

Н.А.Горбань, к.м.н

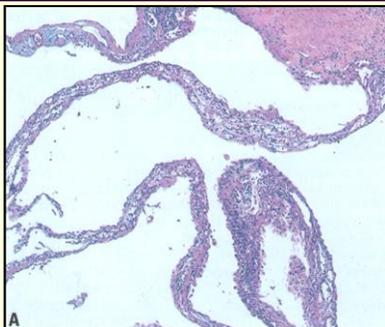
## **ОПУХОЛИ ПОЧЕК ИЗ СВЕТЫХ КЛЕТОК. ВСЕ ПРОСТО?**

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ  
Москва, 21-22 сентября 2018

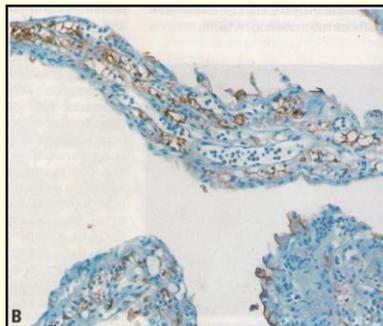
### **Проблемы, возникающие при диагностике почечно-клеточного рака**

- Диагностика опухолей со светлой цитоплазмой
  - Диффдиагноз между ccRCC и chRCC
  - Диффдиагноз между ccRCC и pRCC
  - Диффдиагноз между ccRCC и pcRCC
  - Диагностика TFE-3 и TFE-B вариантов почечно-клеточного рака

## Мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала



**Определение:** опухоль, состоящая из кист, перегородки которых содержат отдельные клетки или группы светлых клеток без экспансивного роста. Морфологически опухоли соответствуют ccRCC низкой степени, но не дают метастазов и рецидивов



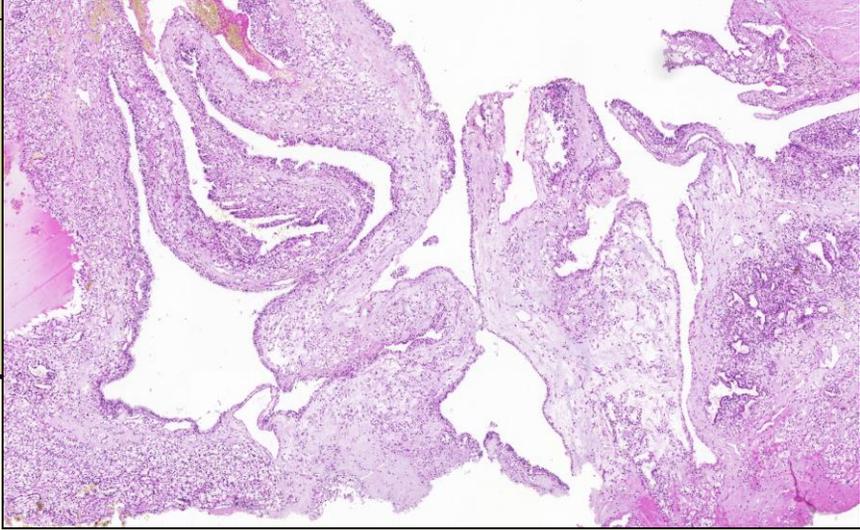
До 2016 г – высоко-дифференцированный рак G1. ИГХ и генетика – как ccRCC.

Прогноз на основании более 200 пациентов, на протяжении 5 лет.

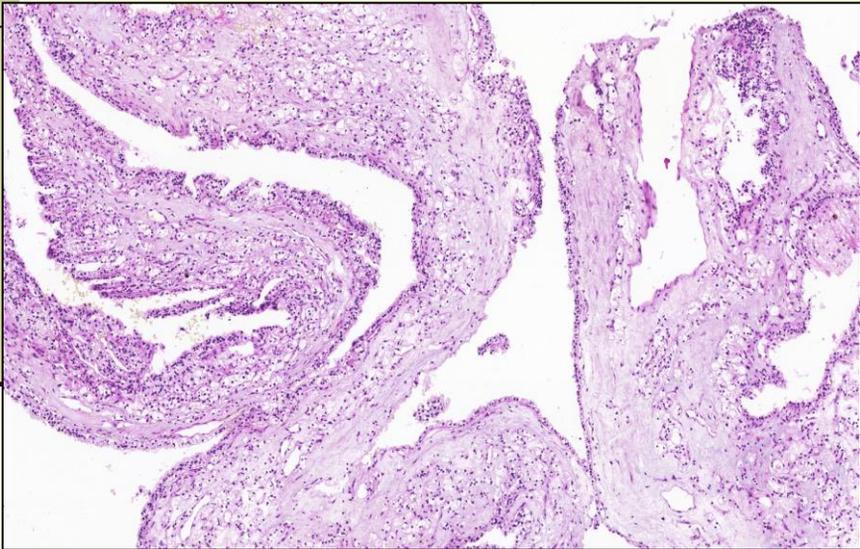
## Мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала

- Менее 1% от всех опухолей почек. Чаще у взрослых среднего возраста, несколько чаще у мужчин.
- **Макроскопия:** Обычно солитарное поражение, опухоль состоит исключительно из кист разного размера, разделенных тонкими перегородками и заполненные светлым серозным или желатинозным содержимым иногда с геморрагическим детритом. *Солидные нодулы несовместимы с этим диагнозом.*
- **Микроскопия:** Кисты выстланы одним слоем опухолевых клеток с обильной светлой цитоплазмой и мелкими округлыми ядрами без ядрышек (**G1-2 по WHO/ISUP**). *Некрозы, сосудистая инвазия и саркоматоидная дифференцировка исключают этот диагноз.*
- Регрессирующий ccRCC с кистозной дегенерацией, экстенсивной гиалинизацией и скоплениями гемосидерина не должны приниматься за эту опухоль.

Мультилокулярная кистозная почечно-клеточная опухоль?



Мультилокулярная кистозная почечно-клеточная опухоль?



