, 2013; Jinzaki, Nagashima et al. *Abdominal Imaging*, 2014)

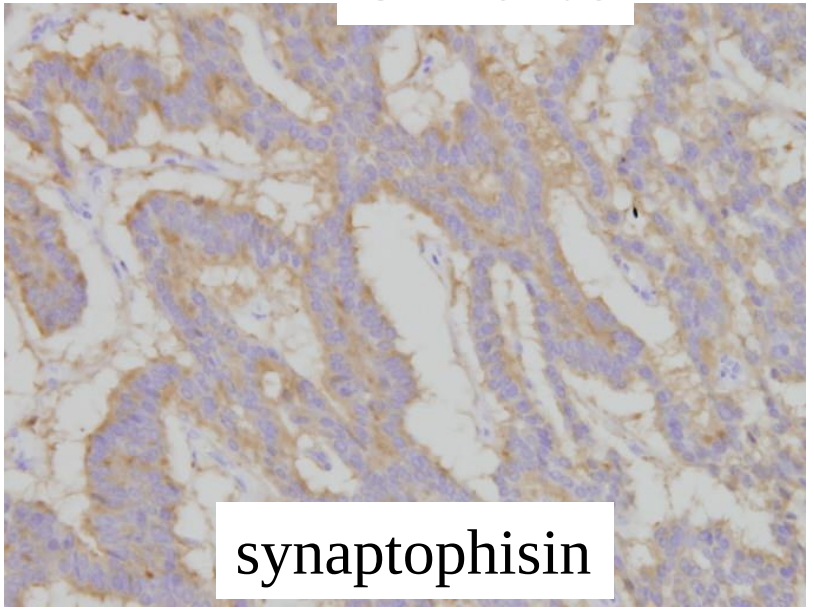
Carcinoid tumor





Glimerius

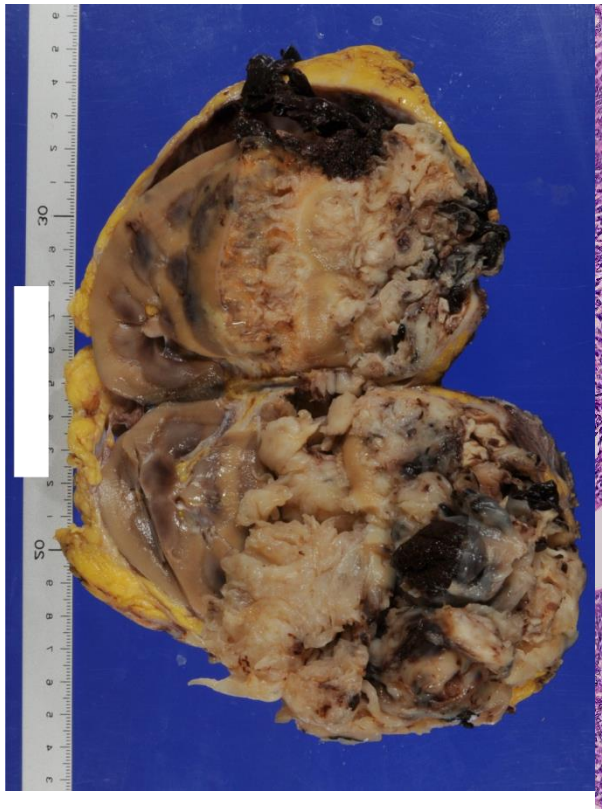


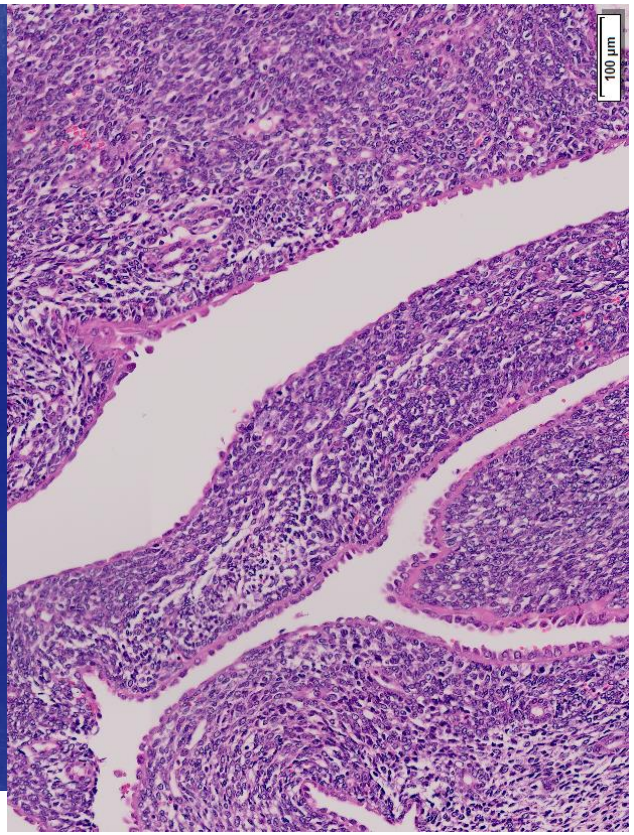


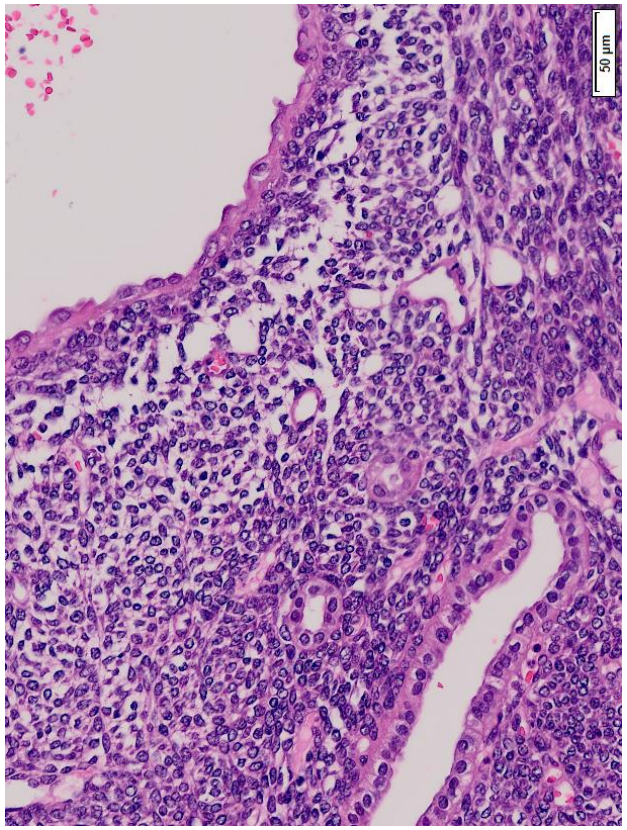
synaptophisin

（三条ら；泌尿紀要，2012;　Kuroda, Nagashima et al. Histol Histopathol, 2013)

腎滑膜肉腫 Synovial sarcoma



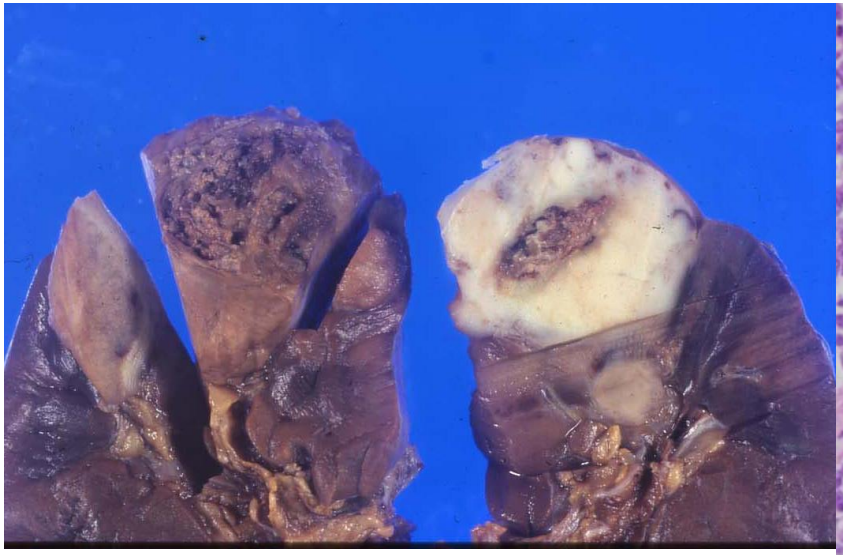


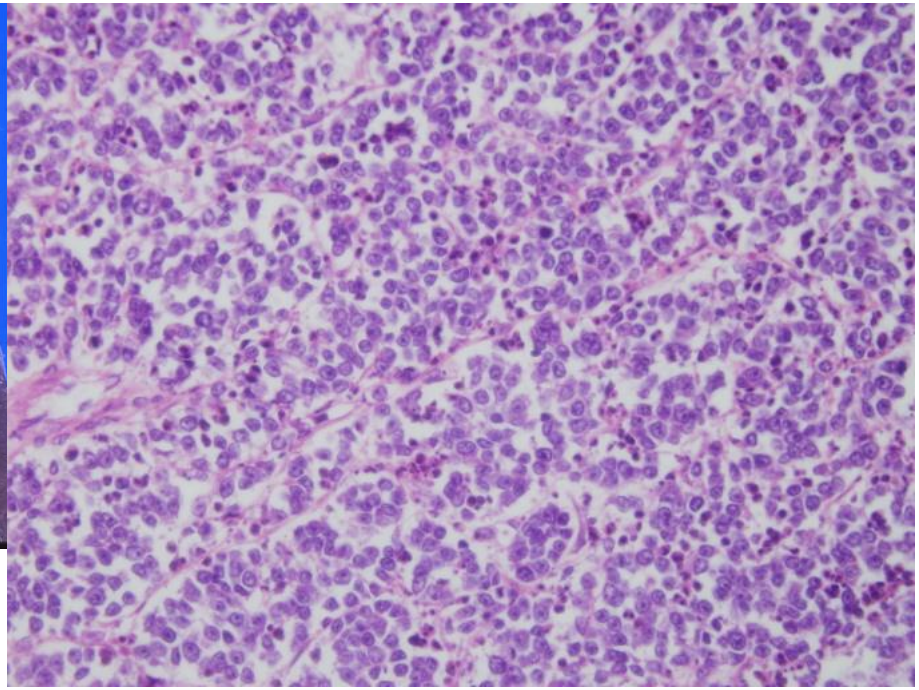


- きわめて稀。
- 1999年にFariaらの報告以来、現在までに約30例の報告
- 長期予後は不明、予後不良と推測される
  術後再発9例中4例が1年以内に死亡
- 染色体転座t(X;18)(p11.2;q11.2)の証明が診断には必須

Kawahara, Nagashima et al, Case J, 2009

Primitive neuroectodermal tumor(PNET)/Ewing肉腫





- 未熟な小型円形細胞からなり、一部神経管を模倣するロゼットを形成
- これまで35例が報告。平均27歳。M:F=3:2
- t(11;22)など*EWS* (*ETS* family gene)を巻き込む転座（*EWS-FLI1*)の証明が必要

