



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

Κληρονομούμενα νεοπλάσματα νεφρού: ανοσομορφολογική διερεύνηση

Δώμα Ευγγελισμού,
21.02.20

Σταύρος Παντελάκος, Ειδικευόμενος Ιατρός
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Παθολογοανατομικό τμήμα



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

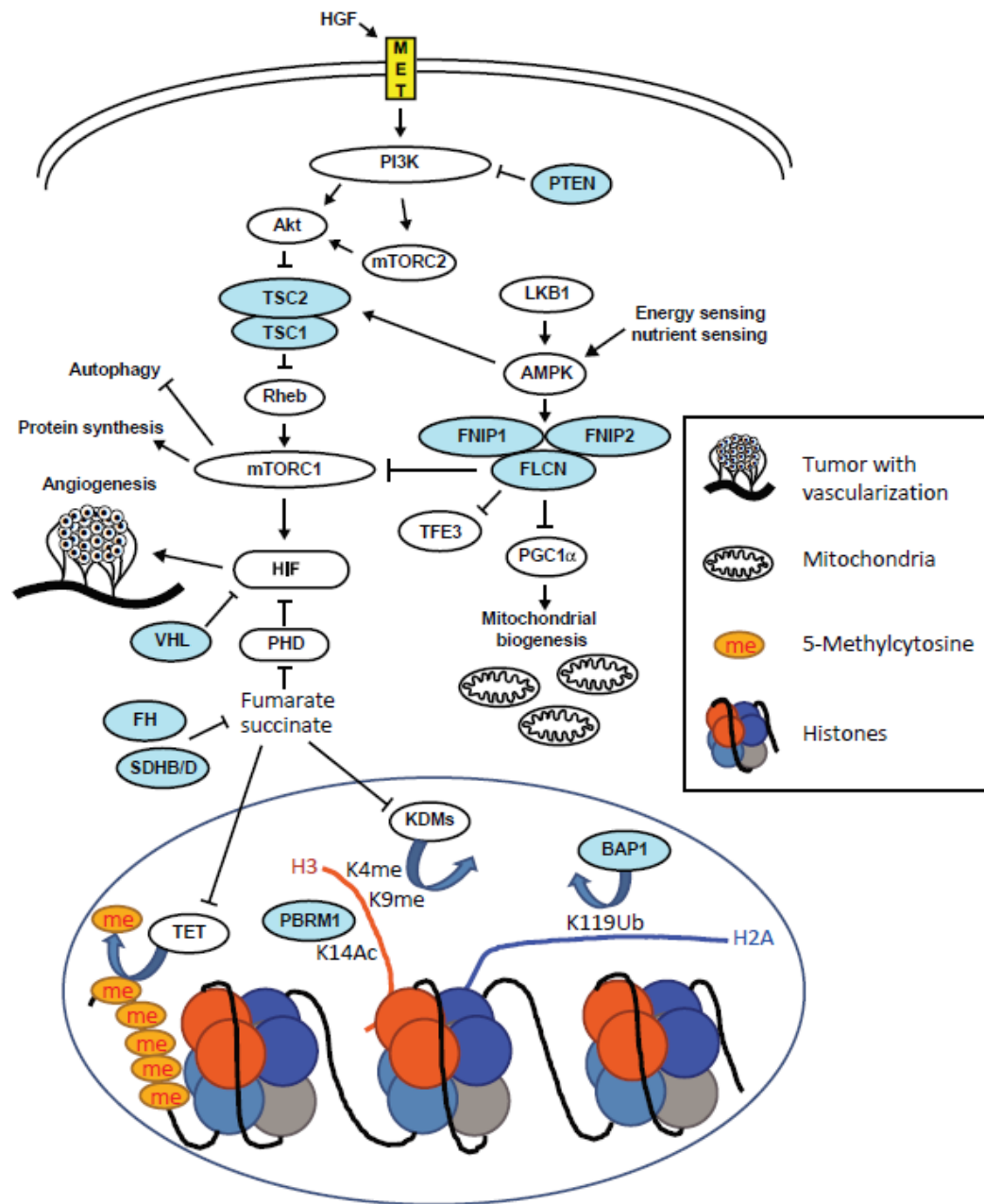
25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



Επιδημιολογία

- 2-4% των νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων σχετίζονται με κληρονομούμενο σύνδρομο
- Υποψία κληρονομούμενου συνδρόμου επί: α) πολλαπλών/ αμφοτερόπλευρων ΝΚΚ, β) μικρότερης ηλικίας εκδήλωσης, γ) συνύπαρξης πρωτοπαθών νεοπλασμάτων σε άλλους ιστούς, δ) συγκεκριμένης ιστομορφολογίας



Σύνδρομο	Γονίδιο / πρωτεΐνη	Χρωμόσωμα	Νεφρός	Δέρμα	Άλλοι ιστοί
Von Hippel-Lindau	VHL pVHL	3p25	Πολλαπλά διαυγοκυτταρικά NKK άμφω, νεφρικές κύστεις	-	Αιμαγγειοβλαστώ- ματα αμφιβληστροει- δούς και ΚΝΣ, φαιχρωμοκυττώ- ματα, παγκρεατικές κύστεις
Κληρονομούμενο θηλώδες καρκίνωμα νεφρού	c-MET HGF-R	7q31	Πολλαπλά θηλώδη Τύπου 1 NKK άμφω	-	-
Κληρονομούμενη λειομυμάτωση και NKK	FH FH	1q42-43	Θηλώδες NKK, μη-Τύπου 1	Όζοι (λειομυώμα- τα)	Λειομώματα και λειομυοσαρκώ- ματα μήτρας
Birt-Hogg-Dubé	BHD Folliculin	17p11.2	Πολλαπλά χρωμόφοβα NKK, συμβατικό NKK, υβριδικό ογκοκύττωμα, θηλώδες NKK, ογκοκυτταρικοί όγκοι	Ινώδη τριχοθυλακι- ώματα προσώπου	Κύστεις πνεύμονα, αυτόματος πνευμοθώρακας

Σύνδρομο	Γονίδιο / πρωτεΐνη	Χρωμόσωμα	Νεφρός	Δέρμα	Άλλοι ιστοί
Δομική διαμετάθεση χρωμοσώματος 3	Άγνωστο	-	Πολλαπλά διαυγοκυτταρικά ΝΚΚ άμφω	-	-
Υπερπαραθυρεοειδισμός – όγκος γνάθου	H RTP2	1q25-32	Μικτοί επιθηλιακοί – στρωματικοί όγκοι, θηλώδες ΝΚΚ, κύστεις	-	Όγκοι παραθυρεοειδούς, ινοοστικοί όγκοι άνω και κάτω γνάθου
Οικογενές θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς	Άγνωστο γονίδιο	1q21	Θηλώδες ΝΚΚ, ογκοκύττωμα	-	Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς, οζώδης νόσος θυρεοειδούς