## Светлоклеточный вариант

Светлоклеточный рак – морфологически гетерогенная группа злокачественных опухолей, состоящая из клеток с пустой или эозинофильной цитоплазмой. Эти опухоли имеют типичную сосудистую сеть и инактивацию VHL, с нарушением регуляции гипоксия-индуцирующего фактора

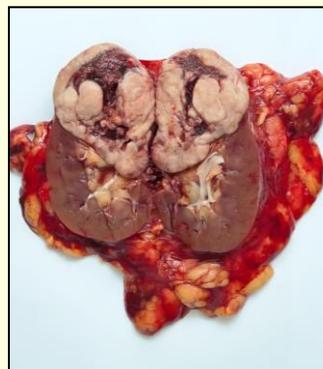
- Наиболее частый вариант (около 65-70%)
- Источник происхождения – проксимальные канальцы
- Делеция, редко транслокация 3p, при спорадическом раке мутация VHL в 34-56% случаев
- Мультицентричность и/или билатеральность менее чем в 5% при спорадическом раке
- При синдроме Hippel-Lindau характерны мультицентричность, билатеральность и ранний возраст на момент диагностики
- Преобладают мужчины, возраст обычно старше 50 лет



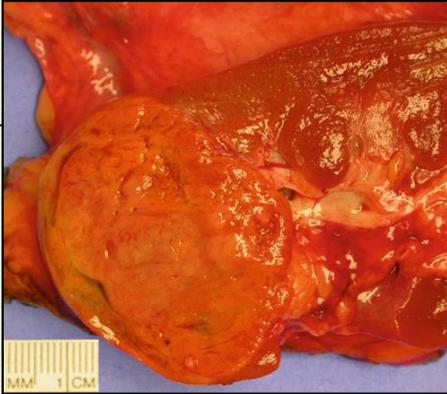
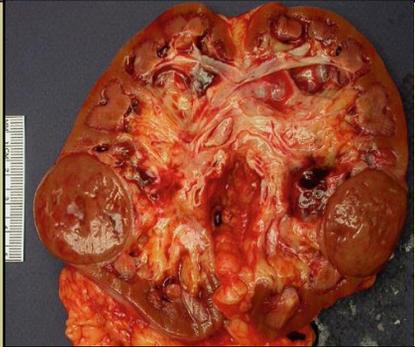
## Папиллярный вариант

Злокачественная опухоль, исходящая из эпителия почечных канальцев, имеет папиллярное или тубулярное строение и часто четко отграничена.

- Вторая по частоте опухоль почки, 18,5% от всех опухолей почки
- Разный возраст – от детей до глубоких стариков. Среди взрослых средний возраст 59-63 г.
- Развивается из проксимальных канальцев
- Тип I – часто мультифокален
- Тип II - имеет более высокую градацию
- Наблюдается трисомия или тетрасомия 7, трисомия 17 и реже потеря Y хромосом, потеря гетерозиготности 3p

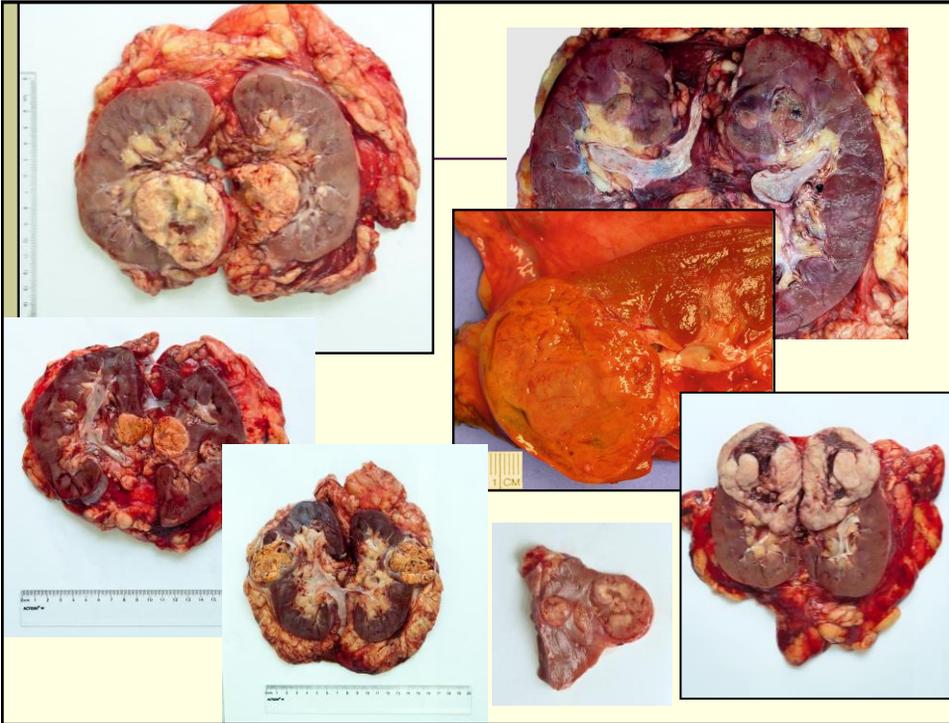


# Хромофобный рак

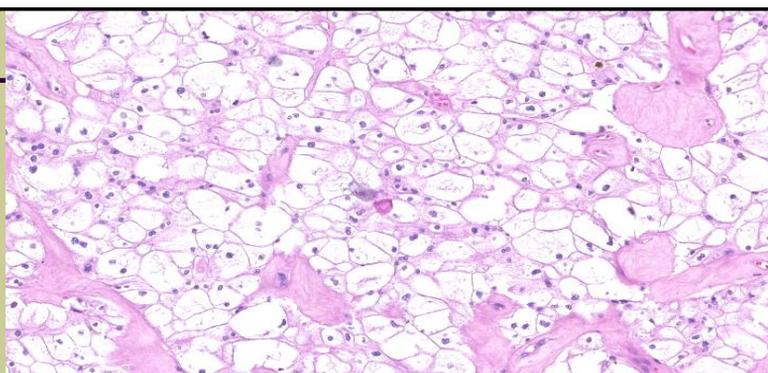
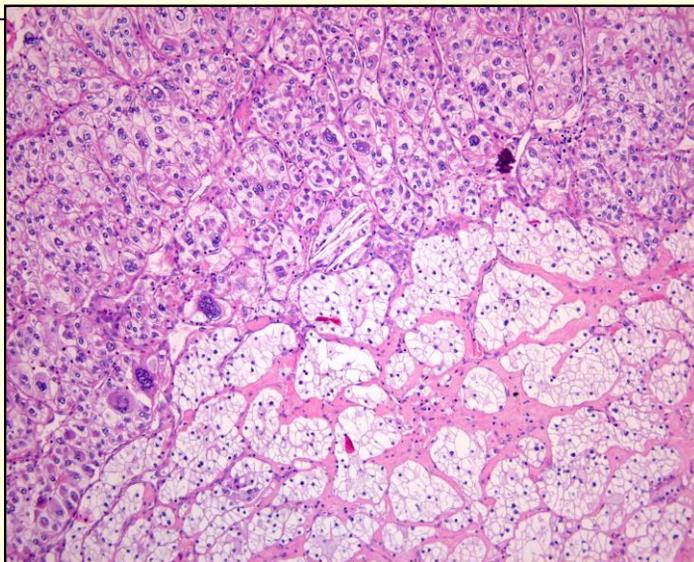


5-7% всех RCC. Большинство спорадические, но бывают наследственные формы. Пик на 6 десятилетия, с колебанием возраста от детского до старческого. Слегка преобладают мужчины.