傍糸球体細胞腫
Juxtaglomerular cell tumor

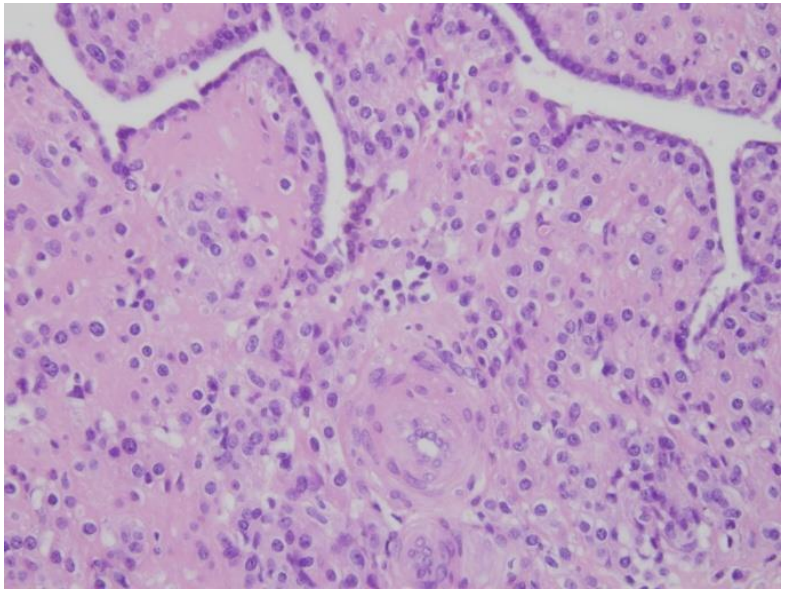


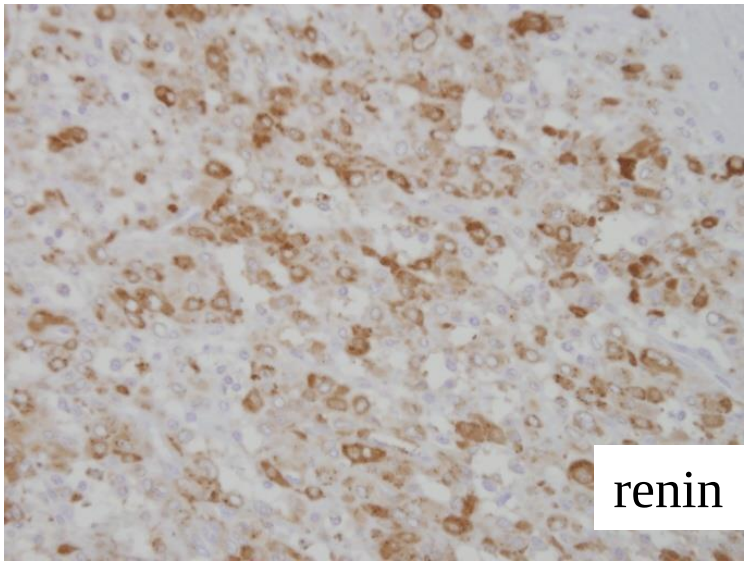
- ✓ reninを産生する良性腫瘍
- ✓ 頻度は低い（70例程度）
- ✓ 若年（平均27歳），女性に多
- ✓ 高血圧、低カリウム血症を生じる
- ✓ 良性の経過をとる．　1例のみ転移
- ✓ 切除により、高血圧改善.

- ✓ 他腎腫瘍でもrenin産生例あり。
- ✓ （腎細胞癌、腎芽腫）

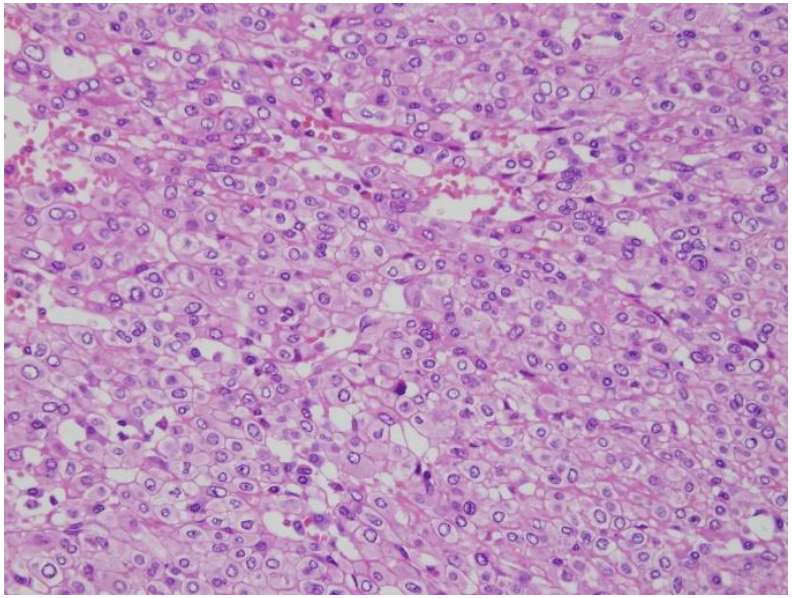
- ✓ 小型，境界明瞭，黄褐色腫瘍

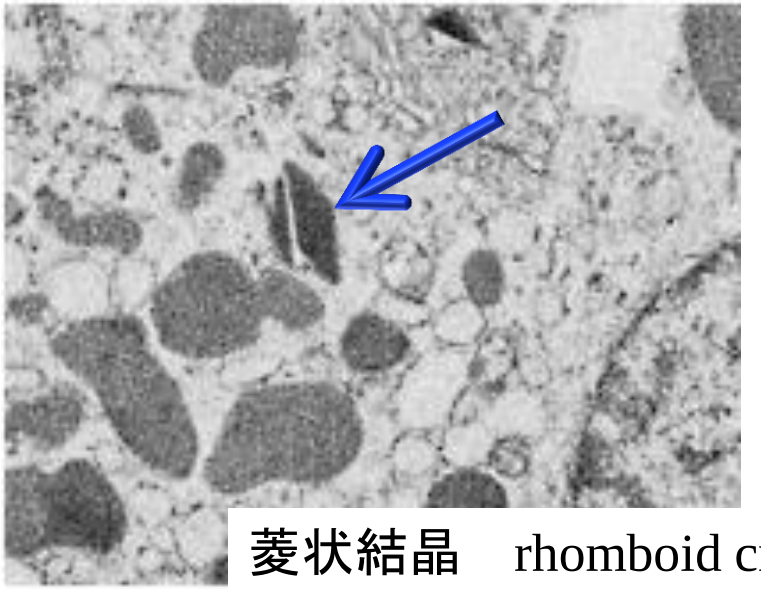
傍糸球体細胞腫





renin

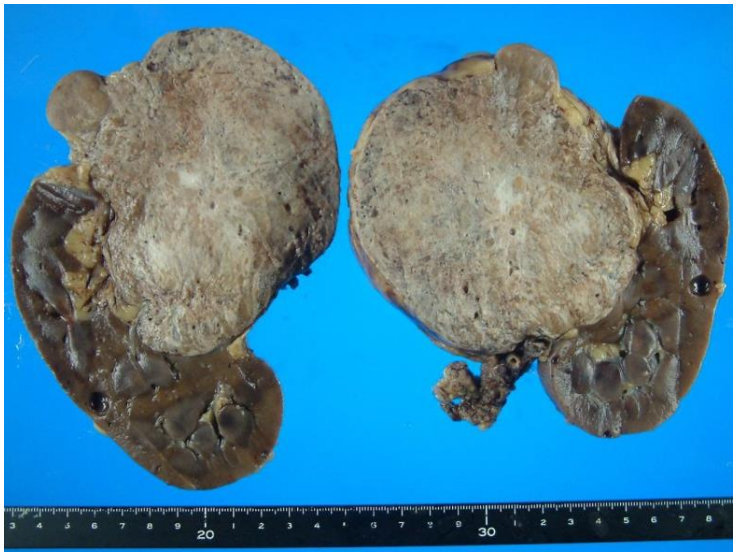


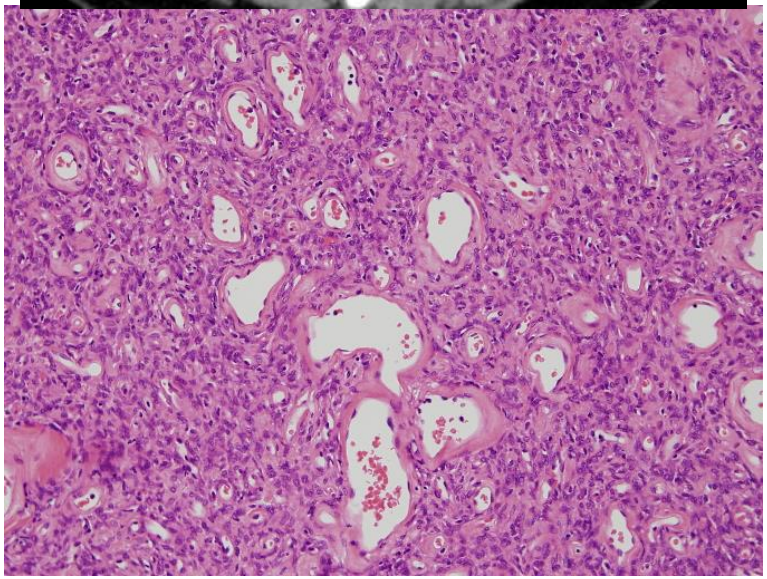


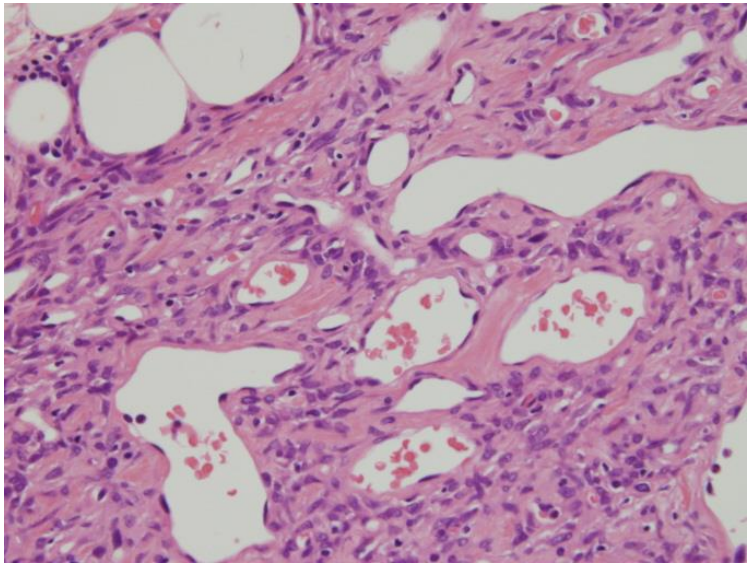
菱状結晶　rhomboid crystal

腎洞に発生したSolitary fibrous tumor









(Nakajima, Nagashima et al., Asia Oceania J Nucl Med Biol 2015)

PQ8 腎腫瘍針生検

- 腎腫瘤は必ずしも腎細胞癌ではない。
- 臨床歴や画像所見に注意。
- 組織構築、細胞所見をしっかり観察。
- まずは淡明細胞型腎細胞癌の確定または除外から。
- 後腹膜軟部腫瘍や悪性リンパ腫も鑑別候補に入れる。

腎腫瘍針生検にあたって

- 小径腎腫瘍の組織型決定⇒watchful waitingか、部分切除か。
- 切除不能例について補助療法決定⇒腎細胞癌(腎実質性上皮性悪性腫瘍）であれば分子標的療法、免疫チェックポイント阻害剤；腎盂尿路上皮癌であれば化学療法。
- 血管筋脂肪腫、後腹膜腫瘍、悪性リンパ腫なども鑑別に入れましょう。

鑑別候補

- 切除不能な浸潤性腫瘍(補助療法の決定)

  ccRCC, collecting duct carcinoma, spindle cell carcinoma, invasive urothelial carcinoma of the pelvis, sarcoma (primary or retroperitoneal), malignant lymphoma

- 小径腫瘍(active surveillanceの可否)

  RCC (small-sized), angiomyolipoma, oncocytoma, metanephric adenoma etc.