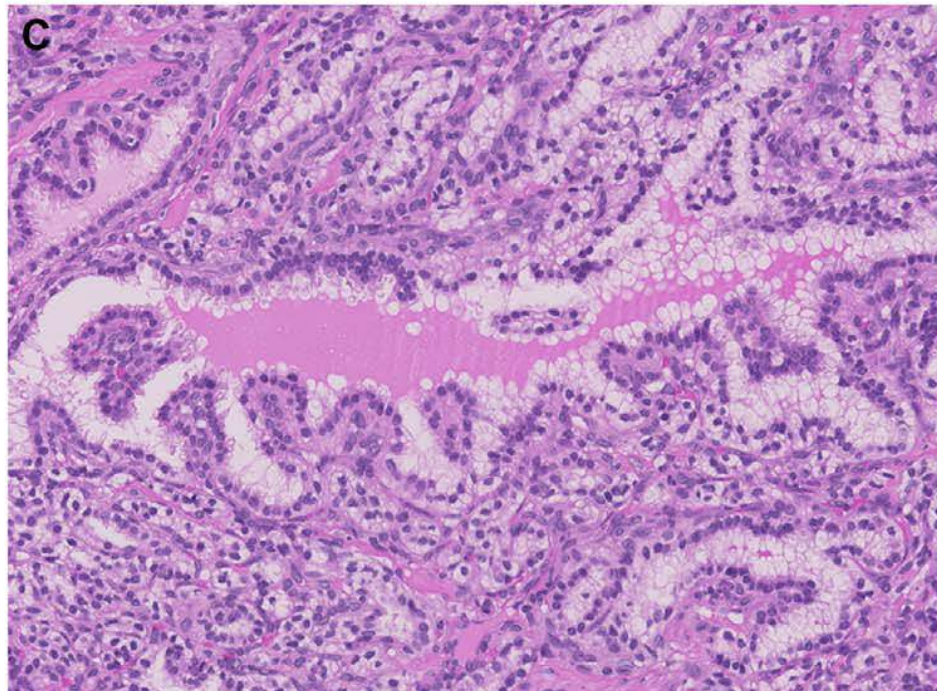
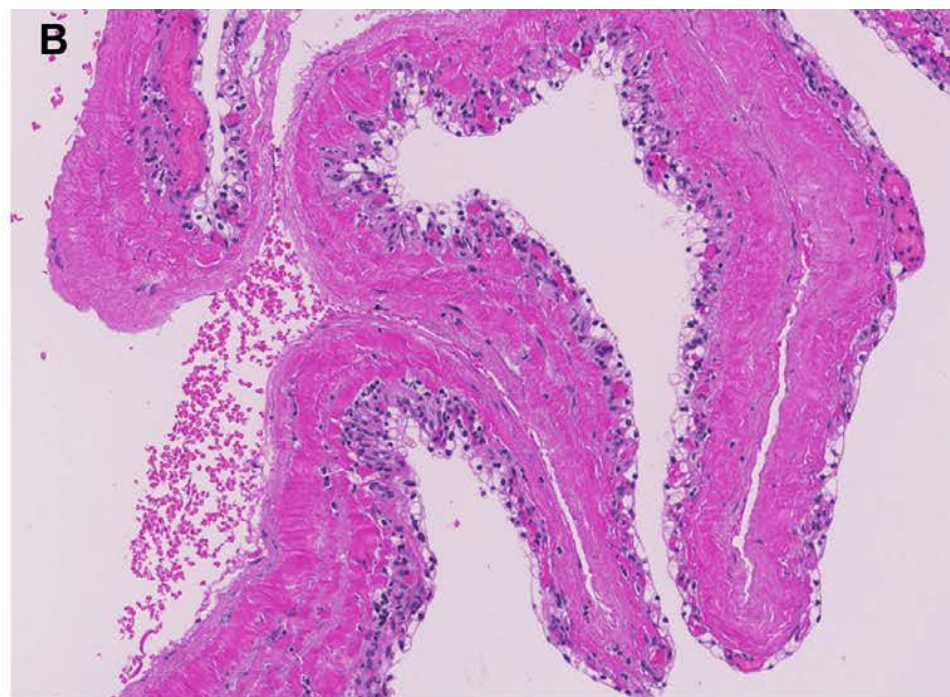
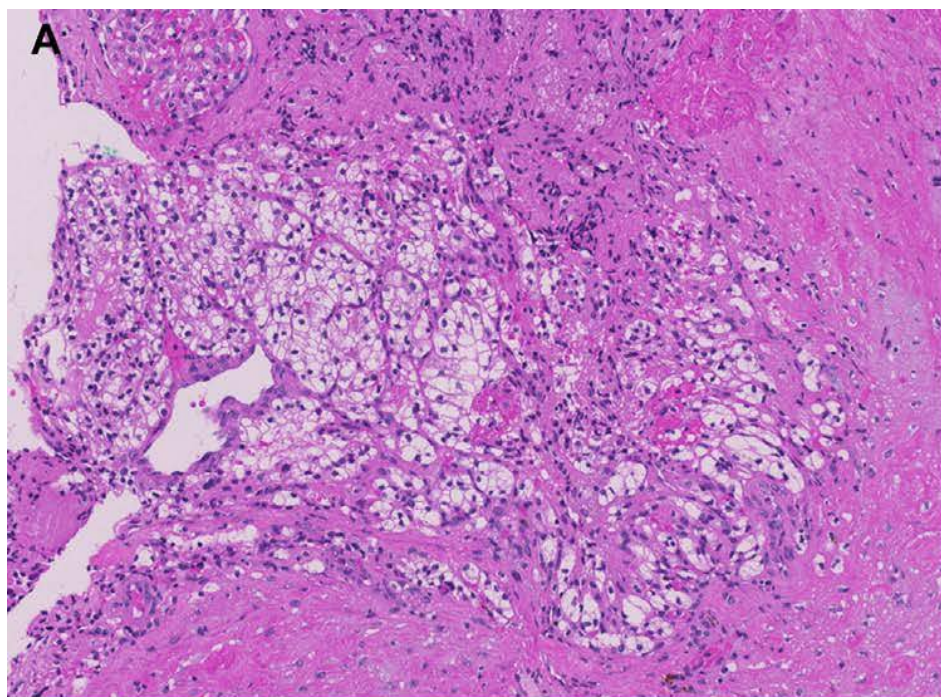
Σύνδρομο	Γονίδιο / πρωτεΐνη	Χρωμόσωμα	Νεφρός	Δέρμα	Άλλοι ιστοί
Οζώδης σκλήρυνση	TSC1 HamartinTS C2Tuberin	9q34 16p13	Πολλαπλά AML άμφω, λεμφαγγειολειο- μυομάτωση	Δερματικό αγγειοΐνωμα, <i>reau chagrin</i> , υπονύχια ινώματα	Καρδιακά ραβδομυώματα, αδενωματώδεις πολύποδες 12δακτύλου και λεπτού εντέρου, κύστεις πνεύμονα και νεφρού, φλοιϊκοί όζοι και υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα
BAP1- απενεργοποιημένο NKK	Πρωτεΐνες BAP1	3p21	Διαυγοκυτταρικό NKK	Μελάνωμα χοριοειδούς χιτώνα, δερματικά μελανώματα και άτυποι μελανοκυττα- ρικοί δερματικοί όγκοι με μετάλλαξη BAP1	Μεσοθηλίωμα

Σύνδρομο von Hippel-Lindau

- Σπανίως το ΝΚΚ είναι η πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου
 - 50-70% των πασχόντων θα παρουσιάσουν αμφοτερόπλευρες νεφρικές κύστεις είτε ΝΚΚ στον προσυμπτωματικό έλεγχο
 - Έως 70% των πασχόντων θα αναπτύξουν ΝΚΚ έως την ηλικία των 60 ετών
-
- Η μέση ηλικία εμφάνισης ΝΚΚ είναι τα 37 έτη (για το σποραδικό διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ είναι τα 61)

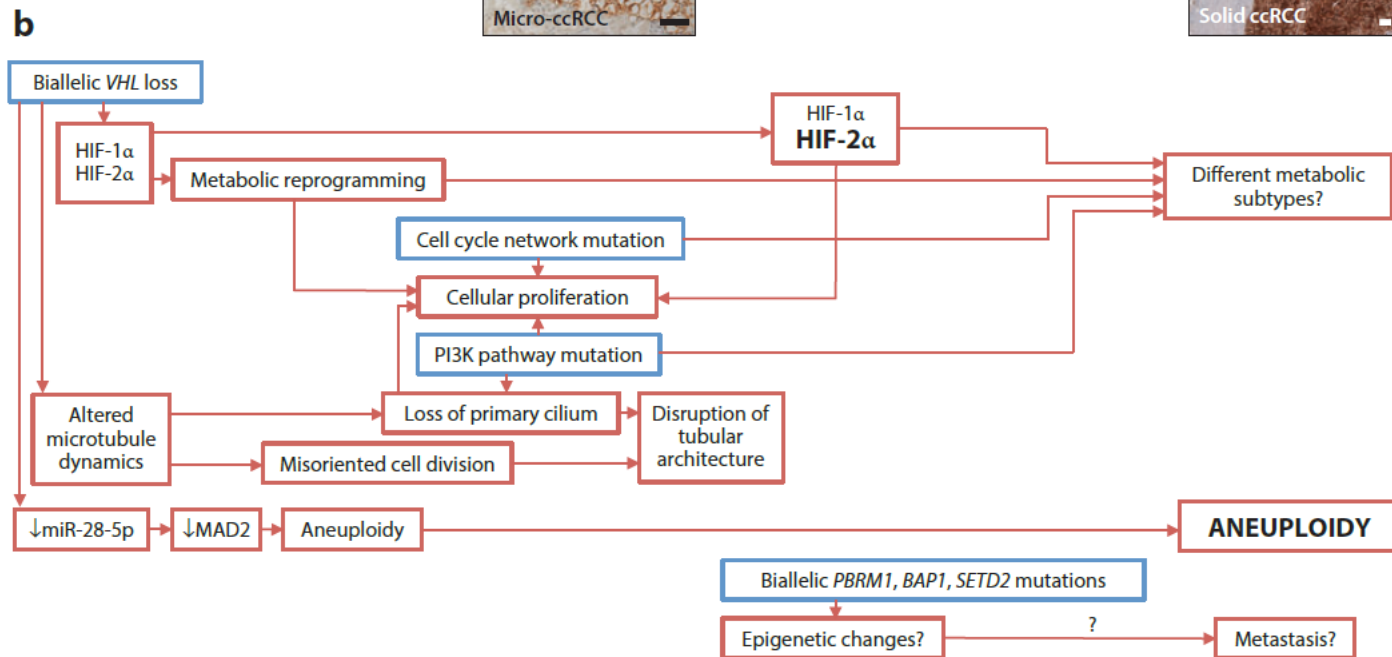
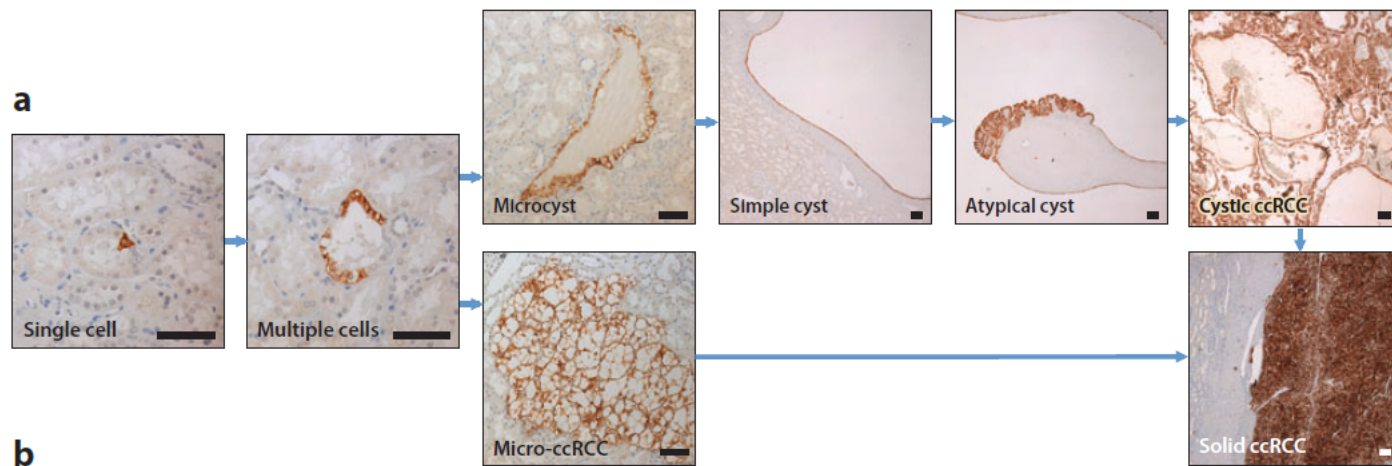
Varshney et al, 2017

Moch et al, 2018



Σε μορφολογικό επίπεδο, το διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ που σχετίζεται με σύνδρομο VHL δεν μπορεί να διαχωριστεί από το σποραδικό διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ.