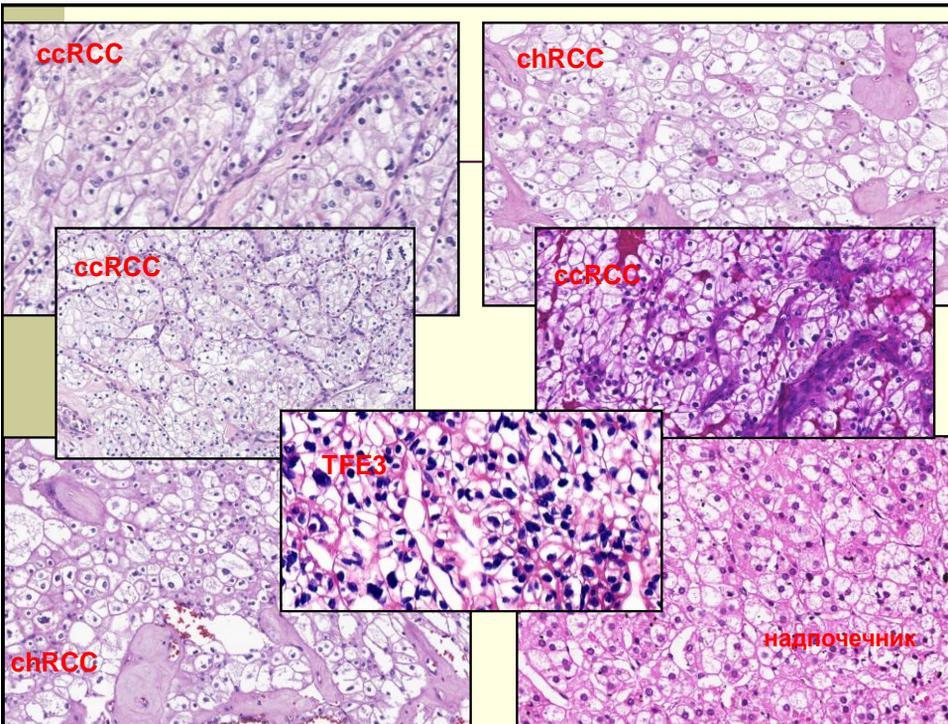
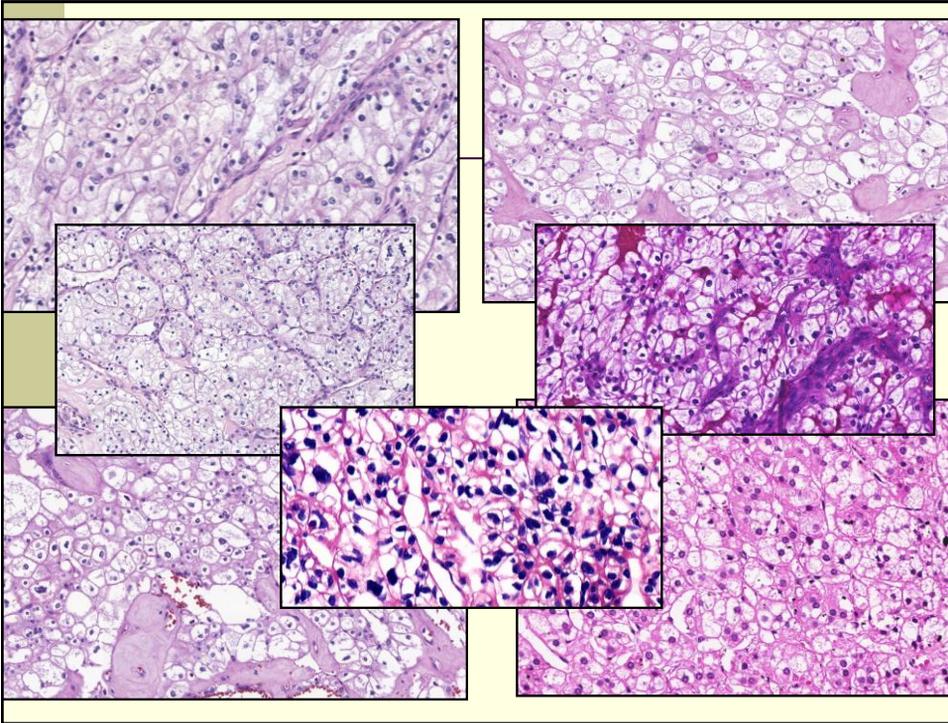
**Определение:**  
Характеризуются клетками с выраженной клеточной мембраной и скопанными ядрами с перинуклеарным гало и бледной эозинофильной цитоплазмой.



## Опухолевая гетерогенность

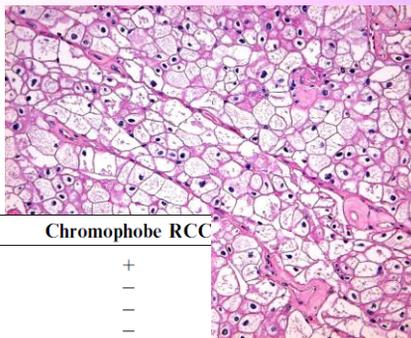
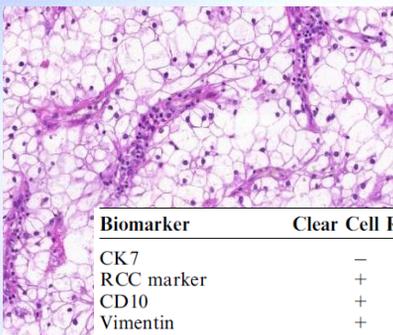


Опухоли из клеток с отчетливой мембраной. Все ли они являются хромофобным раком?