表1　鑑別に有用な臨床情報

臨床情報	検討すべき組織型
若年患者	腎芽腫，*Mit*転座型腎細胞癌
女性患者	粘液管状紡錘細胞癌，後腎性腺腫，混合性上皮間質腫瘍
家族歴	淡明細胞型腎細胞癌（von Hippel-Lindau病） 嫌色素性腎細胞癌，オンコサイトーマ，HOCT (Birt-Hogg-Dube症候群） 乳頭状腎細胞癌 I型（家族性乳頭状腎細胞癌） 高度異型性乳頭状腎細胞癌　（遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群 血管筋脂肪腫，類上皮性血管筋脂肪腫（結節性硬化症）
境界明瞭，腎外突出	後腎性腺腫
石灰化	*Mit*転座型腎細胞癌，後腎性腺腫
中心性瘢痕	オンコサイトーマ
浸潤性増殖	集合管癌，紡錘細胞癌，浸潤性尿路上皮癌，肉腫，転移性腫瘍
臓器移植後	移植後リンパ増殖性疾患

長嶋洋治ほか：診断病理，2017

表2　組織構築からの鑑別

組織構築	鑑別すべき組織型
胞巣状	淡明細胞型腎細胞癌，*Mit*転座型腎細胞癌
乳頭状	乳頭状腎細胞癌，*Mit*転座型腎細胞癌，淡明細胞乳頭状腎細胞癌
巣状	嫌色素性腎細胞癌，オンコサイトーマ，*Mit*転座型腎細胞癌
肉腫様	紡錘細胞癌，粘液管状紡錘細胞癌，血管筋脂肪腫
混合型	紡錘細胞癌変化を伴った腎細胞癌または尿路上皮癌，腎芽腫，混合性上皮間質腫瘍，滑膜肉腫

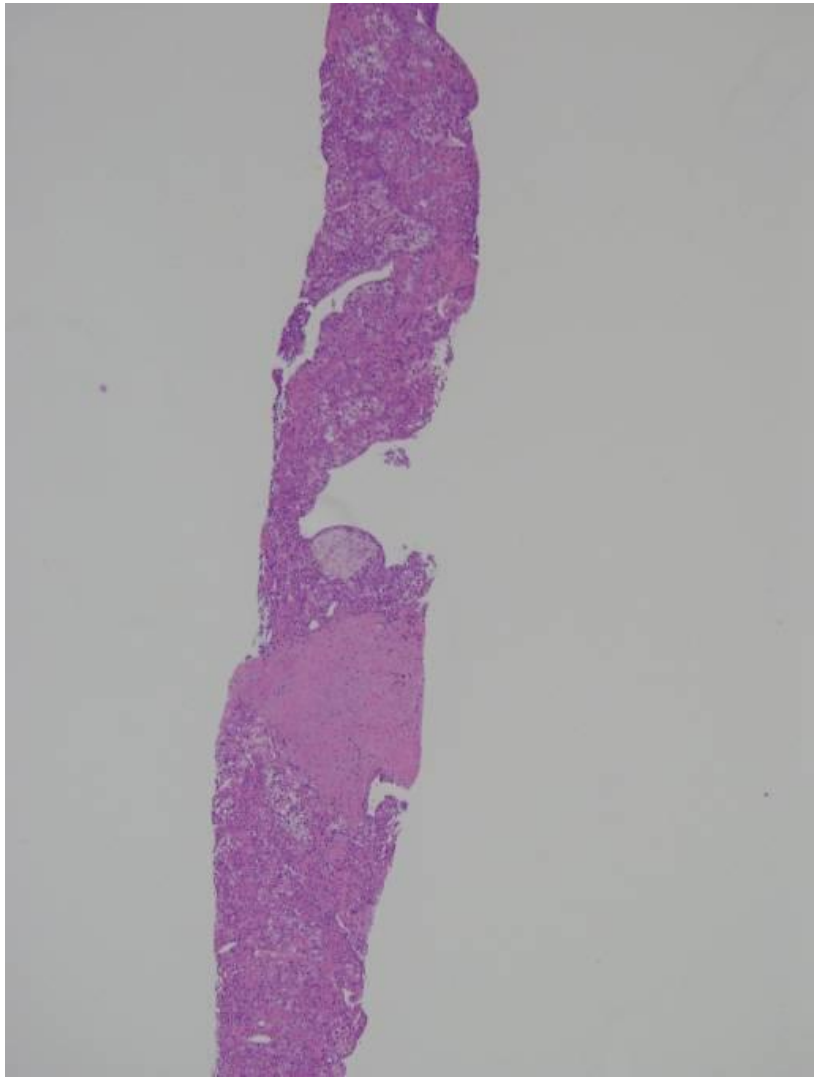
長嶋洋治ほか：診断病理，2017

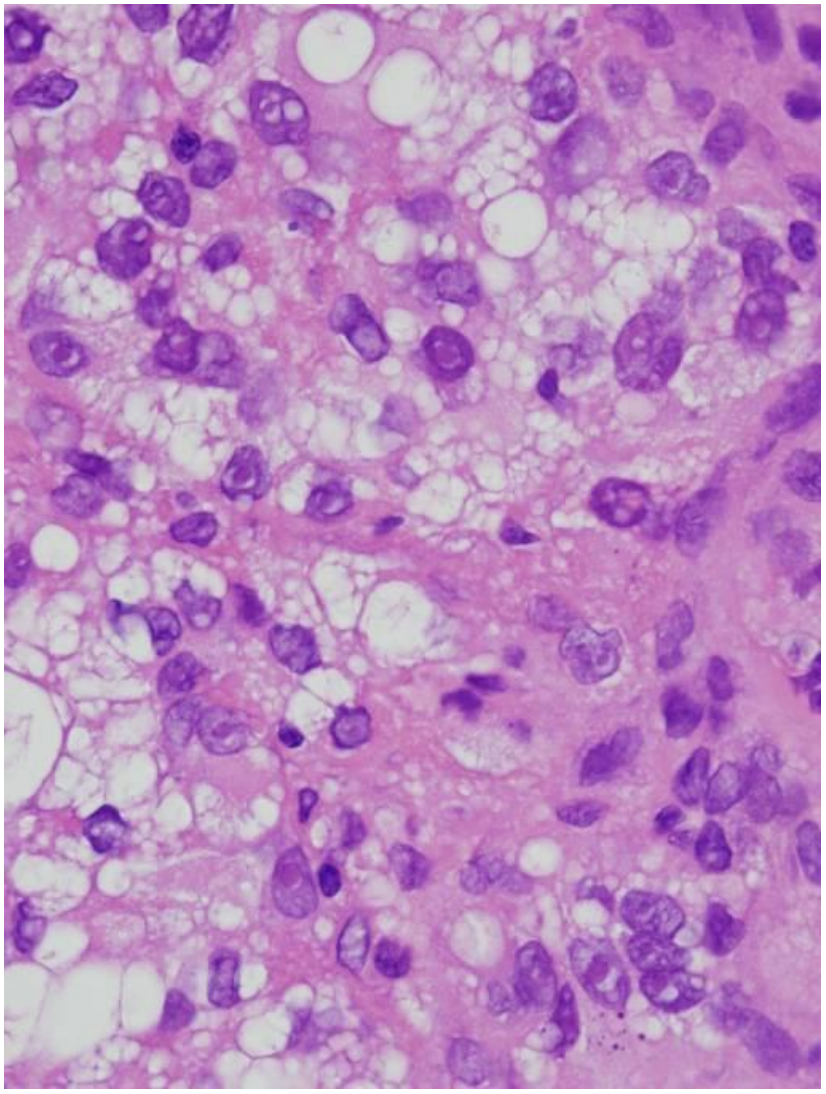
表3　細胞パターンからの鑑別

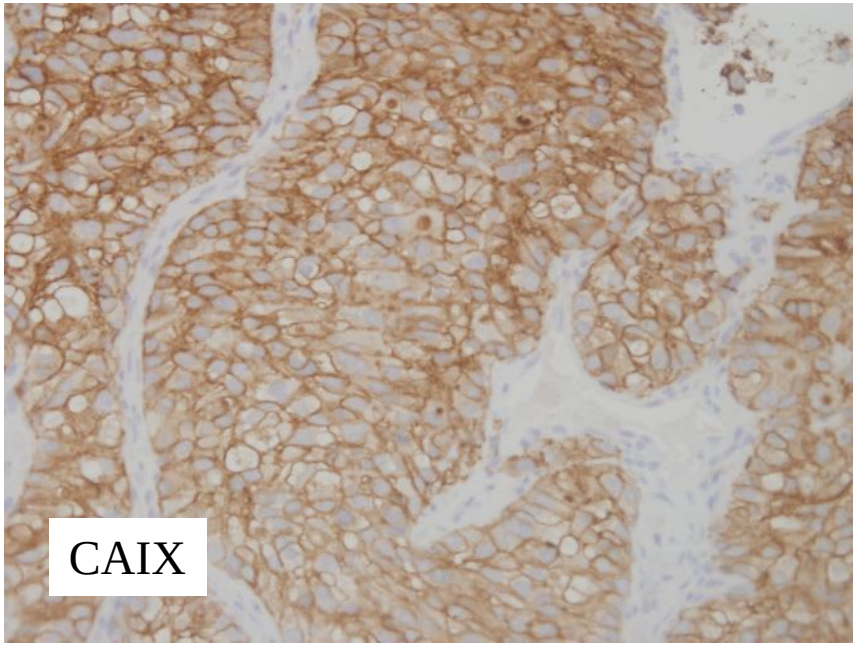
細胞のパターン	鑑別すべき組織型
淡明細胞	淡明細胞型腎細胞癌，*Mit*転座型腎細胞癌，淡明細胞乳頭状腎細胞癌，尿路上皮癌
好酸性細胞	乳頭状腎細胞癌，嫌色素性腎細胞癌，オンコサイトーマ，管状嚢胞性腎細胞癌，後天性嚢胞腎随伴腎細胞癌
紡錘細胞	紡錘細胞癌，血管筋脂肪腫，粘液管状紡錘細胞癌　肉腫，孤在性線維性腫瘍
小型細胞	粘液紡錘管状癌，腎芽腫，後腎性腺腫，神経内分泌腫瘍，末梢性神経内分泌腫瘍，悪性リンパ腫
多形、紡錘形	紡錘細胞癌，肉腫