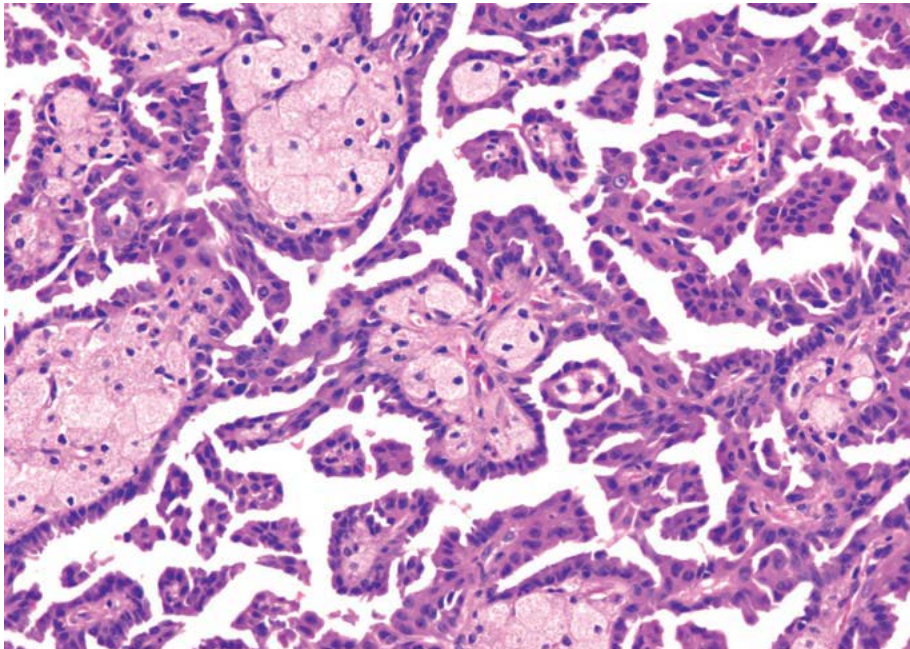
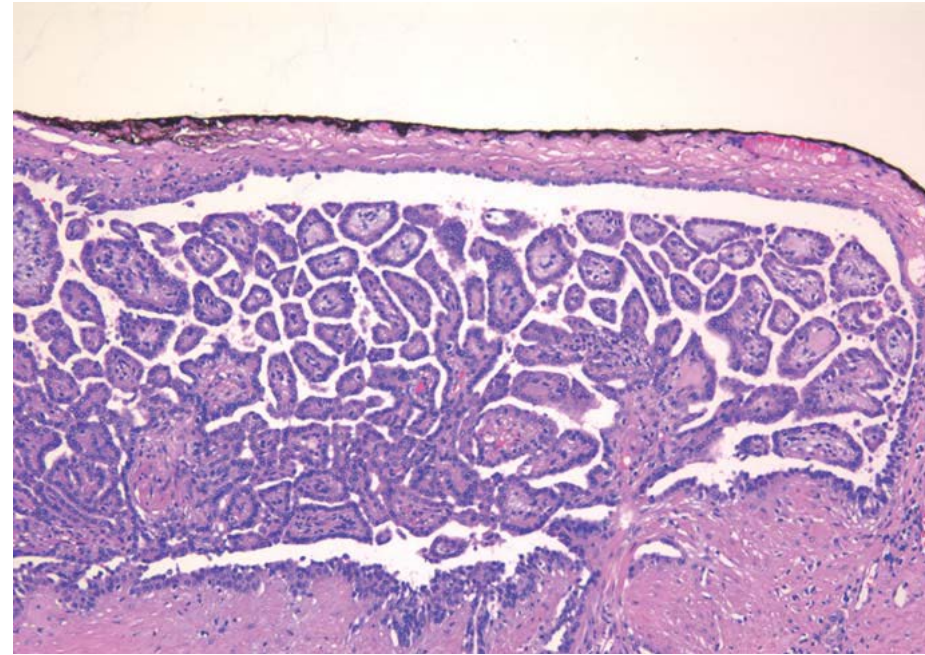
Ωστόσο, η παρουσία άλλων ιστολογικών υποτύπων ΝΚΚ εκτός του διαυγοκυτταρικού συνηγορούν κατά της παρουσίας συνδρόμου VHL.



Σύνδρομο κληρονομούμενου θηλώδους ΝΚΚ

- Αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο με ατελή διεισδυτικότητα
- Μεταλλαγές του πρωτο-ογκογονιδίου c-MET
- Χωρίς γνωστές εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- Για να τεθεί υποψία του συνδρόμου προϋπόθεση είναι η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού είτε η ανεύρεση πολλαπλών (έως 1000) αμφοτερόπλευρων θηλωδών ΝΚΚ τύπου 1 είτε θηλωδών αδενωμάτων (νεφρική αδενωμάτωση)

Θηλώδες νεφροκυτταρικό
αδένωμα και θηλώδες τύπου
1 νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.
Οι σποραδικές περιπτώσεις
δεν διαφέρουν από αυτές
που αναπτύσσονται στο
πλαίσιο του συνδρόμου
κληρονομούμενου θηλώδους
ΝΚΚ.



Σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé

- 30% των ασθενών θα αναπτύξουν ΝΚΚ
- Μέση ηλικία εμφάνισης 50,7 έτη
- 50% υβριδικά ογκοκυττώματα/ χρωμόφοβα καρκινώματα και 33% χρωμόφοβα καρκινώματα
- Συνήθως πολλαπλά - αμφοτερόπλευρα

Table 2. Diagnostic criteria for BHDS as proposed by the European BHDS consortium

A patient has Birt–Hogg–Dubé syndrome if:

The patient has a pathogenic FLCN mutation, *or*

The patient has > 4 fibrofolliculomas or trichodiscomas, at least one histologically confirmed, of adult onset, *or*

If 2 of the 3 following manifestations are present:

Multiple bilateral lung cysts with a basal predominance and no other apparent cause. With or without spontaneous pneumothorax.