## Дифдиагноз между ccRCC и chRCC

1. Макроскопическая картина
2. Строение сосудистой сети



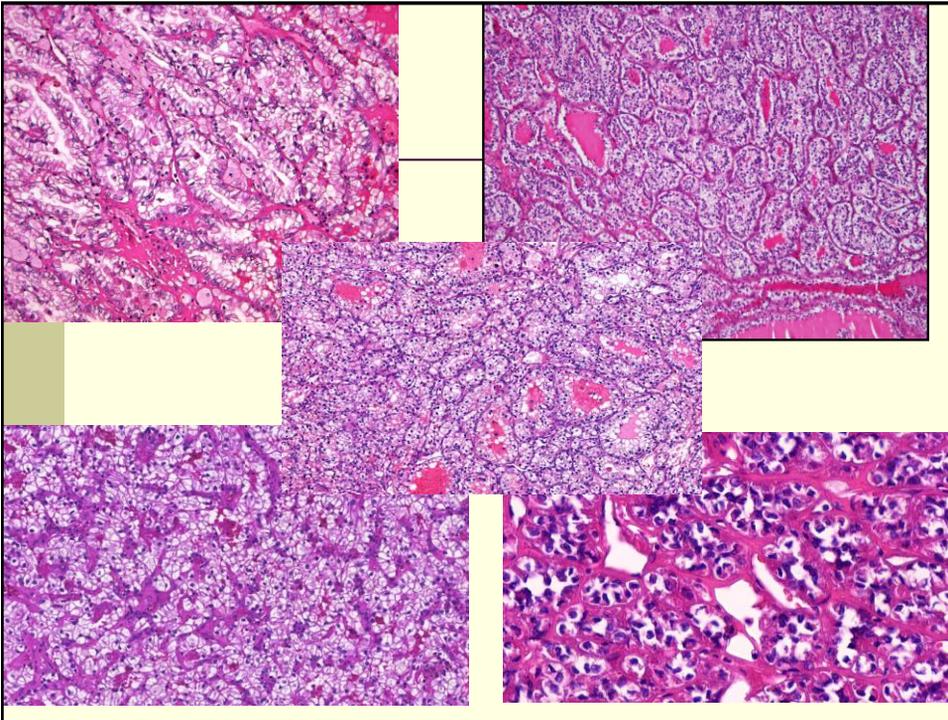
Biomarker	Clear Cell RCC	Chromophobe RCC
CK7	-	+
RCC marker	+	-
CD10	+	-
Vimentin	+	-
CD117	-	+
Parvalbumin	-	+
E-cadherin	-	+
EMA	+	+
MUC1	+	+
CK20	-	-
AMACR	-	-

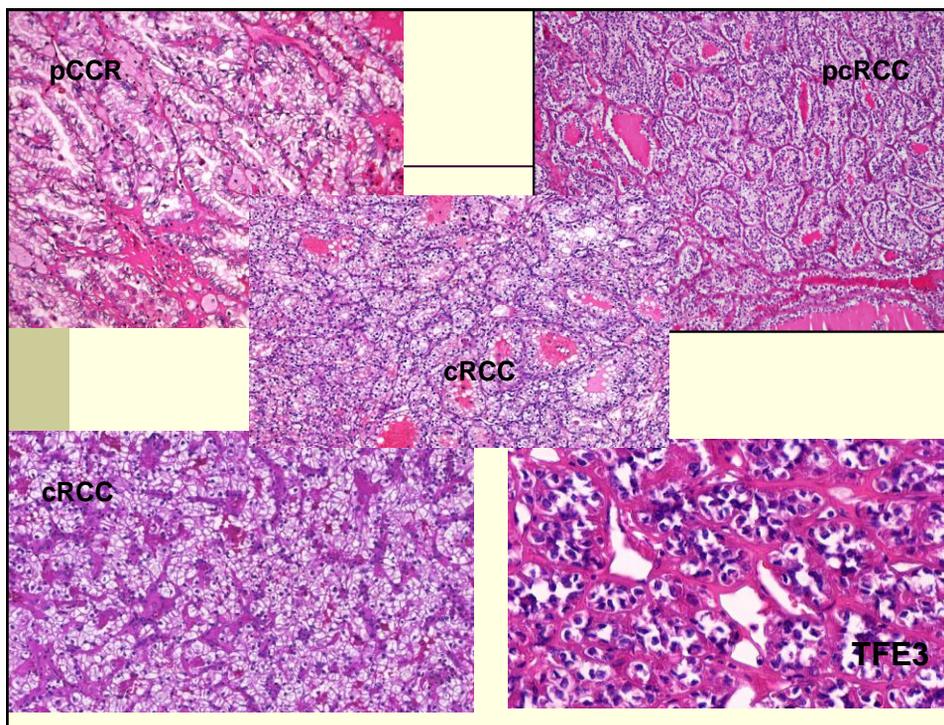
Am J Surg Pathol 2013;37:1518-1531

## Иммуногистохимический профиль ПКР

	ccRCC	pRCC-I	pRCC-II	chRCC	pcRCC	TFE-3	TFE-B
CK7	-	+++	+/-	+	+	+/-	-
Виментин	+	+	+/-	-	-/+	+/-	+
CD10	+	-/+	-/+	-	-	+/-	-
RCC	+++	-	-/+	-	-/+	-	-
P504S	-/ +(10%)	+++	++	-	-	+/-	+/-
TFE-3	-	-	-	-	-	100% ядер	-/+
TFE-B	-	-	-	-	-		100% ядер
Parafibromin				+/-	+++		
AQP6				+++	+/-		
PAX8	+	+	+		+		
Екадгерин	-	-	-	+++			
CD117	-	-	-	+++			

Опухоли из тубулярных структур

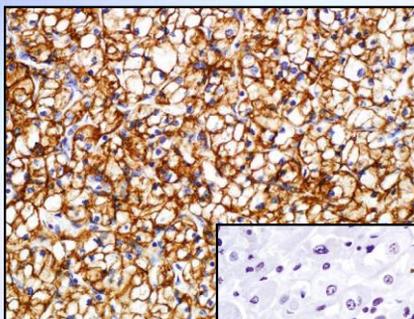




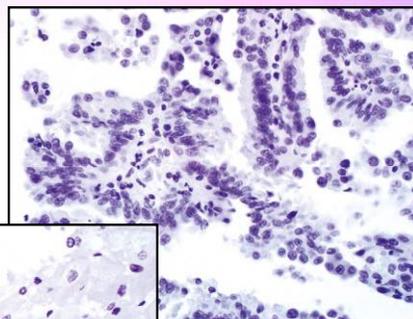
## Дифдиагноз между ccRCC и pRCC

	ccRCC	pcRCC	pRCC-II
CK7	-	+	+/-
Виментин	+	-/+	+/-
CD10	+	-	-/+
RCC	+++	-/+	-/+
CAIX	+++	+	-
P504S	-/(10%)	-	++