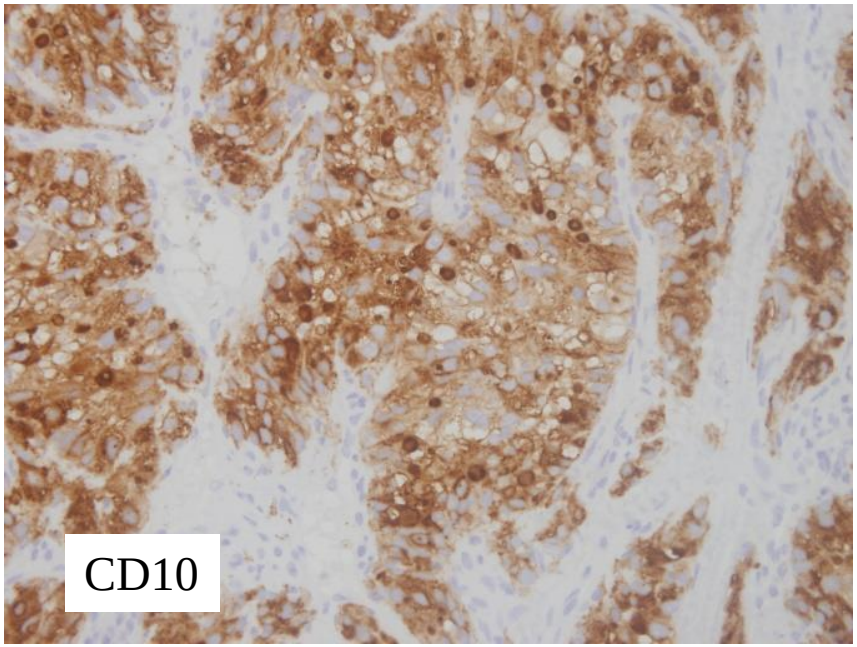
長嶋洋治ほか：診断病理，2017

Case 1 68 y/o, male
clear cytoplasm

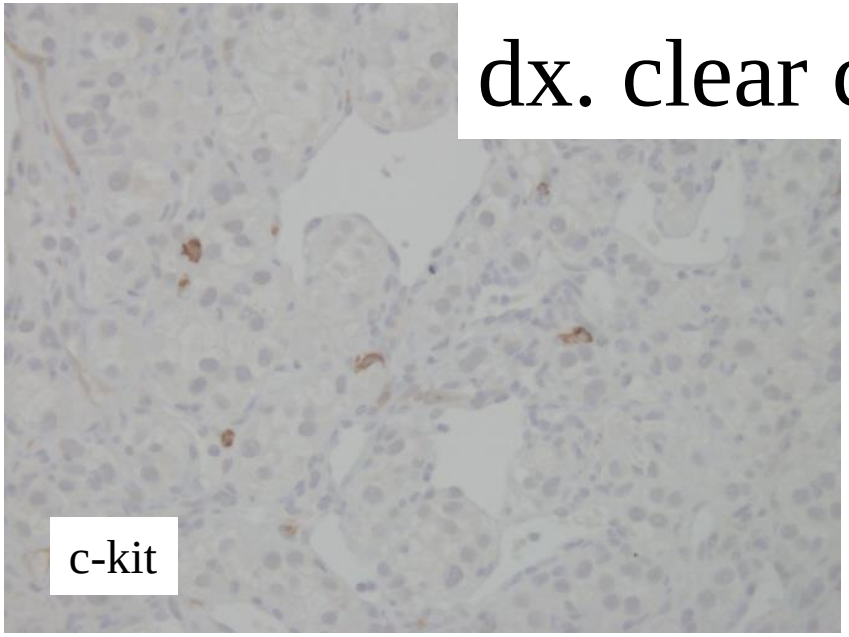




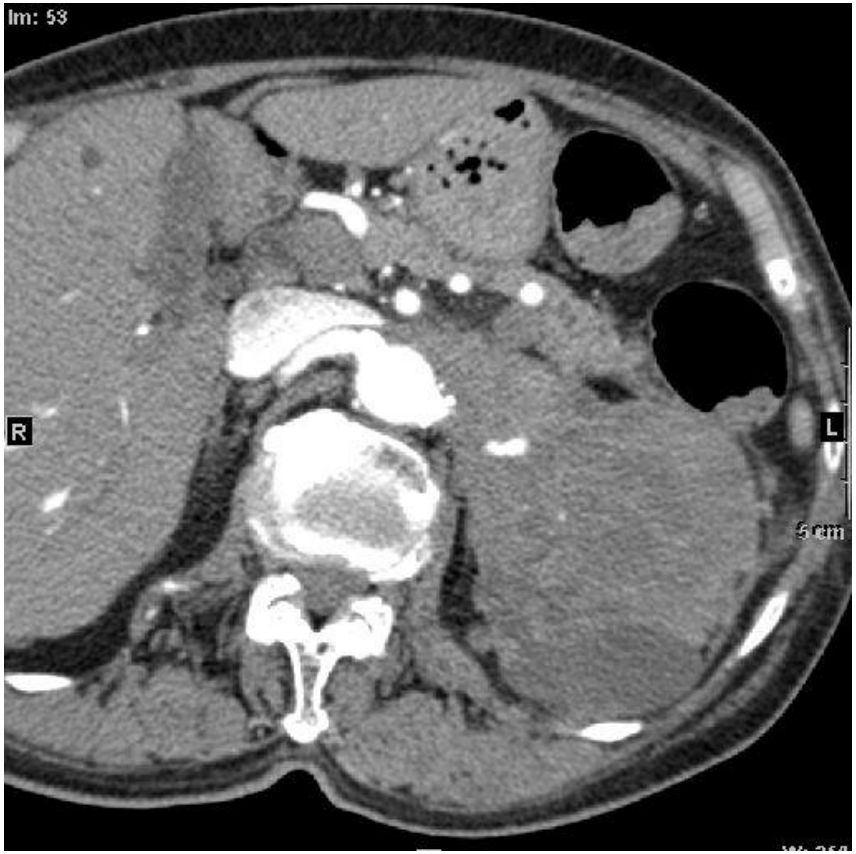




dx. clear cell RCC

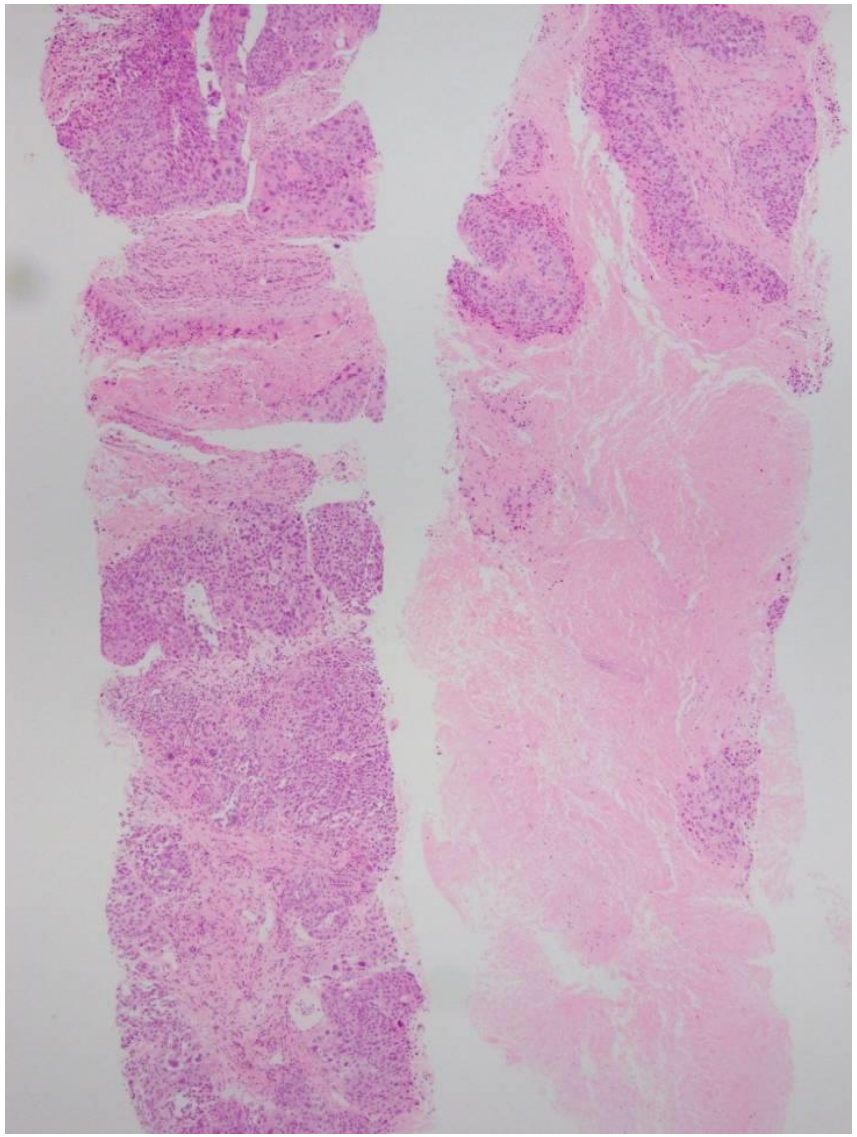


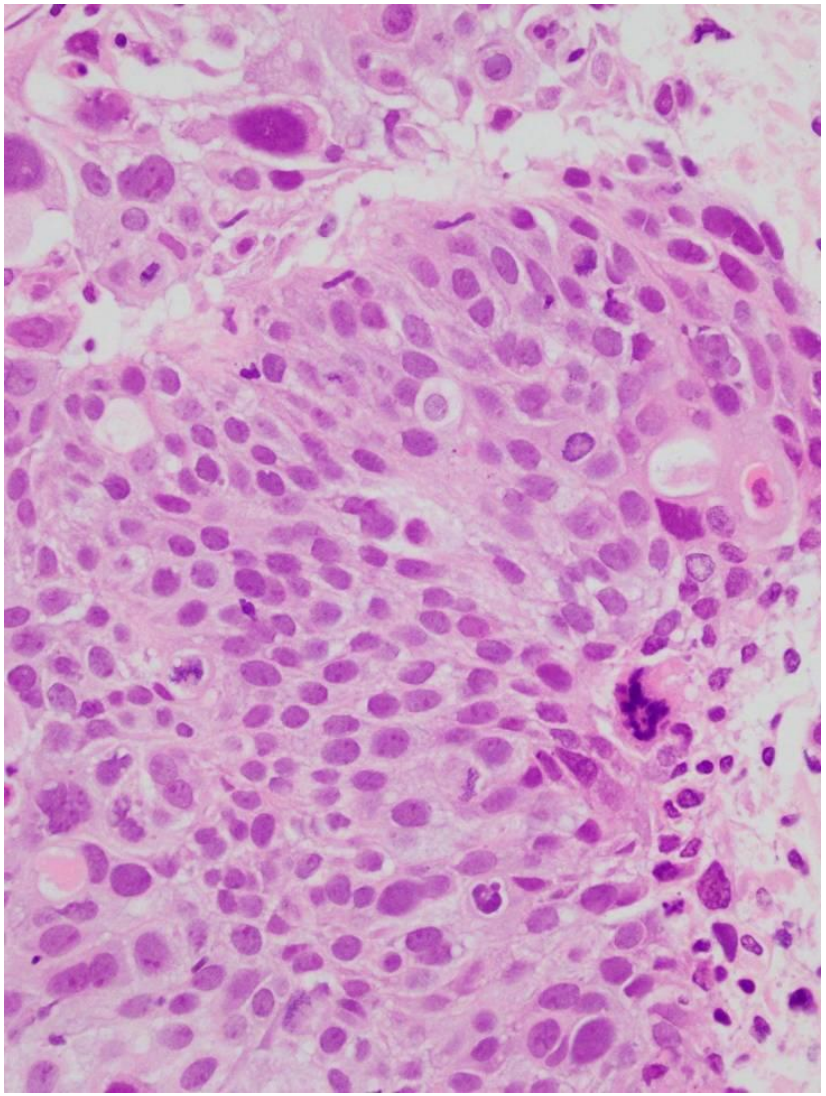
Case 2 84y/o female invasive growth