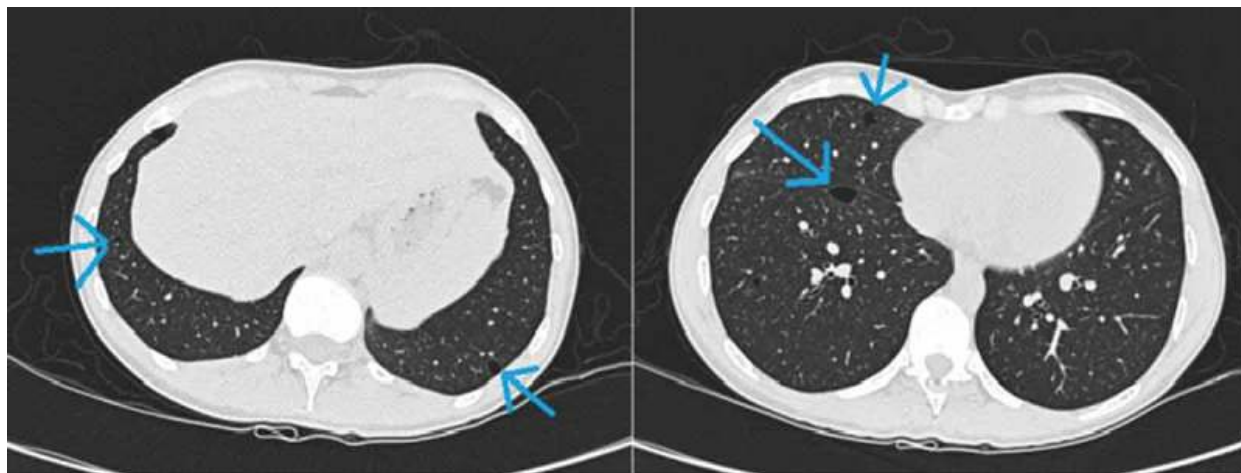
A first-degree relative with BHDS

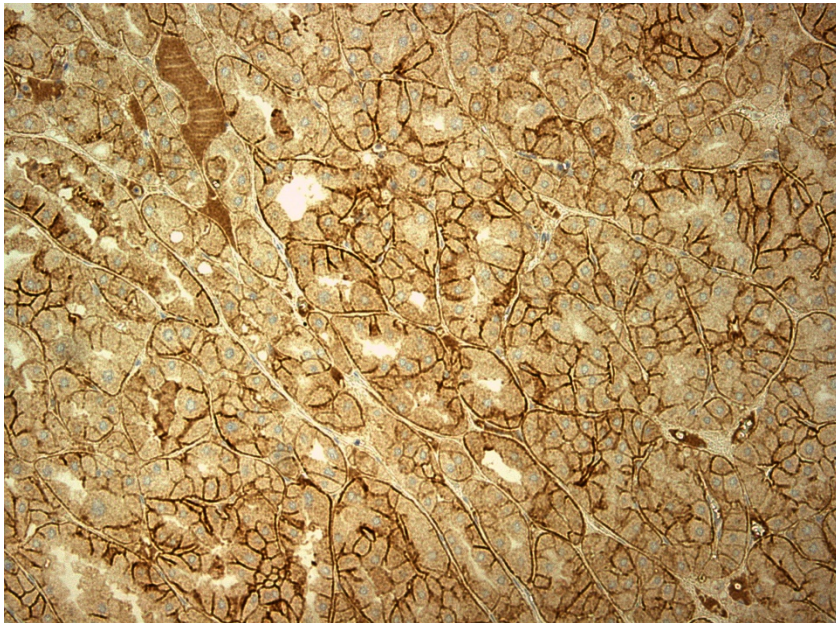
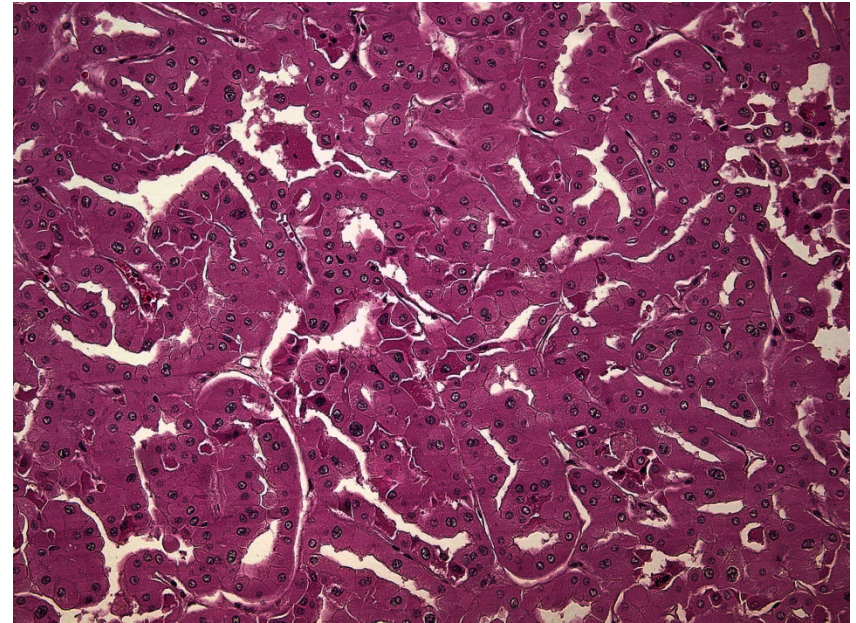
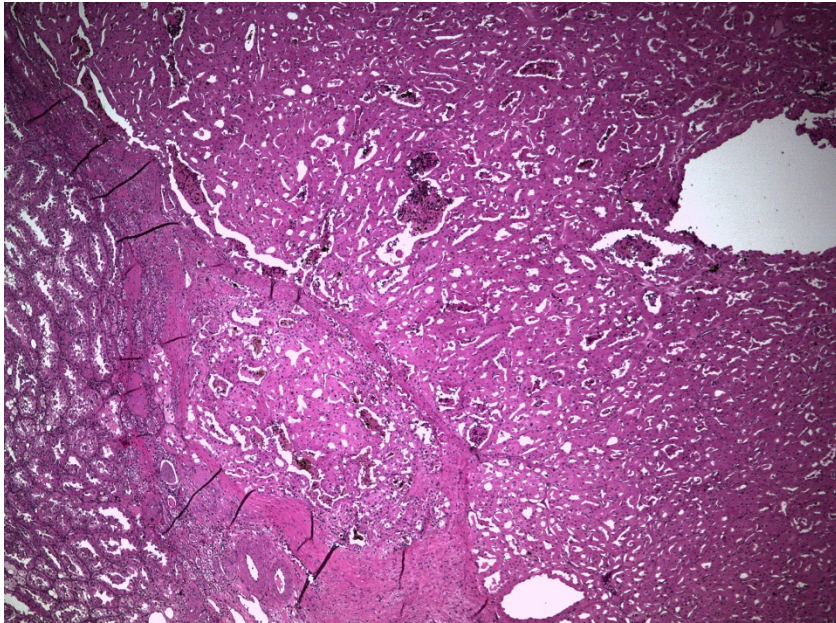
Early debut (< 50 years) of renal tumors or the presence of:

Multiple bilateral renal tumors

Renal tumors of the chromophobe/oncocytotic type

Η κλασσική τριάδα του συνδρόμου, εκτός από ΝΚΚ περιλαμβάνει πολλαπλά ινοθυλακιώματα στο δέρμα και κύστεις στους πνεύμονες με ή χωρίς αυτόματο πενυμοθώρακα.





Πολλαπλά αμφοτερόπλευρα
χρωμόφοβα είτε υβριδικά
ογκοκυττώμα/χρωμόφοβα ΝΚΚ με
διάχυτη έντονη μεμβρανική έκφραση
CD117 (από το αρχείο του ΓΝΑ «Ο
Ευαγγελισμός, 2011)

Σύνδρομο Κληρονομούμενης Λειομυώματωσης και ΝΚΚ

- 100% των πασχόντων ανδρών και >90% των πασχουσών γυναικών παρουσιάζουν πολλαπλά δερματικά λειομύωματα
- 70% των πασχουσών γυναικών παρουσιάζουν πολλαπλά λειομύωματα μήτρας
- 5-20% των πασχόντων θα εμφανίσουν υψηλόβαθμο ΝΚΚ με χαρακτηρές θηλώδεις είτε δίκην αθροιστικών σωληναρίων
- **Μονήρεις και ετερόπλευροι όγκοι**
- Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 46 έτη

Διαγνωστικά κριτήρια

Ετερόζυγη πάθηση
συνδυασ

σε

1. Πολλ

(

2. Έν

οι

3. Ένα

αθρο

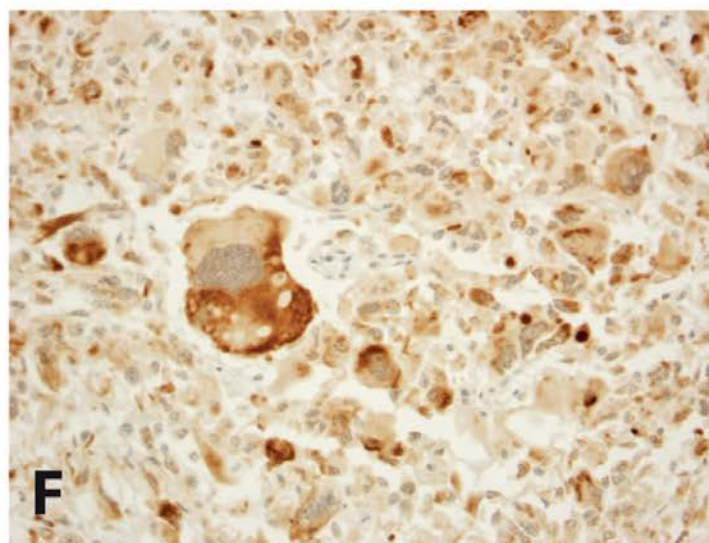
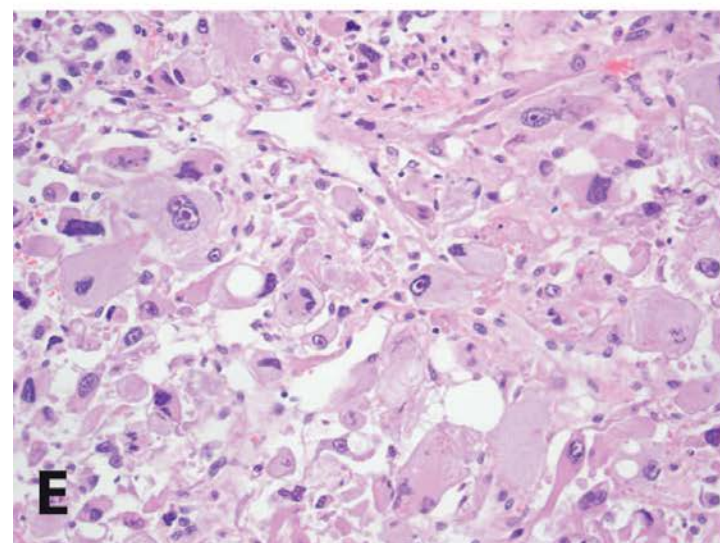
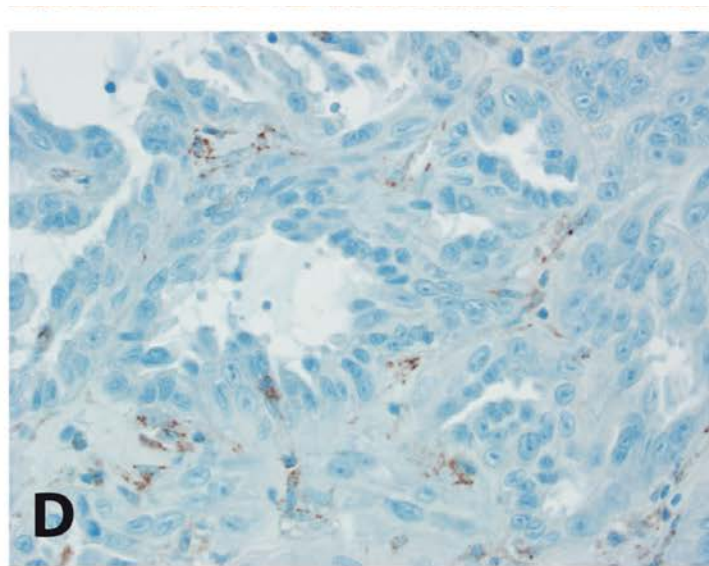
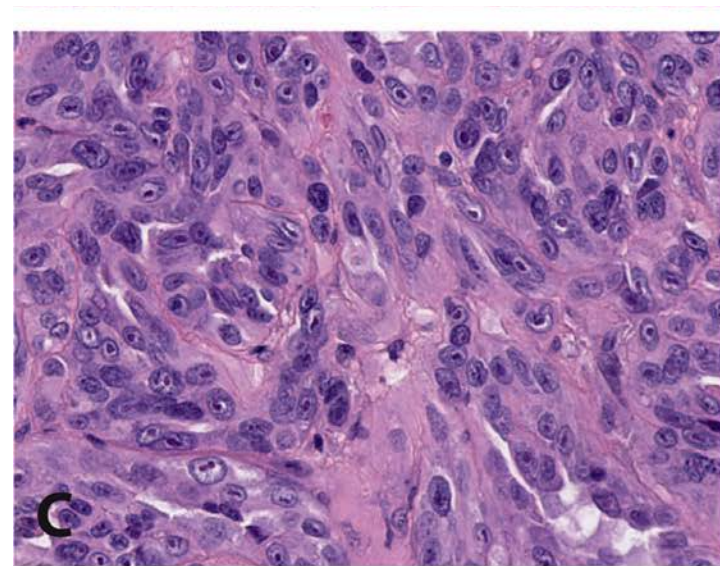
NKK,

Απώλεια της έκφρασης της FH σε
νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς τα
αντίστοιχα ευρήματα από τον μοριακό
έλεγχο, την κλινική εικόνα είτε το
οικογενειακό ιστορικό ταξινομούνται ως FH-
ανεπαρκή NKK.