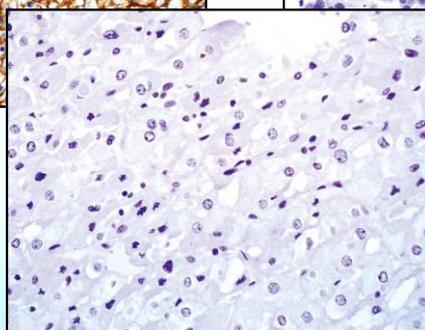
## Экспрессия CAIX



ccRCC  
Но! 14,9% ccRCC  
Негативны к CA9



pRCC



chRCC

## Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак

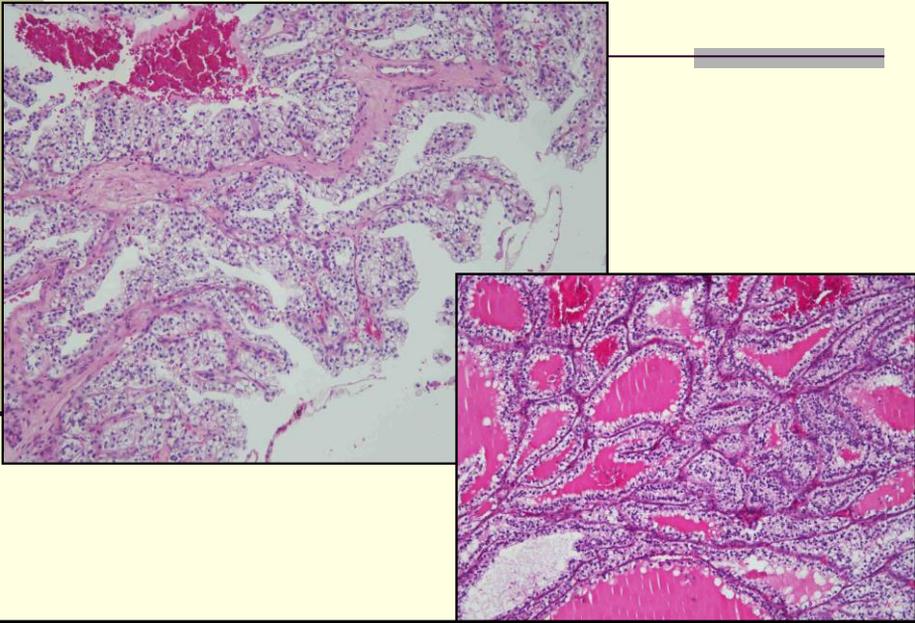


**Определение:** Индолентная почечная эпителиальная опухоль, состоящая из нежных светлых эпителиальных клеток, складывающихся в тубулы и сосочки с преобладанием расположения ядер по одной линии вдали от базальной мембраны и четким иммунофенотипом.

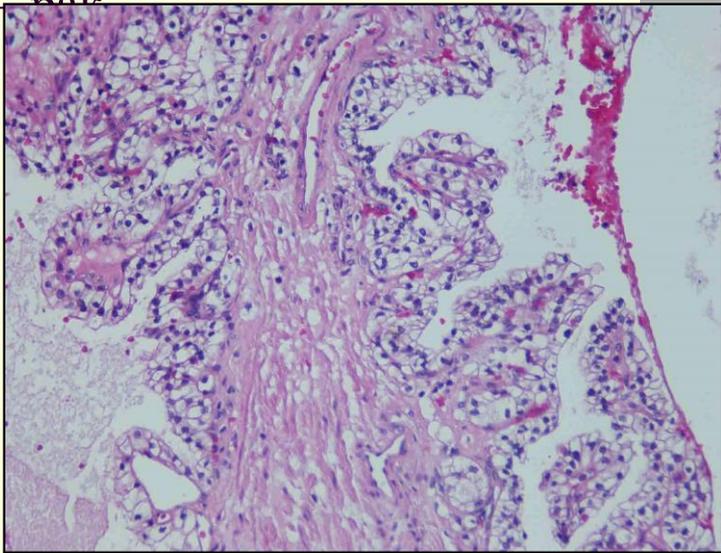
1-4% всех резецированных опухолей. Поражает взрослых от 18 до 88 лет, без полового преобладания. Опухоль спорадическая, на конечной стадии почечной недостаточности или при синдроме вон Гиппель-Линдау. Обычно выявляют случайно. Некоторые пациенты жалуются на боли в животе или в боку.

**Макроскопия.** Опухоль обычно маленькая, инкапсулированная, локализована в коре. Кистозные изменения часты. Более 95% опухолей pT1. Редко мультифокальность и/или билатеральность. Цвет поверхности варьирует, некрозов нет.

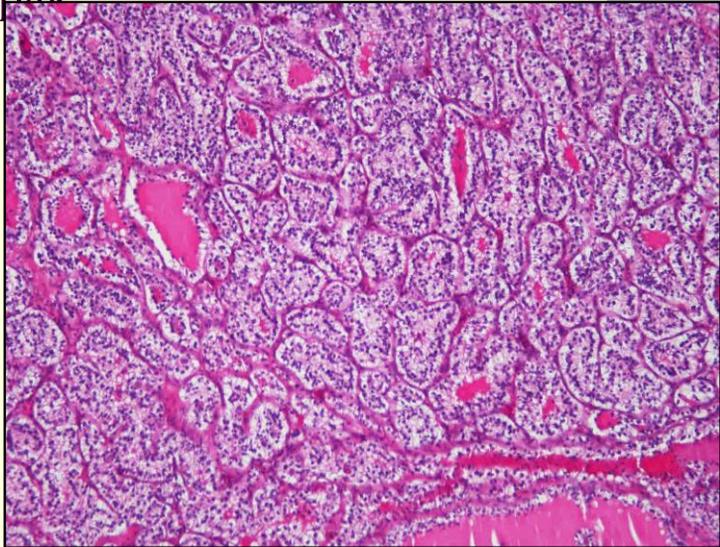
Пациент С., 38 лет. Почечно-клеточный



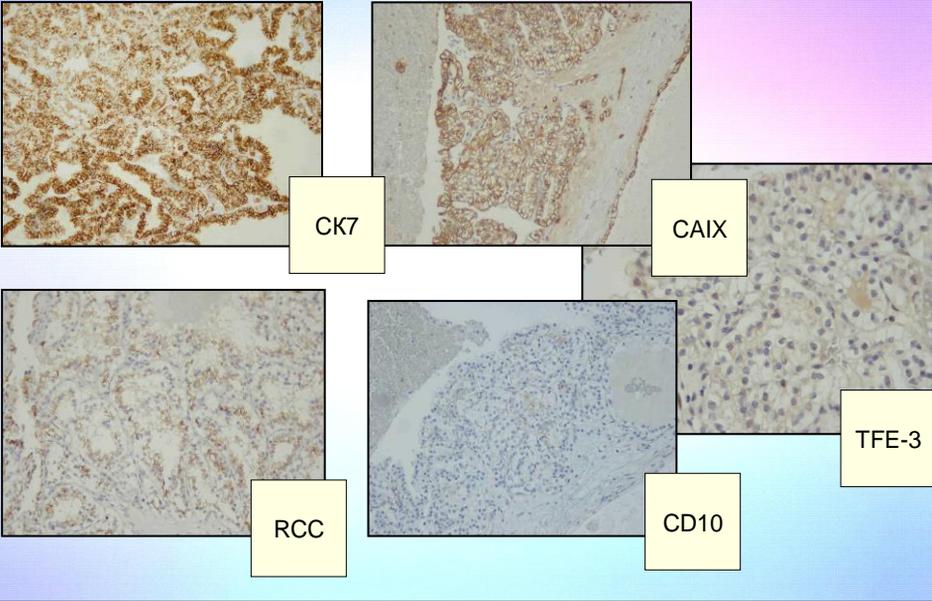
Пациент С. Светлоклеточный  
папиллярный почечно-клеточный