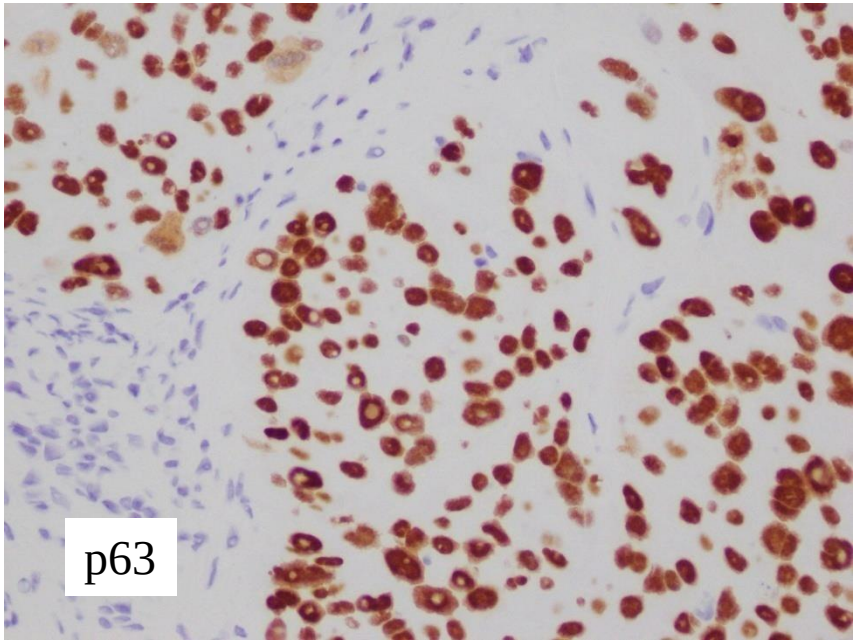


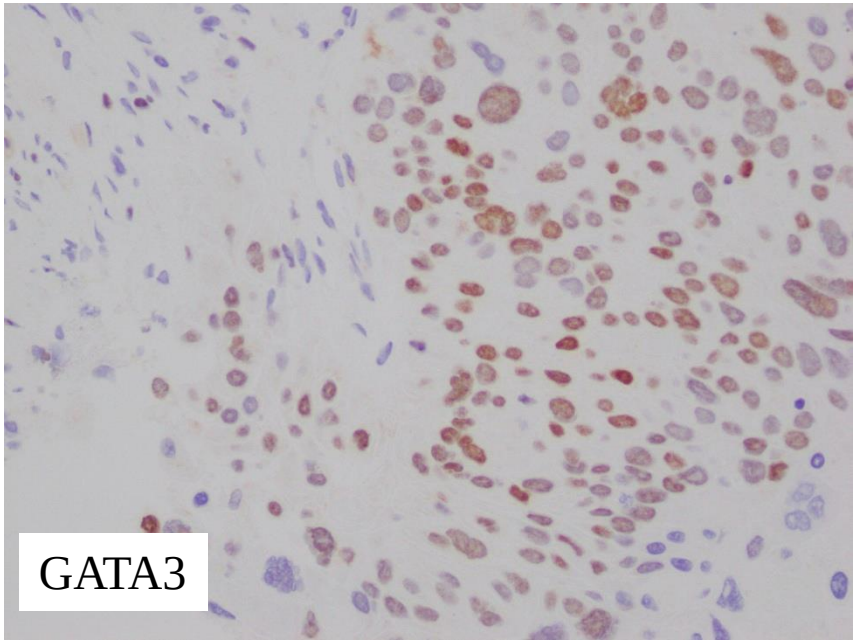


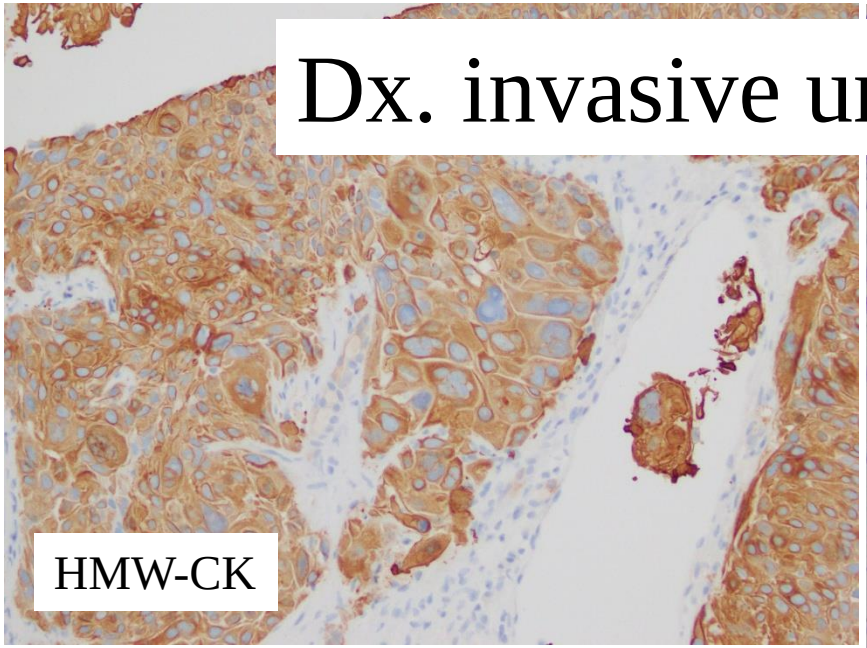
Case 2 84y/o Female



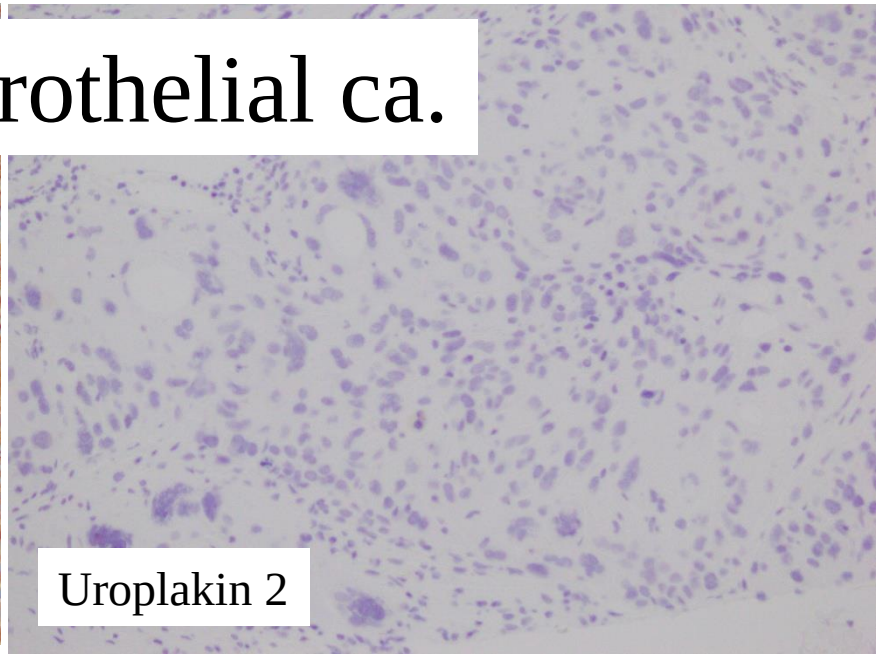




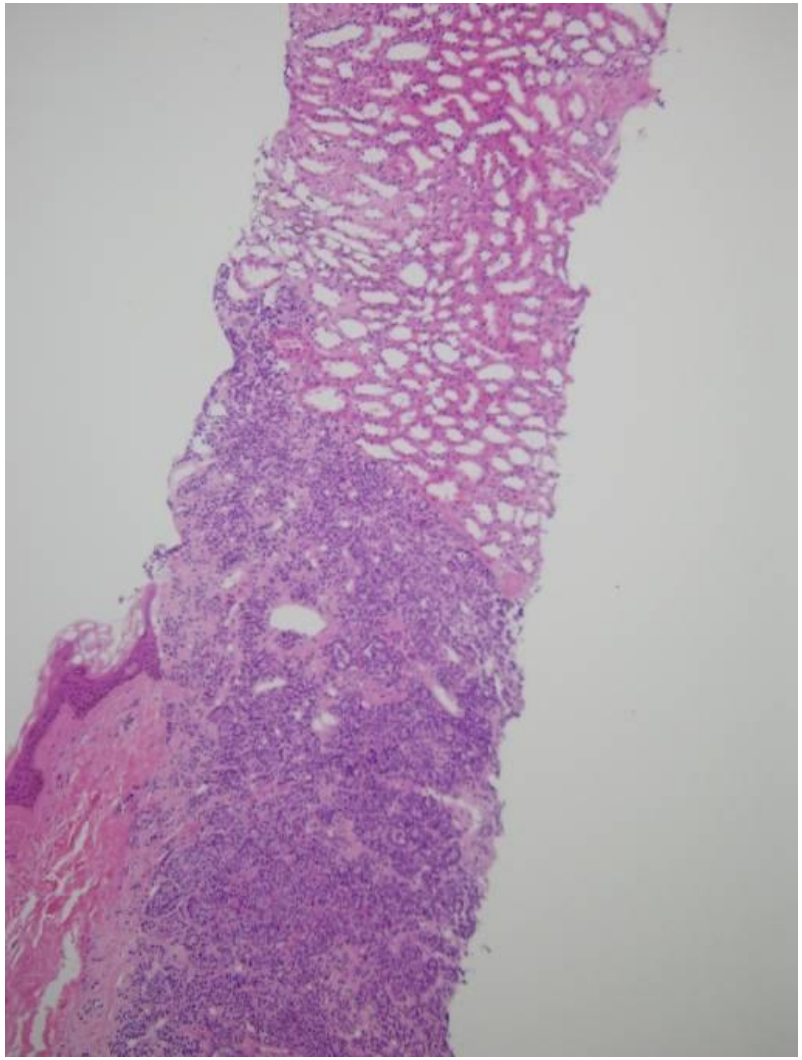


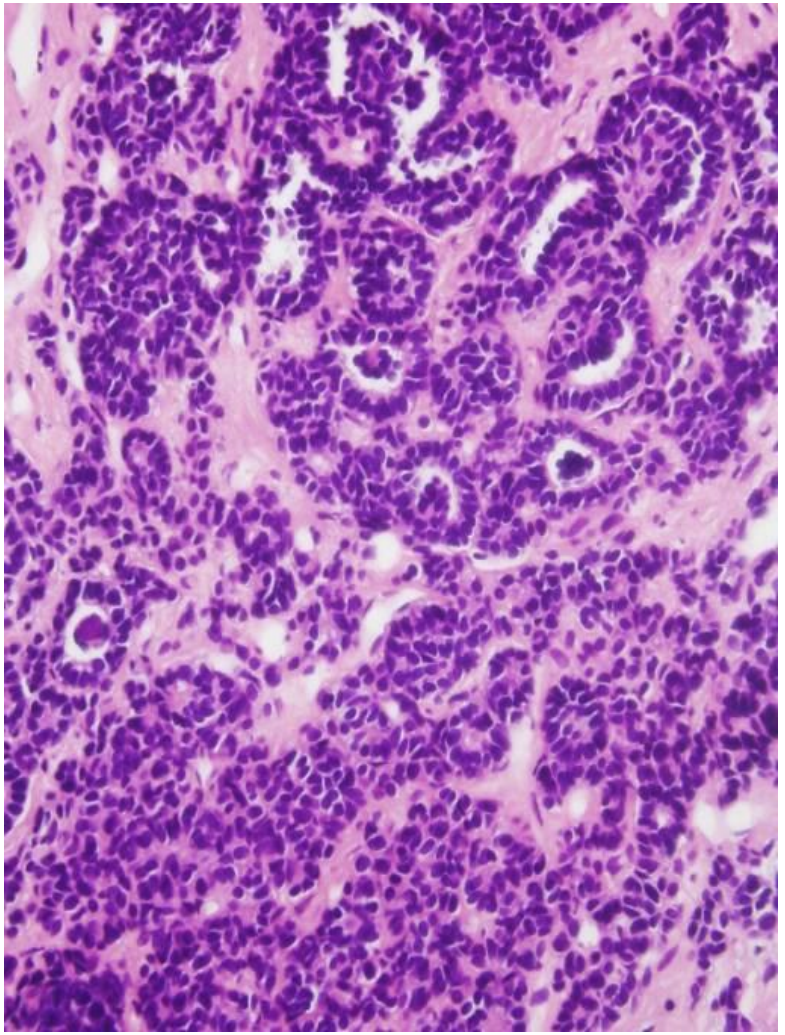


Dx. invasive urothelial ca.