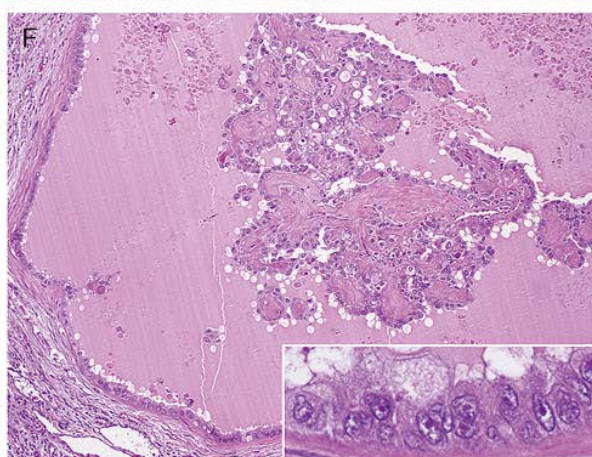
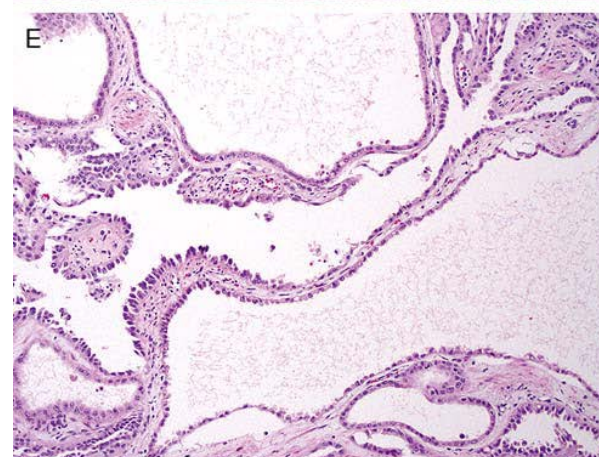
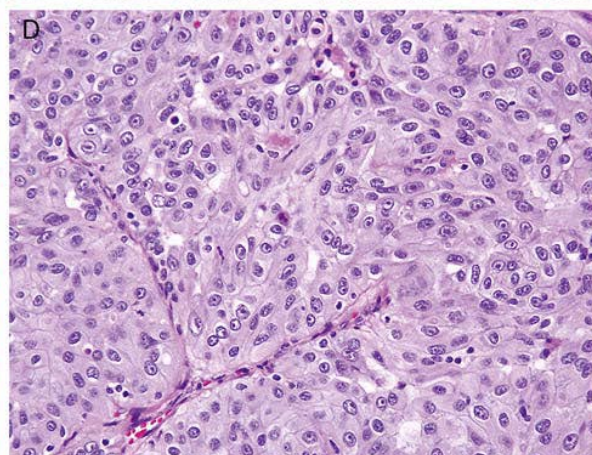
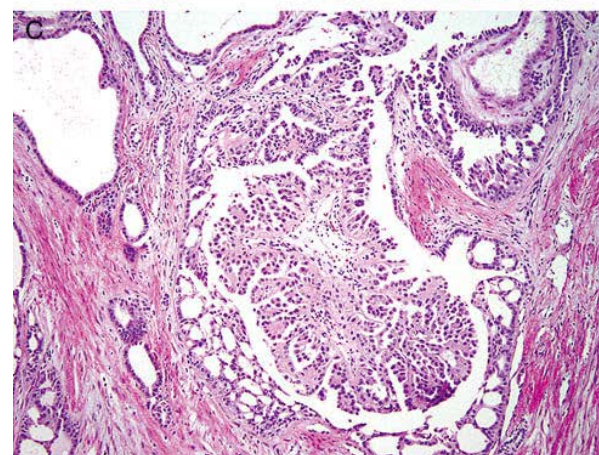
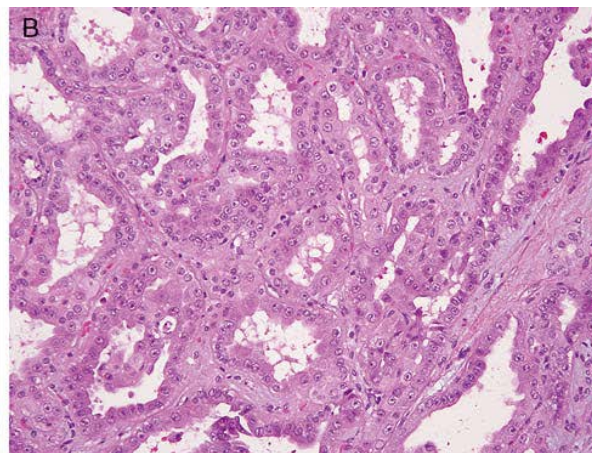
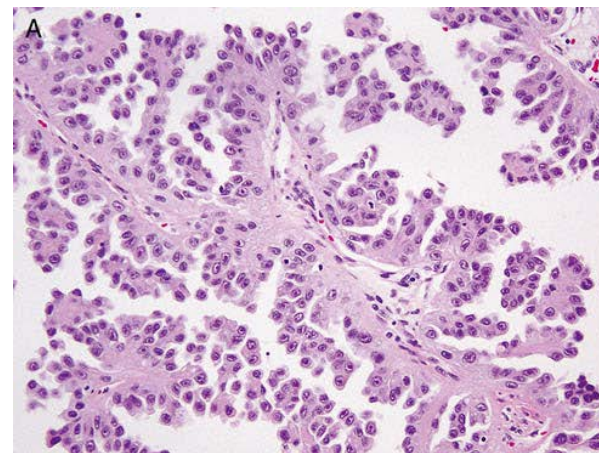
έξ

θηλωδη τύπου 2

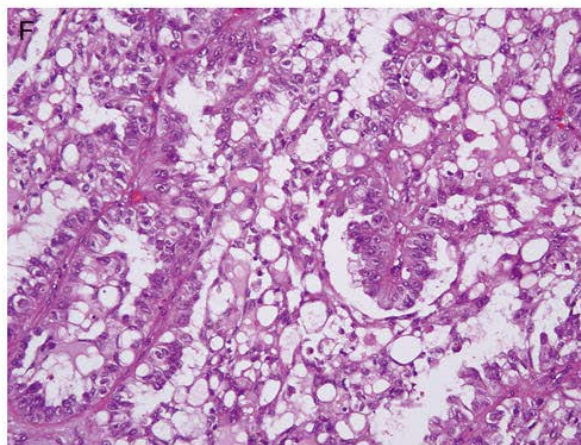
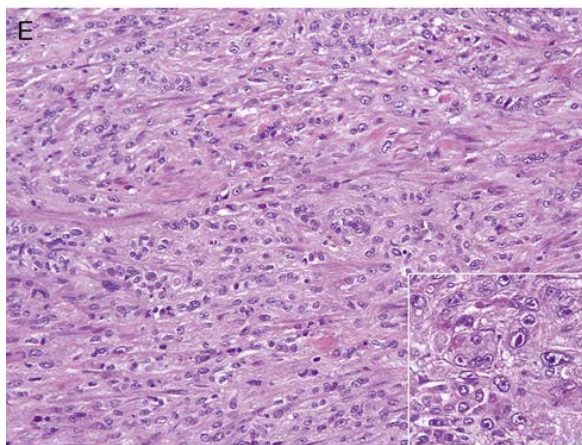
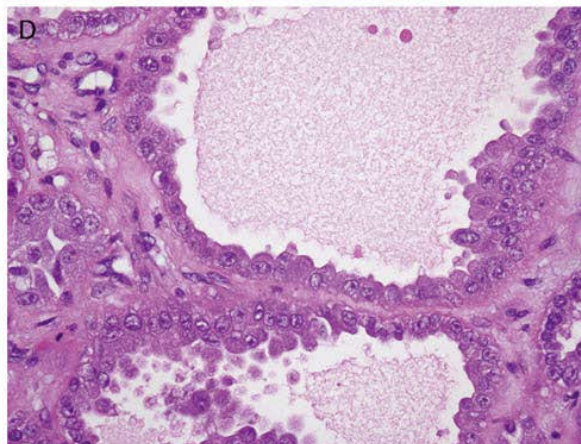
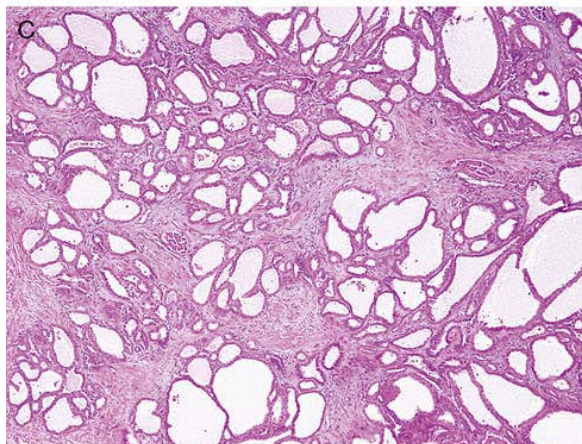
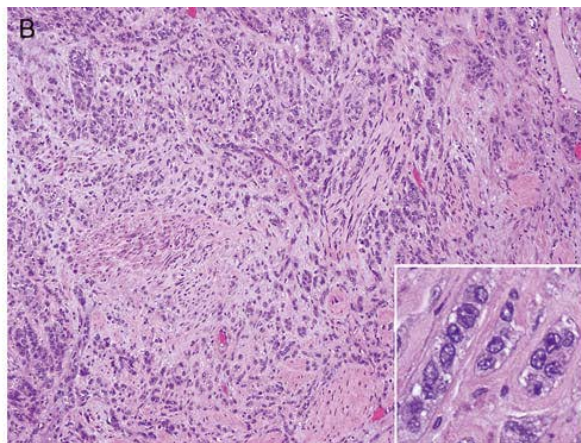
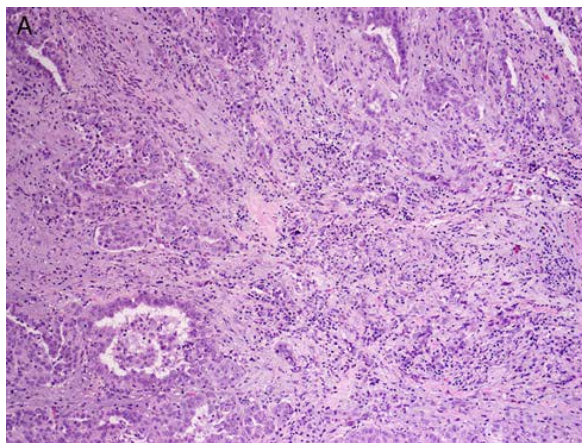
NKK, ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό HLRCC.