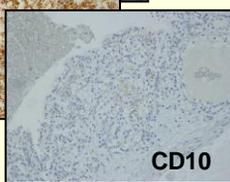
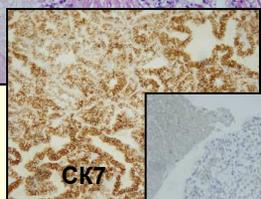
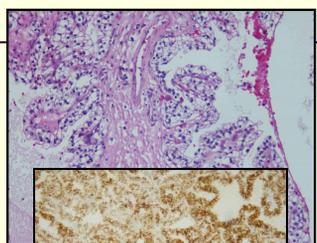
Пациент С. Светлоклеточный  
папиллярный почечно-клеточный  
рак



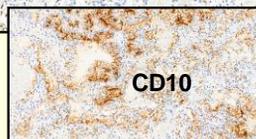
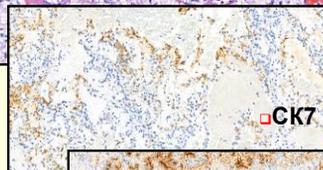
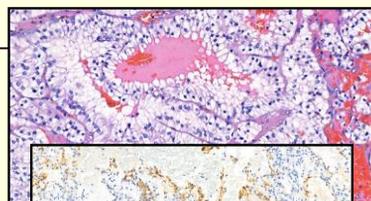
Иммуногистохимический профиль  
светлоклеточного папиллярного рака



## Дифференциальный диагноз

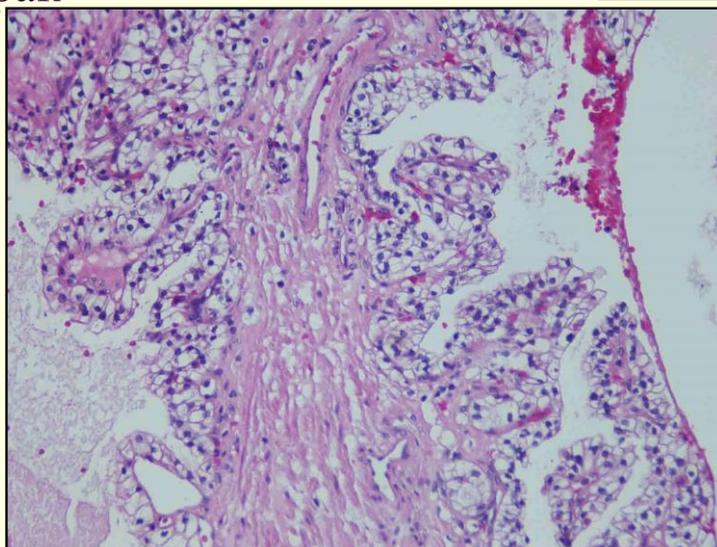


- Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак
- CK7+ (диффузно), CD10- (в части случаев очагово+)

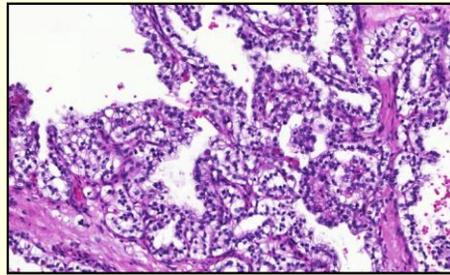
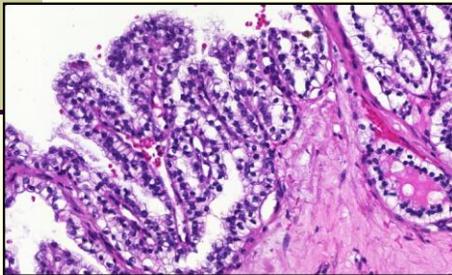
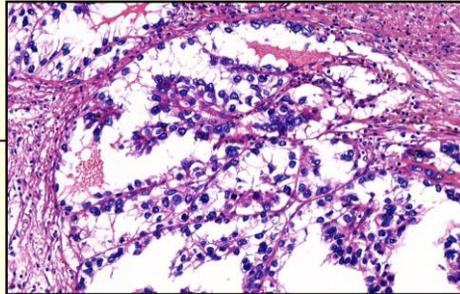
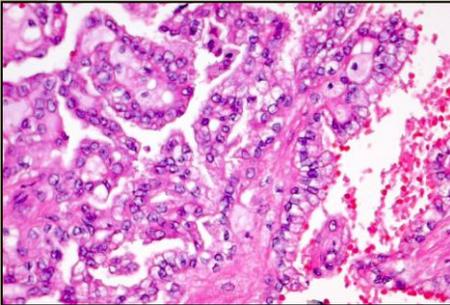


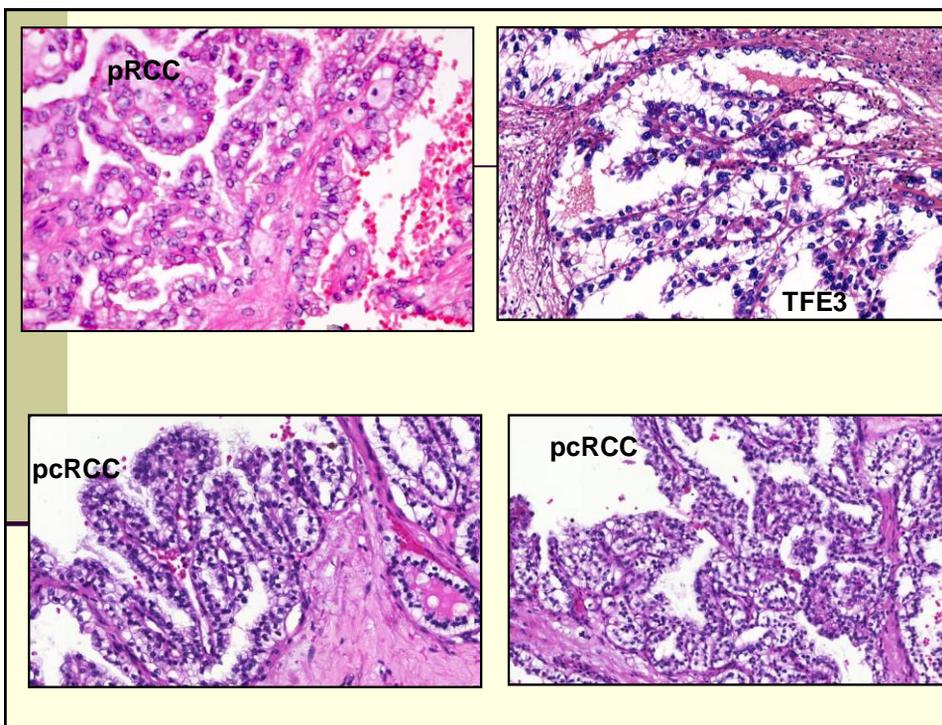
- Светлоклеточный почечно-клеточный рак
- CK7- (в части случаев очагово +), CD10+