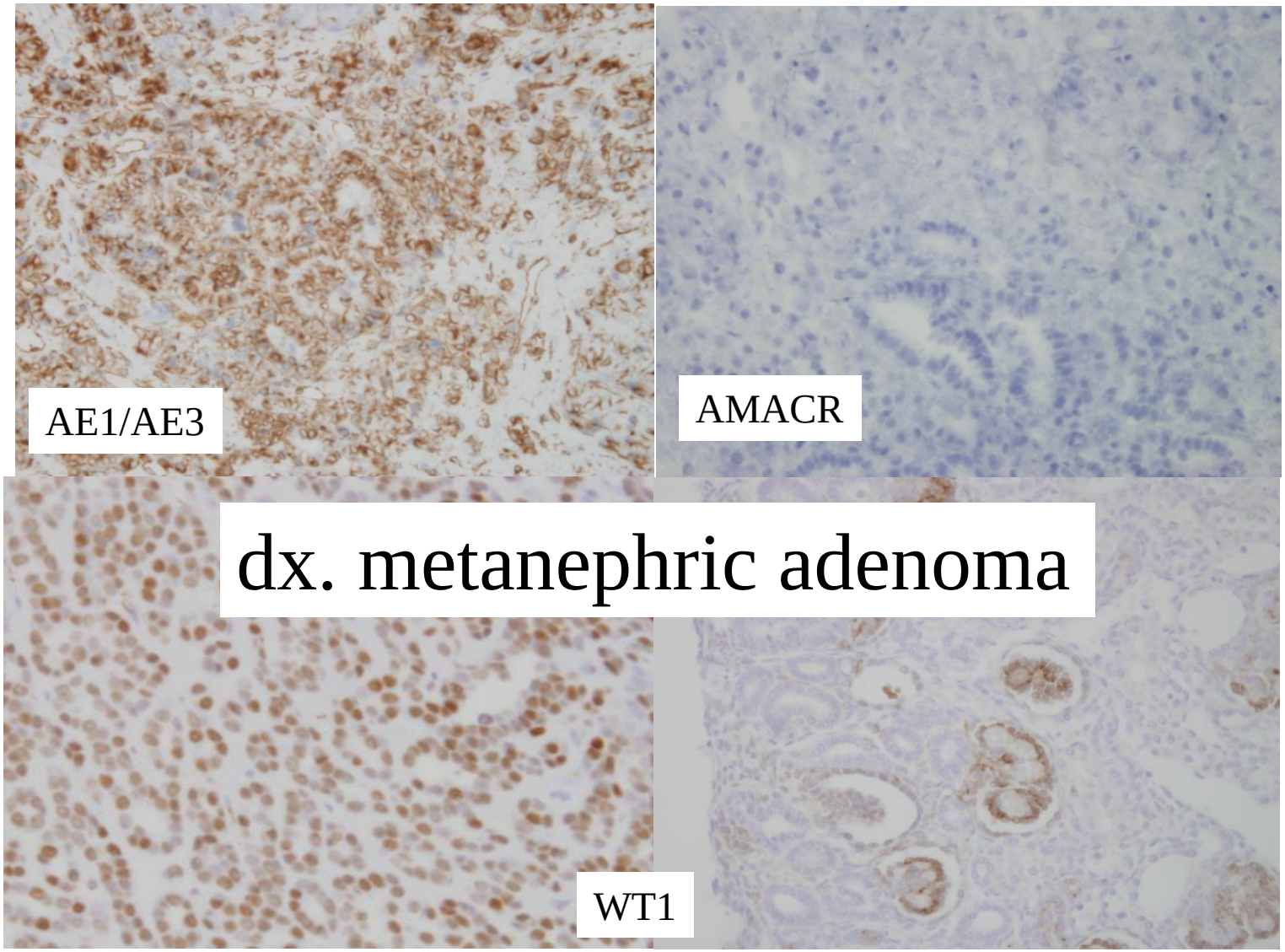


Case 3 46y/o female
small and uniform cells



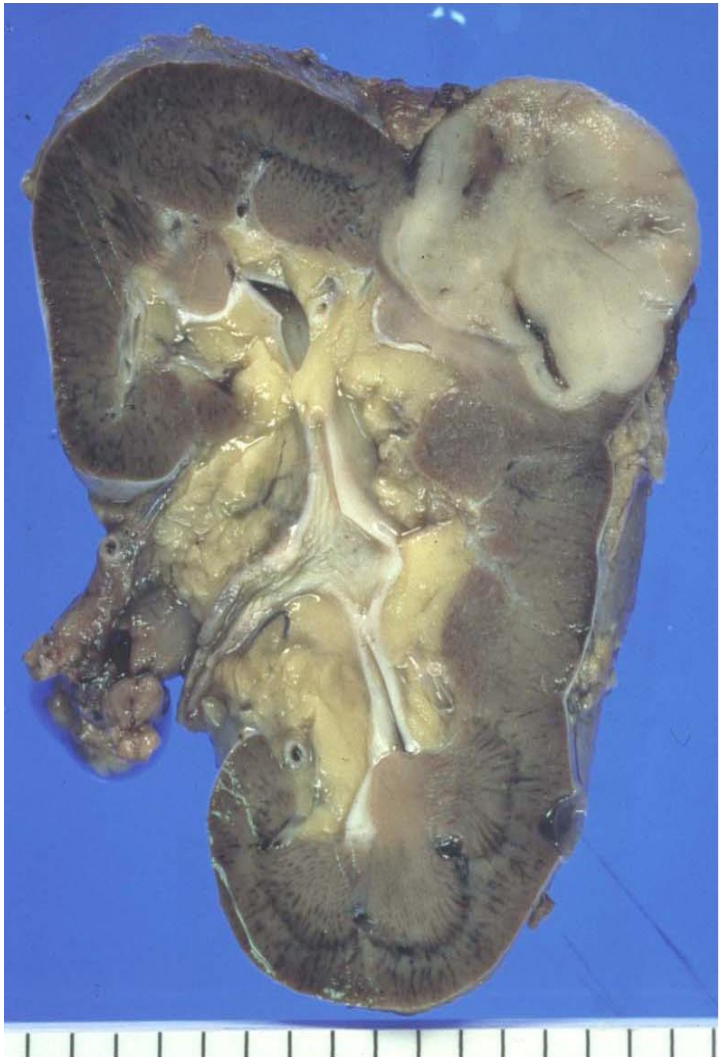


46y/o female

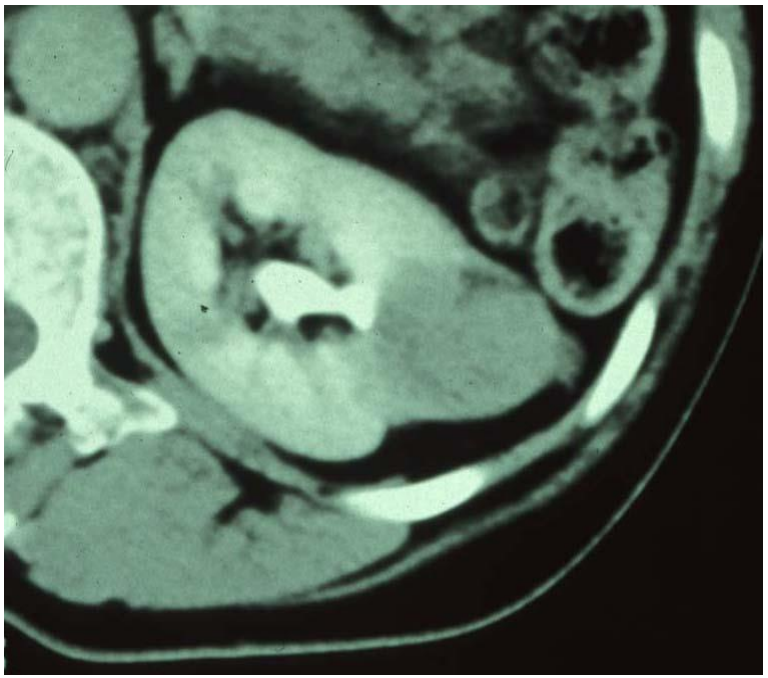


後腎性腺腫

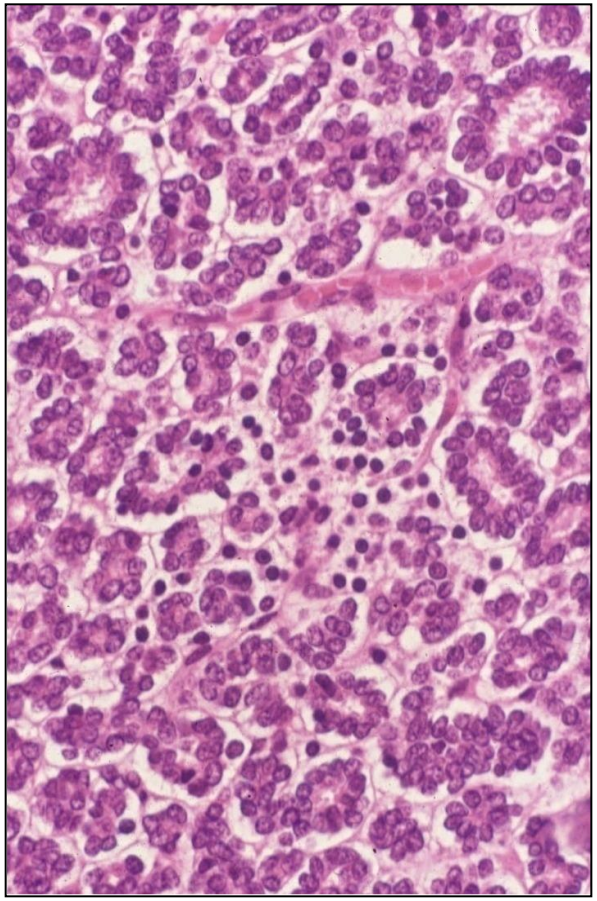
metanephric adenoma

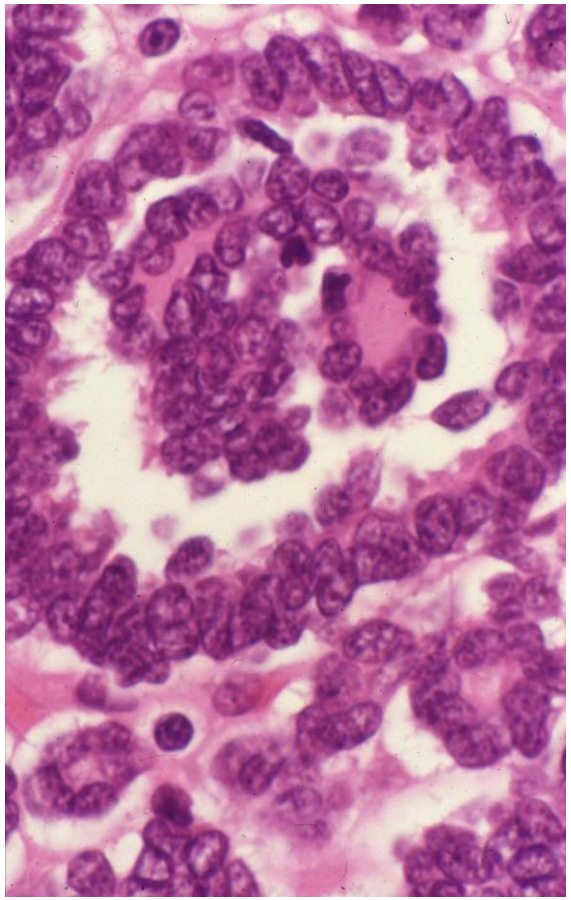


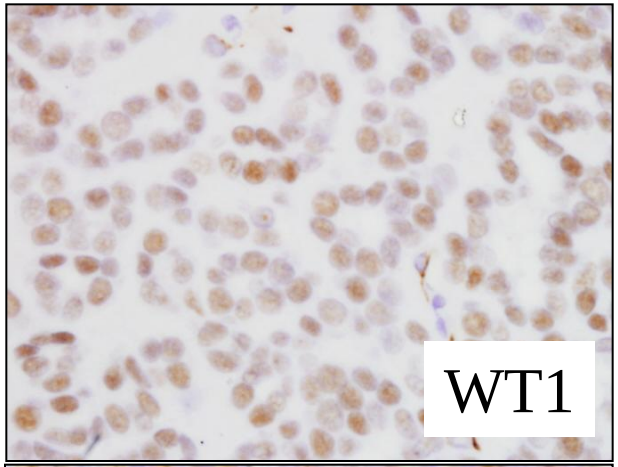
- 胎児腎組織を模倣する良性腫瘍
- 中高年女性に好発
- 外方に突出する、境界明瞭、均質乳白色腫瘍（時に石灰化、嚢胞化）
- hypovascular