Συμπαγές και εν μέρει θηλώδες αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης, ευμεγέθη κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, προβάλλον πυρήνιο με περιπυρηνιακή διαύγαση δίκην ιογενούς εγκλείστου, απώλεια της έκφρασης της FH και πυρηνική και κυτταροπλασματική έκφραση της 2SC.



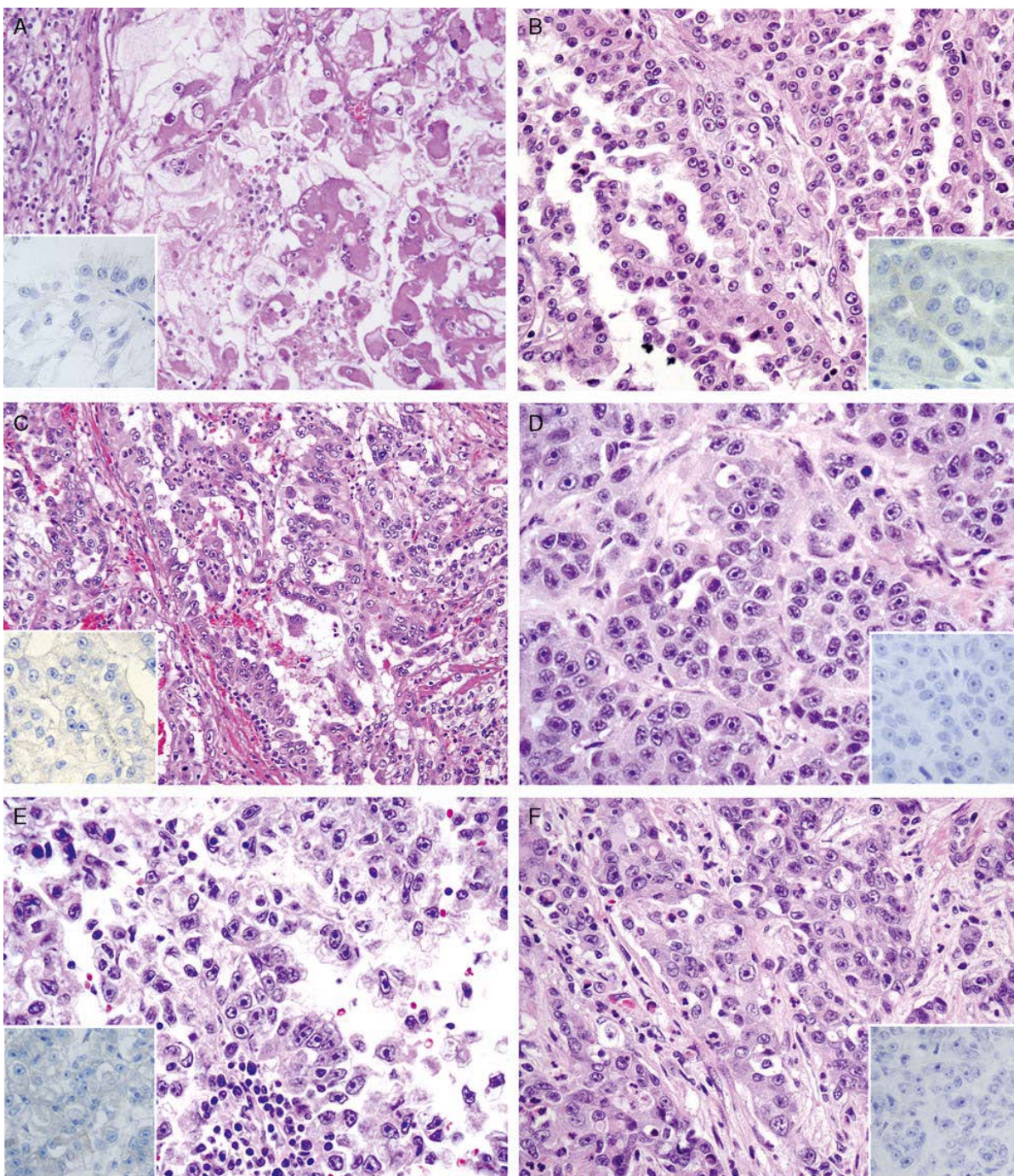
Θηλώδες, σωληνώδες,
σωληνοθηλώδες, συμπαγές,
κυστικό και ενδοκυστικό
θηλώδες αρχιτεκτονικό
πρότυπο ανάπτυξης



Μορφολογικοί χαρακτήρες
 δίκην καρκινώματος εκ των
 αθροιστικών σωληναρίων,
 σωληνοκυστικές είτε
 σαρκωματοειδείς περιοχές
 και ενδοκυττάρια
 κενотоπίωση.

Διαφορική διάγνωση

- Σποραδικό διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ
- Θηλώδες τύπου 2 ΝΚΚ
- Αταξινόμητο ΝΚΚ
- ΝΚΚ με διαμετάθεση Χρ11
- Μυελοειδές ΝΚΚ
- Καρκίνωμα εκ των αθροιστικών σωληναρίων



Διαυγοκυτταρικό ΝΚΚ,
 Θηλώδες τύπου 2 ΝΚΚ,
 αταξινόμητο ΝΚΚ, ΝΚΚ με
 διαμετάθεση Χρ11 και
 μυελοειδές ΝΚΚ, με
 μορφολογικούς χαρακτήρες
 που προσομοιάζουν με ΝΚΚ
 στο πλαίσιο συνδρόμου
 HLRCC, αλλά χωρίς έκφραση
 της 2SC.

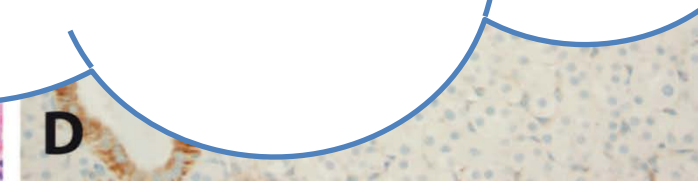
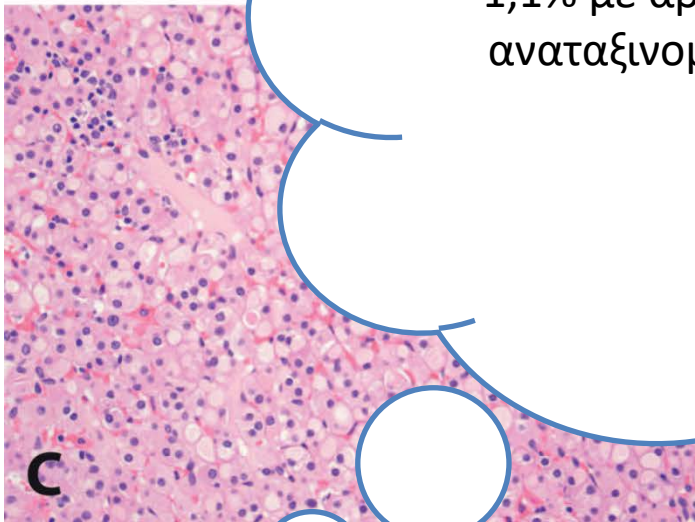
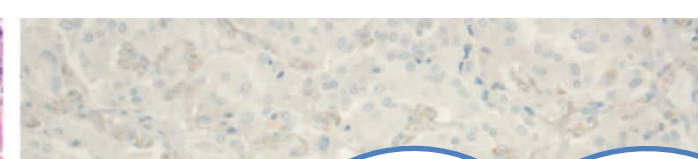
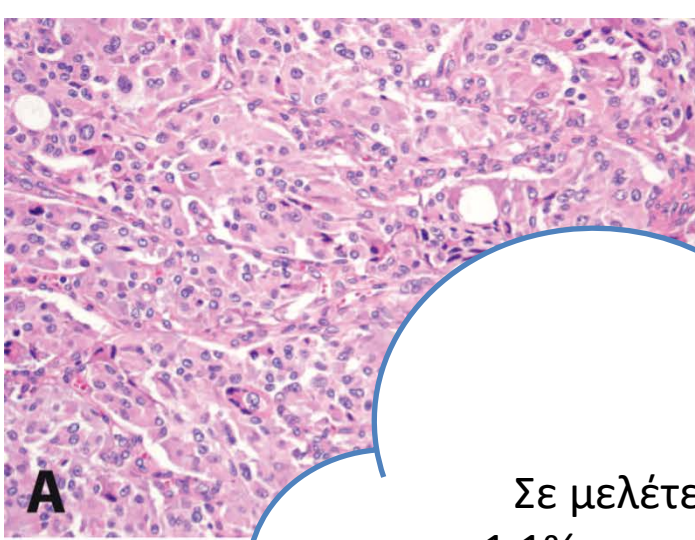
Σύνδρομο κληρονομούμενου παραγαγγλιώματος- φαιοχρωμοκυττώματος

- Σε περιστατικά SDH-ανεπαρκούς ΝΚΚ που μελετήθηκαν , 15% των ασθενών είχαν ήδη αναπτύξει GIST με ανεπάρκεια της SDH, ενώ 15% ανέπτυξαν παραγαγγλίωμα.
- Μέση ηλικία εμφάνισης: 38 έτη.
- Γενετική μεταλλαγή σε ένα από τα 5 γονίδια που κωδικοποιούν το μιτοχονδριακό ένζυμο SDH.
- Διαλληλική απενεργοποίηση οποιασδήποτε υπομονάδας από αυτές που συνθέτουν του ενζυμικό σύμπλεγμα SDH οδηγεί τελικά σε απώλεια της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της SDHB.