## Пациент С. Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак



Опухоли с папиллярными структурами





## Почечно-клеточный рак с транслокацией MiTF

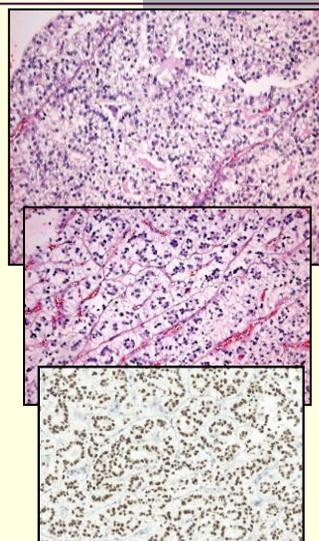
- MiTF-ассоциированный почечно-клеточный рак вовлекает 2 члена (слияние генов *TFE-3* и *TFE-B*): почечно-клеточный рак, ассоциированный с Xp11 транслокацией и слиянием гена *TFE-3* и почечно-клеточный рак с t(6;11) транслокацией и слиянием гена *TFE-B*
- Около 40% педиатрических почечно-клеточных раков с Xp11 транслокаций, однако около 1,6-4% RCC взрослых составляет Xp11 рак.
- ***T(6;11) RCC встречается менее часто, чем Xp11 транслокация. Описано около 50 пациентов. Средний возраст 31г.***

## Иммуногистохимическая характеристика TFE3 почечно-клеточного рака

- ЭМА экспрессируется слабее, чем при ccRCC
- Частая экспрессия катепсина К
- TFE3 – в ядрах около 100% опухолевых клеток.
- CAIX экспрессируется редко (5,7% опухолей) и очагово вокруг некрозов, по сравнению с 100% ccRcc, но только в 1,8% pRCC

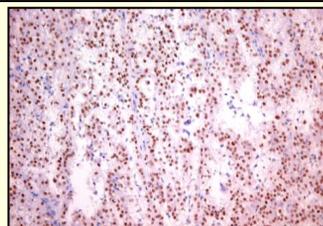
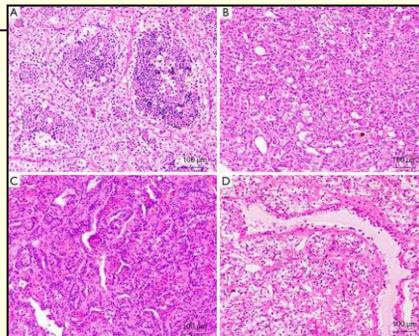
## Морфологические признаки TFE3 почечно-клеточного рака

- Микроскопия. Большинство четкого гистологического строения Xp11транслокации RCC папиллярная опухоль, состоящая из эпителиоидных светлых клеток с обилием псаммомных телец.
- Xp11 RCC также может напоминать светлоклеточный рак, папиллярный рак, мультилокулярную кистозную опухоль, онкоцитому и ангиомиолипому.
- ИГХ. 100% ядер экспрессируют TFE3



## Почечно-клеточный рак, связанный с t(6;11) транслокацией/слиянием гена *TFEB*

- У детей и молодых взрослых (средний возраст 17 лет)
- Пока изучен плохо
- Большинство опухолей t(6;11) бифазные, состоящие из гнезд крупных эпителиоидных клеток и кластеров из небольших клеток вокруг базальной мембраны. Характеризуется запутанными единичными нативными ренальными тубулами по их периферии. Морфология Хр11 и t(6;11) карцином частично перекрывается
- При иммуногистохимическом исследовании ядра 100% опухолевых клеток экспрессируют TFE-B
- Очагово позитивен к мелану А и HMB-45

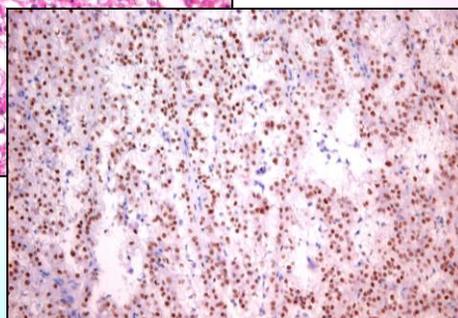
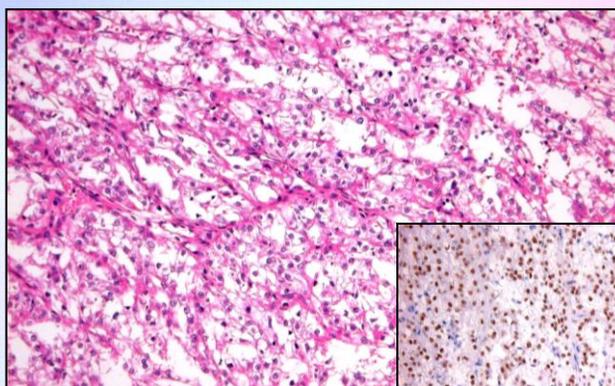


## Прогностические и предиктивные факторы.

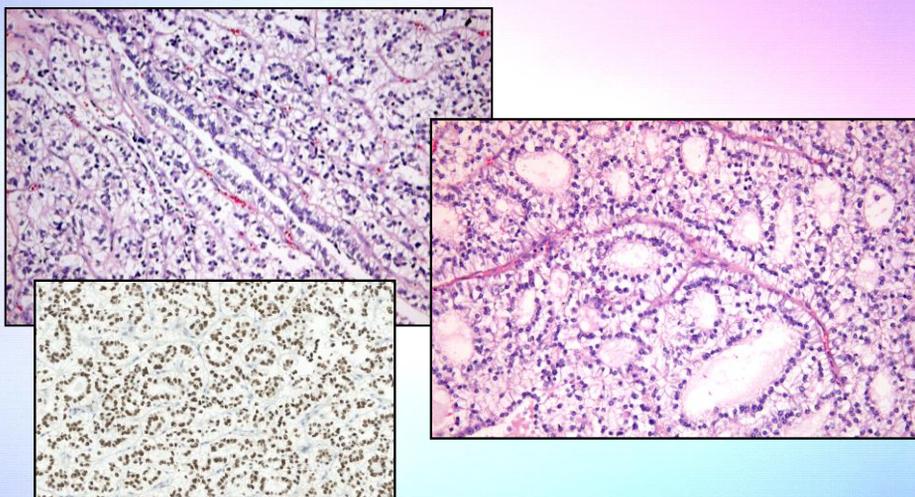
- Выживаемость с Хр11 транслокацией похожа на светлоклеточный рак и значительно хуже, чем при папиллярном раке. При мультивариантном анализе только отдаленные метастазы и пожилой возраст являются независимым предикторами смерти.
- t(6;11) обычно индолентные опухоли. Из 50 опубликованных случаев только 4 имели метастазы, из которых умерли 3. большинство опухолей T1 или T2 стадии имеют доброкачественное течение.
- MiTF ассоциированные карциномы имеют тенденцию метастазировать через 20 или 30 лет и иметь низкий пролиферативный уровень.