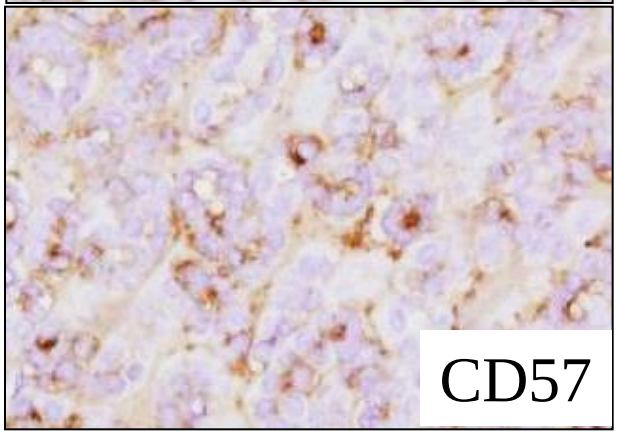


後腎性腺腫 metanephric adenoma
-胎児性上皮からなる良性腫瘍-



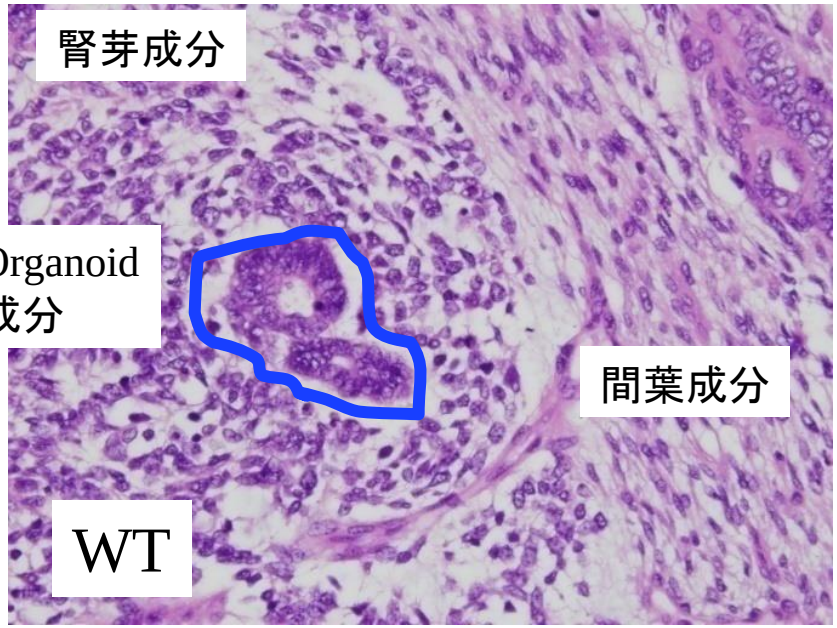


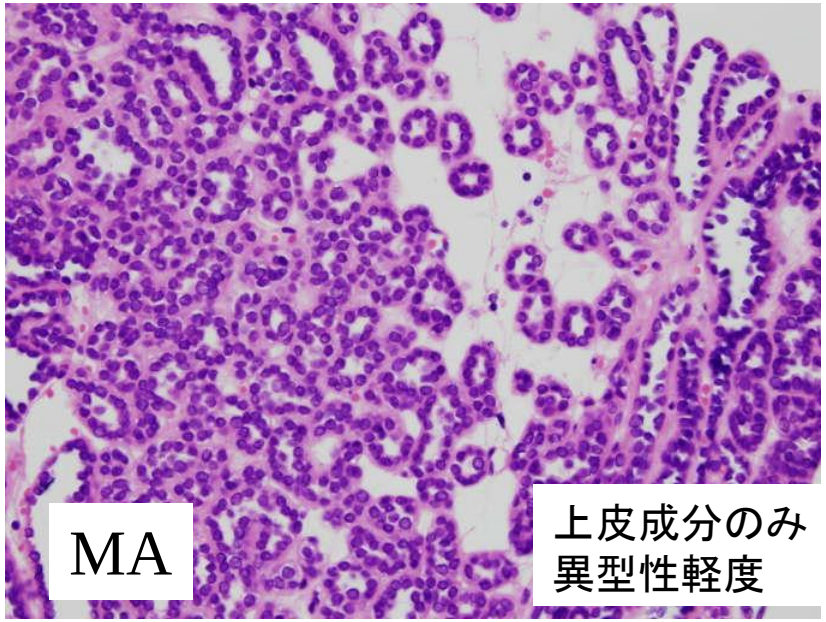




(Nagashima et al. Virchows Arch A, 1991; cited in Pathology Yearbook 1992;
寺尾、長嶋他：泌尿紀要, 2008)

腎芽腫vs後腎性腺腫

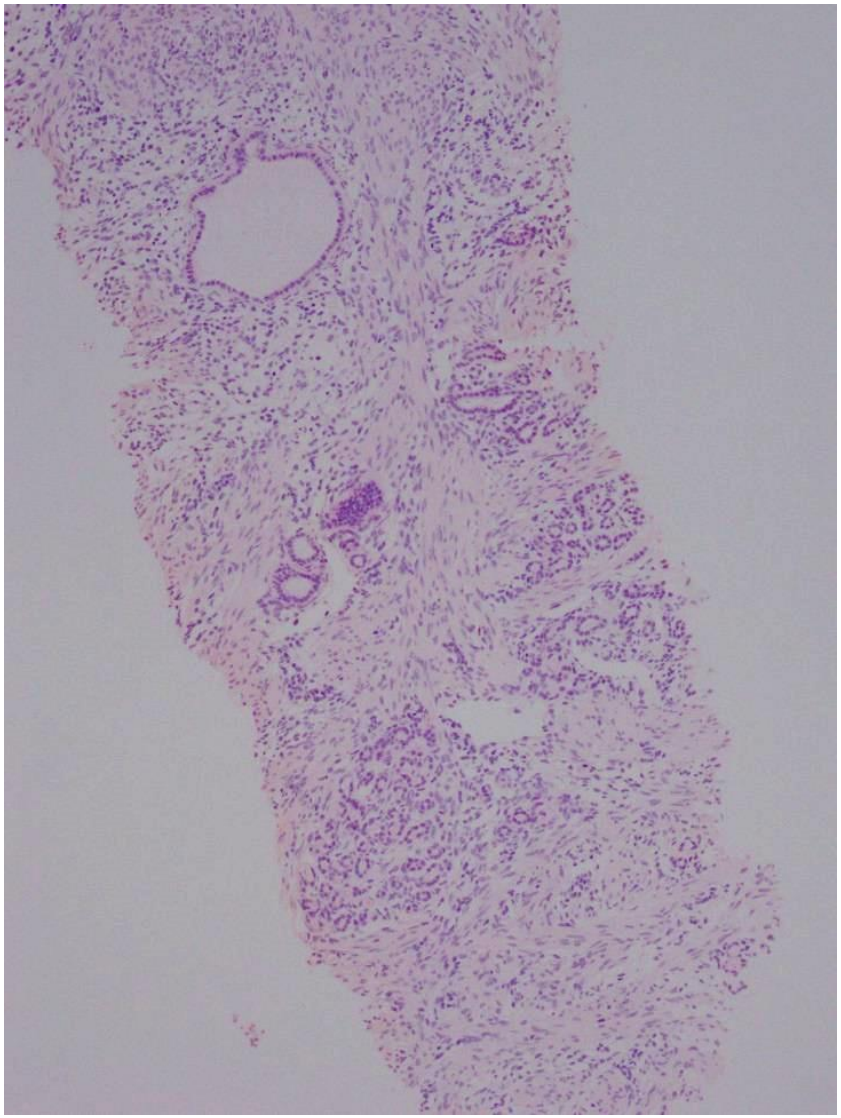


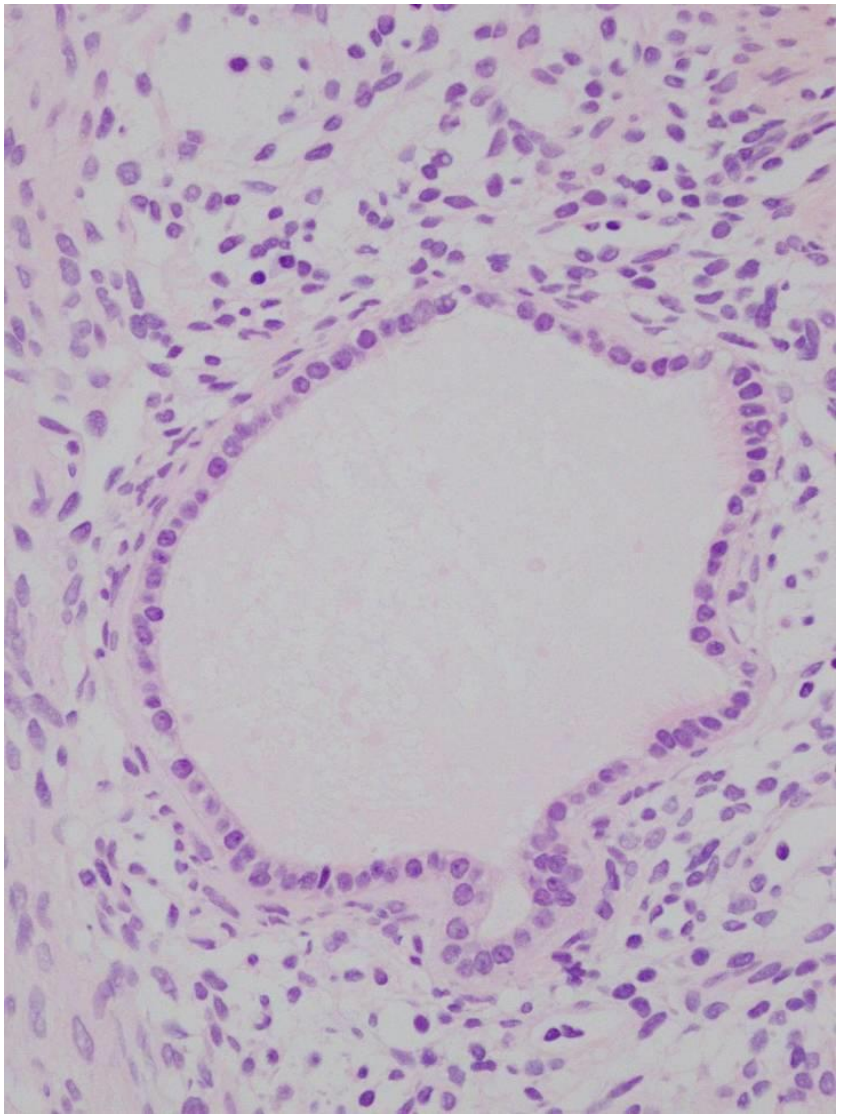


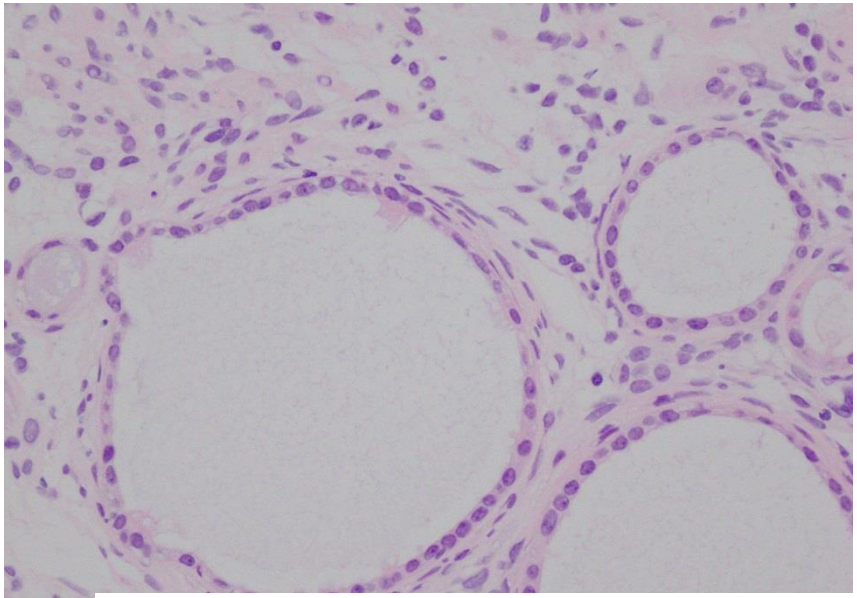
- 類似点：胎児腎構成細胞に類似した未熟な細胞からなる（WT-1, CD57陽性）
- 相違点：生物学的態度（良悪），腎芽成分の有無，細胞異型度の相違