Gill et al, 2014

Moch et al, 2018

Trpkov et al, 2019



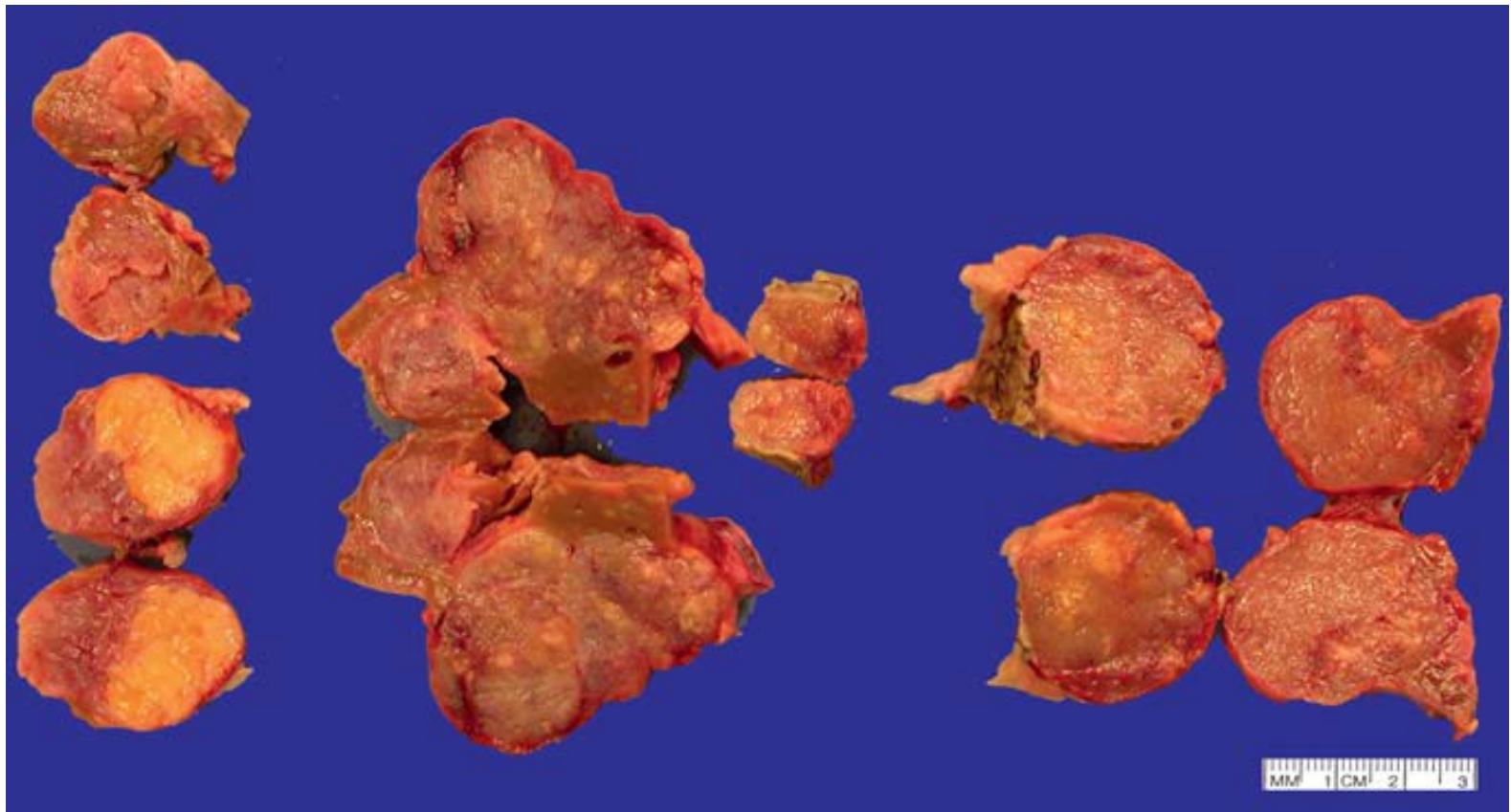
Σε μελέτες ανασκόπησης ΝΚΚ, ποσοστό 1,1% με αρχική διάγνωση ογκοκυττώματος αναταξινομήθηκαν ως ΝΚΚ με ανεπάρκεια της SDH.

Trpkov et al, 2019

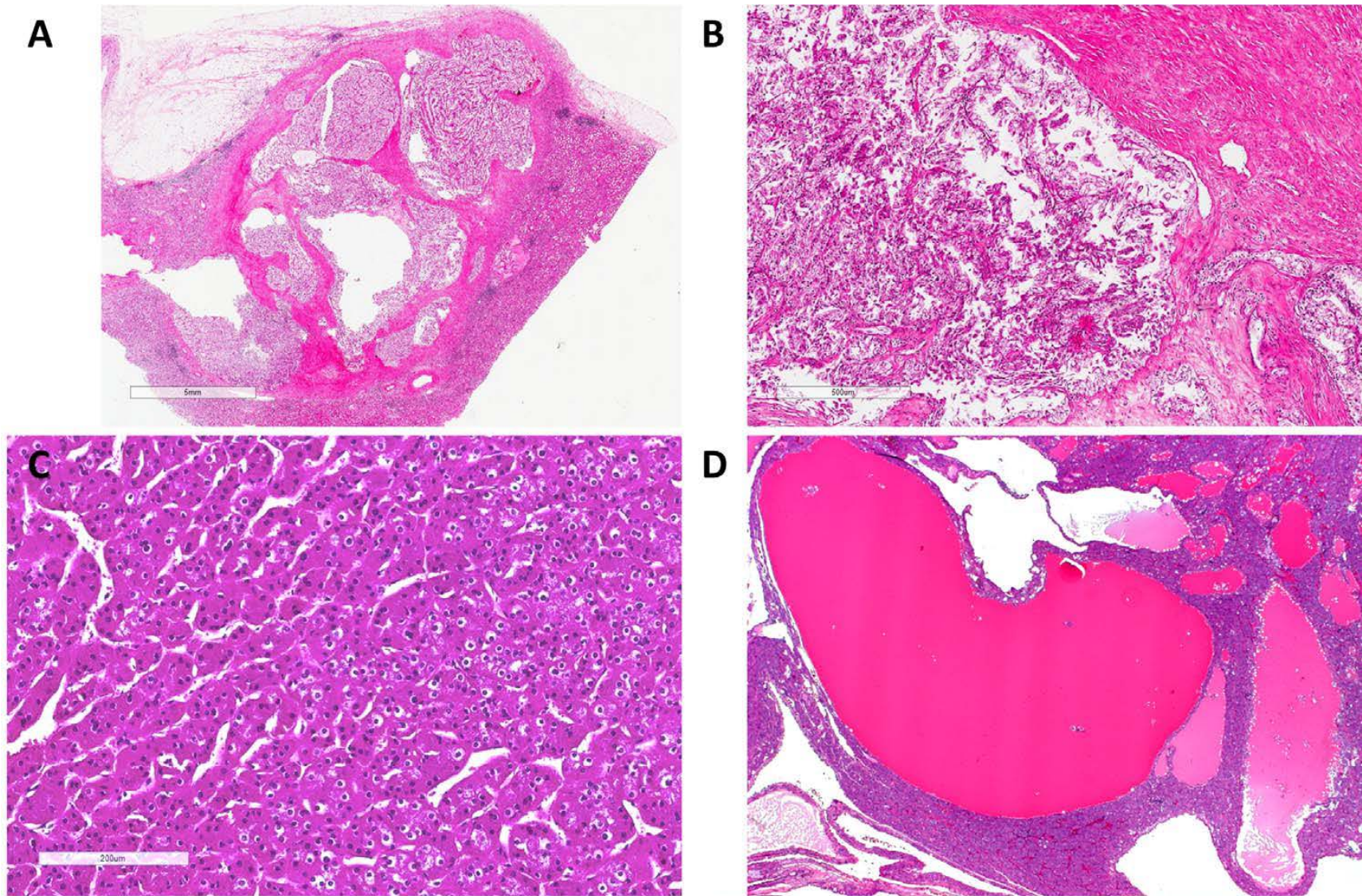
Συνύπαρξη του γαγγλιώματος και ΝΚΚ με ανεπάρκεια της SDH, που αντανάκλαται από την απώλεια της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της SDHB. Το ΝΚΚ παρουσιάζει συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης, αποτελείται δε από κύτταρα μεσαίου μεγέθους με οξύφιλο, μη κοκκιώδες κυτταρόπλασμα και διαυγή έγκλειστα.

Οζώδης σκλήρυνση

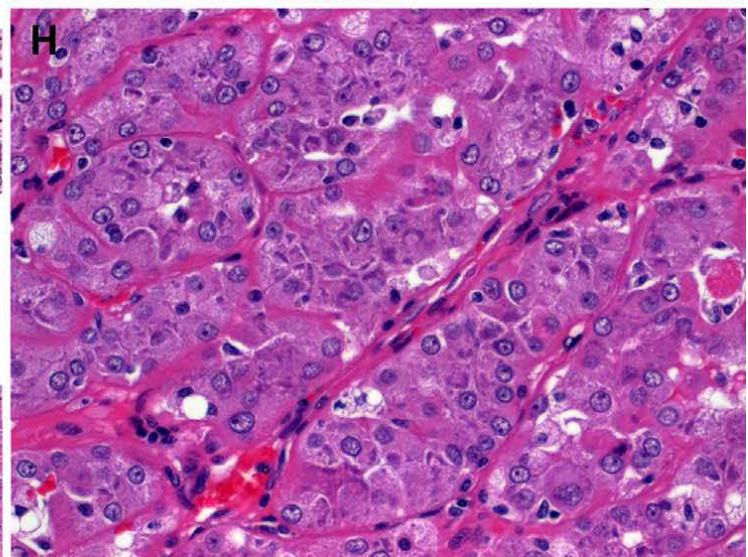
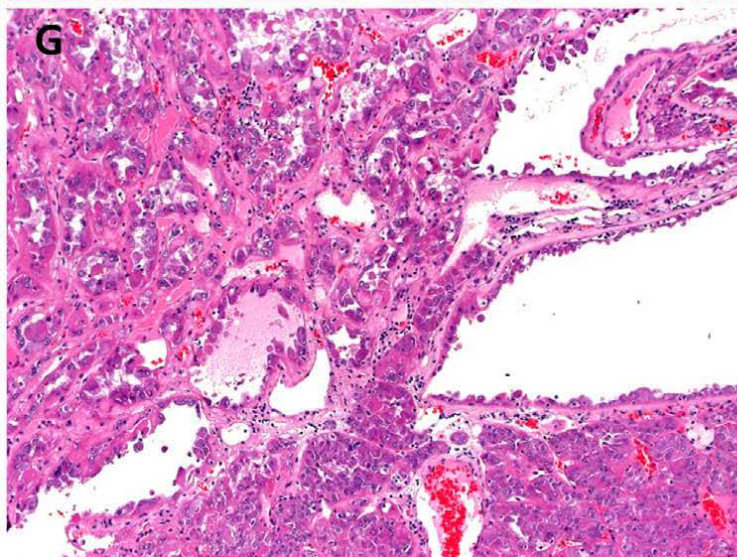
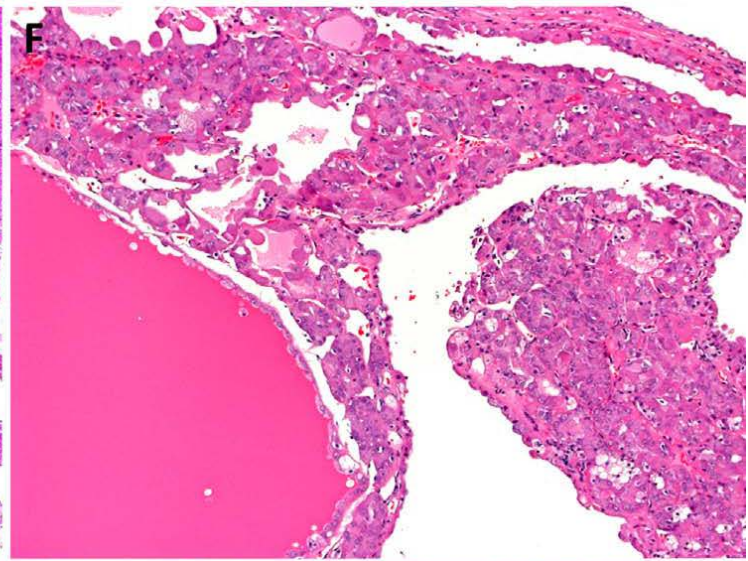
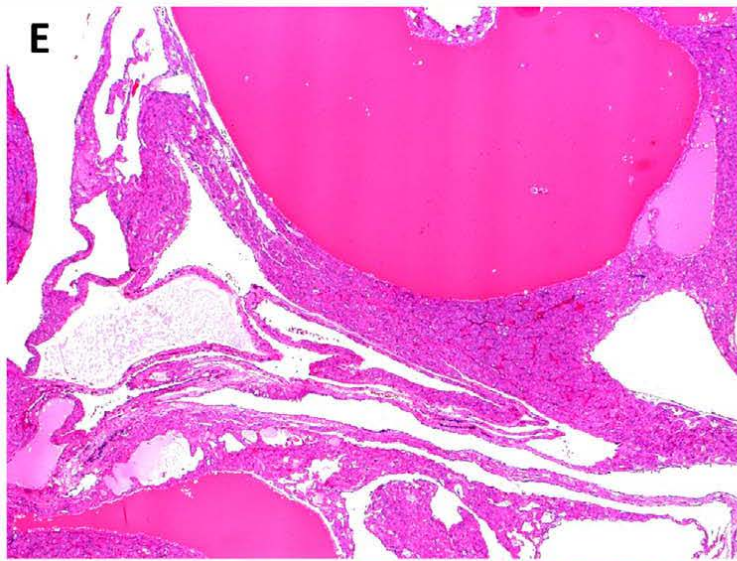
- Πολλαπλές εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- 85% των ασθενών παρουσιάζουν νεφρικές εκδηλώσεις
- Είτε με τη μορφή πολλαπλών αμφοτερόπλευρων ΑΜΛ είτε ως σπάνιοι ιστομορφολογικοί υπότυποι ΝΚΚ σχετιζόμενοι με την οζώδη σκλήρυνση



Πολλαπλά αγγειομυολιπώματα νεφρού σε ασθενή με
γνωστή οζώδη σκλήρυνση



ΝΚΚ με στρώμα λείων μυϊκών ινών, υβριδικό ογκοκύττωμα/χρωμόφοβο ΝΚΚ και ηωσινοφιλικό, συμπαγές και κυστικό ΝΚΚ



ΝΚΚ με στρώμα λείων μυϊκών ινών, υβριδικό
ογκοκύττωμα/χρωμόφοβο ΝΚΚ και ηωσινοφιλικό,
συμπαγές και κυστικό ΝΚΚ

Άλλα σύνδρομα

- Σύνδρομο Lynch: 5% των ουροθηλιακών καρκινωμάτων του ανώτερου ουροποιητικού αναπτύσσονται στο πλαίσιο του συνδρόμου
- Σύνδρομο υπερπαραθυρεοειδισμού – όγκου γνάθου: συνύπαρξη ΝΚΚ με όγκους παραθυρεοειδούς που εκκρίνουν PTH και ινο-οστικές αλλοιώσεις γνάθου
- Σύνδρομο οικογενούς θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς: συνυπάρχει θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς
- Σύνδρομο Cowden: απώλεια της ετεροζυγωτίας του PTEN – πολλαπλοί ιστολογικοί υπότυποι ΝΚΚ
- Δομική διαμετάθεση χρωμοσώματος 3: Πολλαπλά αμφοτερόπλευρα διαυγοκυτταρικά ΝΚΚ
- Σύνδρομο BAP1-απενεργοποιημένου ΝΚΚ: συνυπάρχουν μελάνωμα χοριοειδούς χιτώννα, δερματικό μελάνωμα, μεσοθηλίωμα

Συμπεράσματα

- Τα ΝΚΚ δεν είναι συχνά η πρώτη εκδήλωση ενός συνδρόμου, μπορούν όμως να αποτελέσουν την εκδήλωση που θα θέσει την υποψία συνδρόμου.
- Η κλινική πληροφορία σχετικού οικογενειακού ιστορικού είτε παρουσία άλλων (ακόμα και καλοήθων) νεοπλασμάτων θέτει τον Παθολογοανατόμο σε εγρήγορση.
- Τις περισσότερες φορές ο ρόλος του είναι να θέσει την υπόνοια του συνδρόμου, ενίοτε όμως η ιστολογική διάγνωση έχει και την έννοια διαγνωστικού κριτηρίου.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- D G Bostwick, L Cheng, Urologic Surgical Pathology, 2nd Ed, Mosby-Elsevier (2008).
- Chen, Ying-Bei, A. Rose Brannon, Antoun Toubaji, Maria E. Dudas, Helen H. Won, Hikmat A. Al-Ahmadie, Samson W. Fine, et al. "Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome–Associated Renal Cancer: Recognition of the Syndrome by Pathologic Features and the Utility of Detecting Aberrant Succination by Immunohistochemistry." *The American Journal of Surgical Pathology* 38, no. 5 (May 2014): 627–37. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000163>.
- Frew, Ian J., and Holger Moch. "A Clearer View of the Molecular Complexity of Clear Cell Renal Cell Carcinoma." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 10, no. 1 (January 24, 2015): 263–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040306>.
- Gill, Anthony J, Monika S'edivcova, Per Arne Andresen, Andrew Kedziora, Christopher W Toon, Angela Chou, Bruce G Robinson, et al. "Succinate Dehydrogenase (SDH)-Deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity." *Am J Surg Pathol* 38, no. 12 (2014): 15.
- Hasumi, Hisashi, and Masahiro Yao. "Hereditary Kidney Cancer Syndromes: Genetic Disorders Driven by Alterations in Metabolism and Epigenome Regulation." *Cancer Science* 109, no. 3 (March 2018): 581–86. <https://doi.org/10.1111/cas.13503>
- Moch, Holger, Riuko Ohashi, Jatin S. Gandhi, and Mahul B. Amin. "Morphological Clues to the Appropriate Recognition of Hereditary Renal Neoplasms." *Seminars in Diagnostic Pathology* 35, no. 3 (May 2018): 184–92. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2018.01.005>.
- Jensen, Dea Kejlberg, Anders Villumsen, Anne-Bine Skytte, Mia Gebauer Madsen, Mette Sommerlund, and Elisabeth Bendstrup. "Birt–Hogg–Dubé Syndrome: A Case Report and a Review of the Literature." *European Clinical Respiratory Journal* 4, no. 1 (January 2017): 1292378. <https://doi.org/10.1080/20018525.2017.1292378>.
- Taylor, Alexander S., Daniel E. Spratt, Saravana M. Dhanasekaran, and Rohit Mehra. "Contemporary Renal Tumor Categorization With Biomarker and Translational Updates: A Practical Review." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 143, no. 12 (December 2019): 1477–91. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0442-RA>.
- Trpkov K, et al. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(7):865–875.
- Trpkov, Kiril, and Farshid Siadat. "Immunohistochemical Screening for the Diagnosis of Succinate Dehydrogenase-Deficient Renal Cell Carcinoma and Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma." *Annals of Translational Medicine* 7, no. S8 (December 2019): S324–S324. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.143>.
- Varshney N et al. A review of Von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL* 2017;4(3):20–29



ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