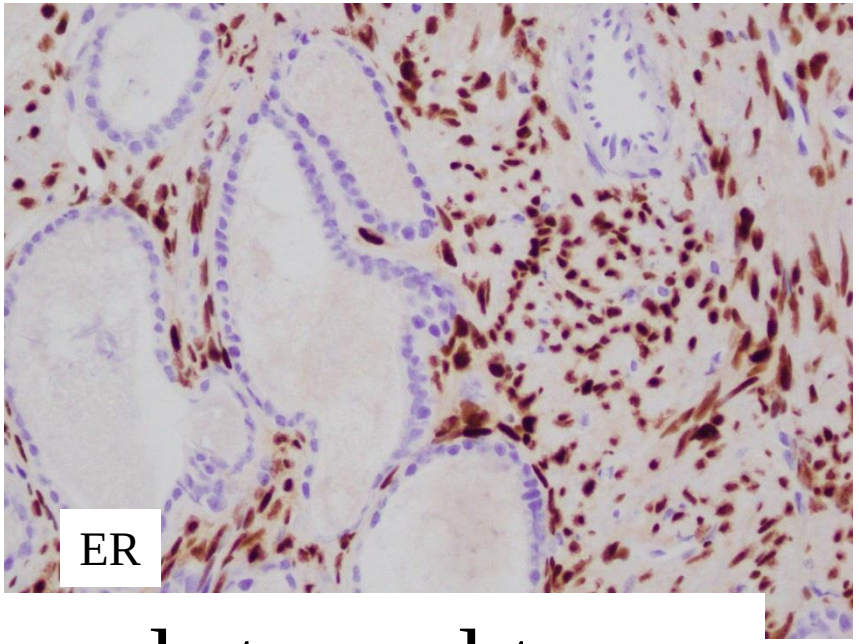
- 後腎性腺腫を成人腎芽腫と誤って診断しない！！

Case 4 42y/o female mixed tumor

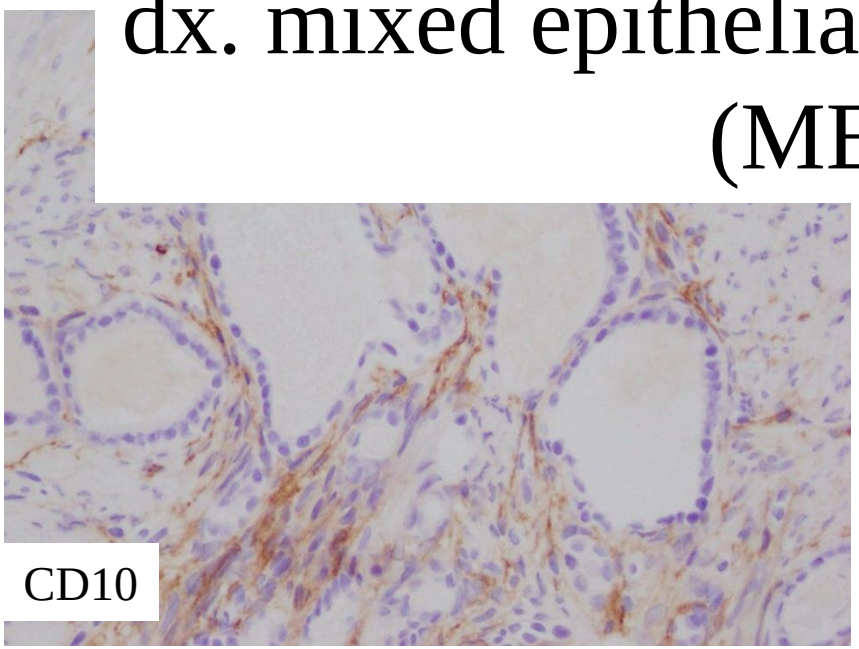


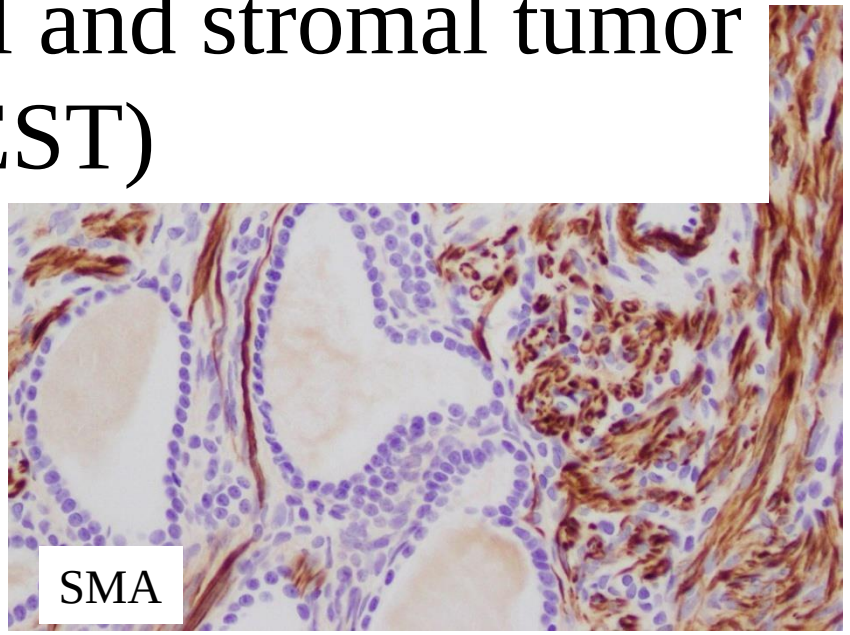




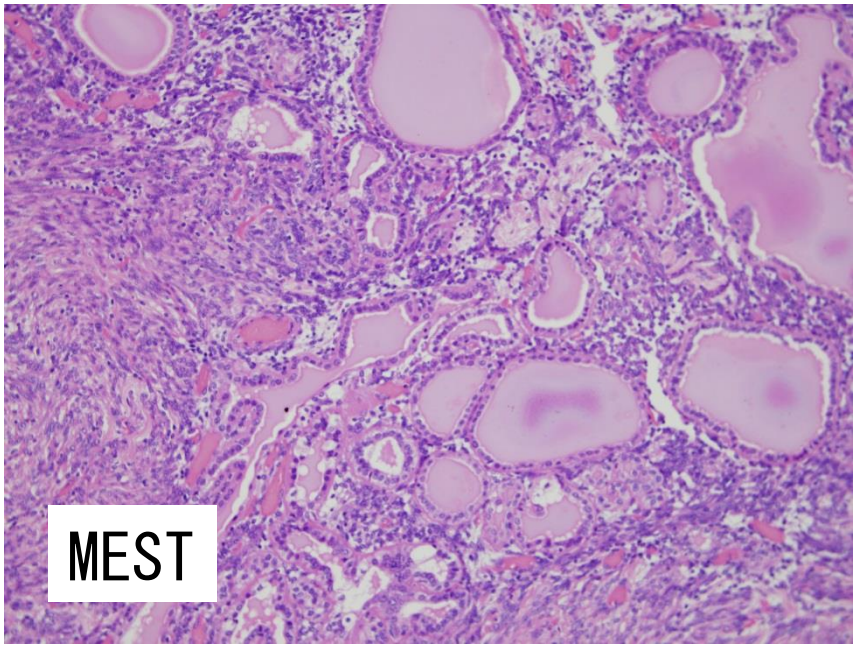


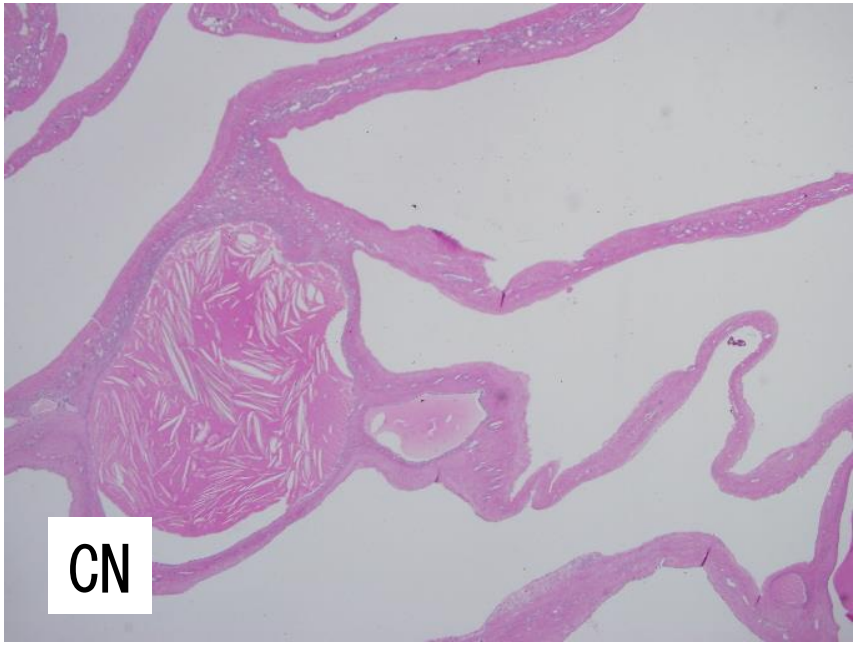
dx. mixed epithelial and stromal tumor (MEST)





MEST/ cystic nephoma (CN)





- 両腫瘍はends of the fan
- 女性に多く、発生にはホルモンが関与。
- 男性例は前立腺がんホルモン療法後
- 様々な分化度の腺管と卵巣様間質(ER, PgR, CD10陽性）からなる。
- 二次的に肉腫発生例の報告あり。

核異型度

3段階方式（本邦規約）	4段階方式（Fuhrman 分類）	4段階方式（WHO/ISUP分類）淡明、乳頭型に限定
1）異型度I（grade１：G1） 核は正常尿細管上皮のそれより小さいもの。	1）Grade 1:核小体が目立たないか認められない。小さく丸い一個の核（直径約10μm）を有する細胞で構成される。	1) Grade 1: 400倍で、核小体が見られないか、または好塩基性ではっきりしない。
2）異型度II（grade２：G2） 核は正常尿細管上皮のそれと同等の大きさのもの。	2) Grade 2: より大きな核（直径約15μm）を有し、核縁は不整で、核小体は強拡大（400倍）で認識しうる。	2) Grade 2: 核小体は400倍で明瞭かつ好酸性だが、100倍でははっきりしない。
3）異型度III（grade３：G3） 核は正常尿細管上皮のそれより大きく，ときに多形性や奇怪な形状を示す。	3) Grade 3: さらに大きな核（直径約 20μm）を有し、核縁は明らかに不整で、大きな核小体が低倍率（100倍）で認識される。	3) Grade 3: 核小体は100倍で明瞭かつ好酸性
4）異型度判定不能（grade X： GX） 核の異型度評価が不可能。	4) Grade 4: Grade 3の所見に加え、奇異核やしばしば分葉状を呈する核と粗大なクロマチンを有し、しばしば肉腫様細胞領域がある。	4) Grade 4: 核の著しい多形性、多核巨細胞および/またはラブドイドまたは類肉腫(紡錘細胞)性変化を伴う。