- На конференции в Ванкувере (2012 г.) определено требование, чтобы все почечно-клеточные раки у молодых пациентов и при особенностях гистологического строения в любом возрастном периоде должны быть протестированы на наличие специфической транслокации *TFE-3* и *TFE-B*

Пациент Р., 31г. TFE-3 вариант  
почечно-клеточного рака



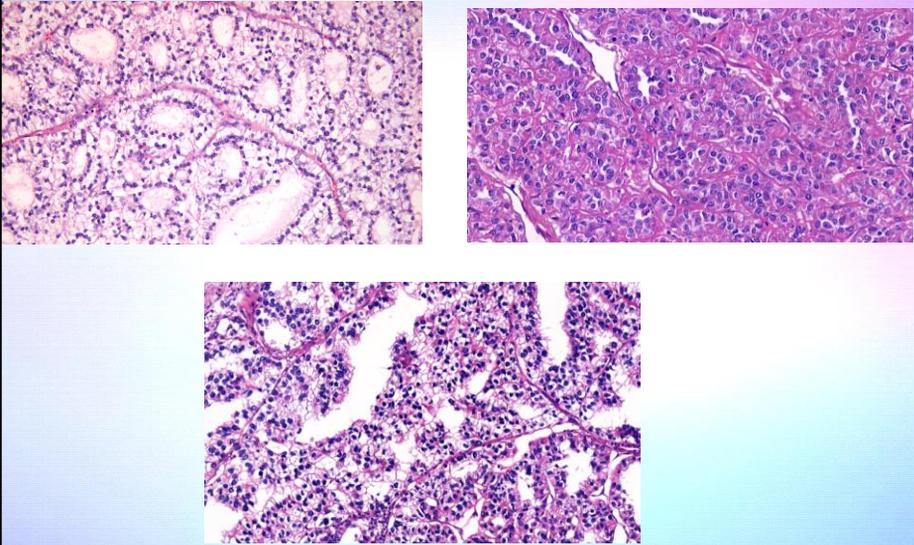
## Пациентка Б. TFE-3 почечно-клеточный рак



## Иммуногистохимическая характеристика TFE3 почечно-клеточного рака

- ЭМА экспрессируется слабее, чем при ccRCC
- MCK+/-, виментин -/+, PAX-8+, CD10+/-, RCC+/-, HMB-45 и мелан А очагово+/-, NSE+/-
- Частая экспрессия катепсина К
- **TFE3 – в ядрах около 100% опухолевых клеток.**
- CAIX экспрессируется редко (5,7% опухолей)

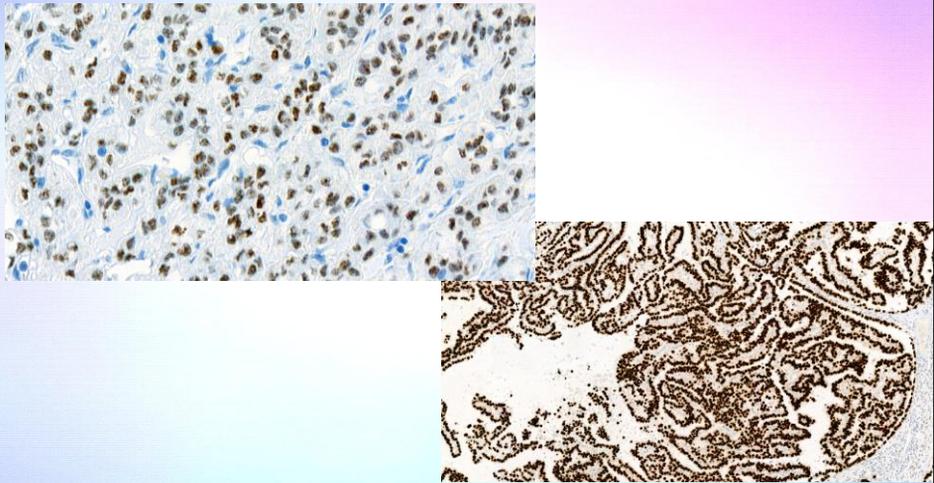
# Что общего у этих опухолей?



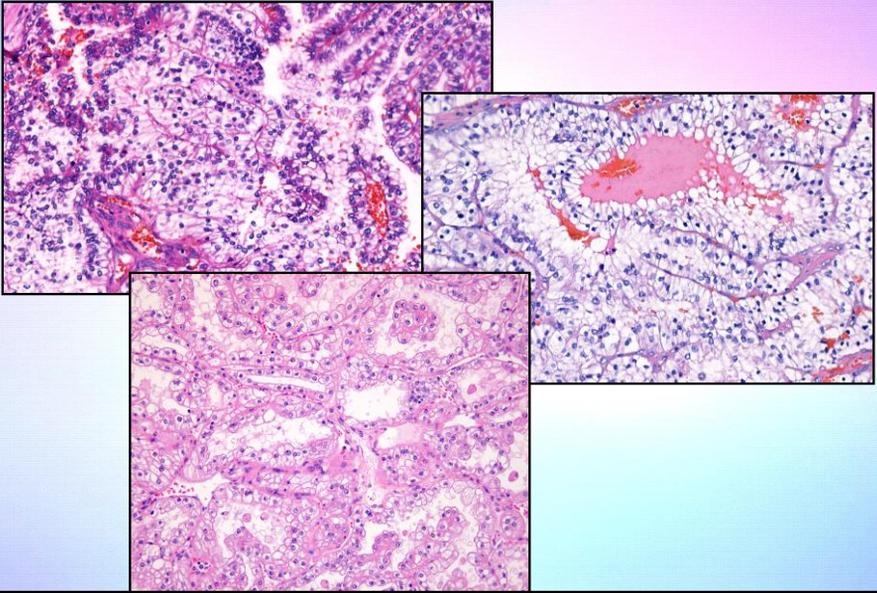
Immunohistochemical staining images for MCK, vim, RCC, and CD10 in renal cell carcinoma. The images show brown staining for MCK, vim, and RCC, and blue staining for CD10. Callout boxes provide the following information:

- MCK-**, **vim-**, **RCC-**, **CD10-**
- MCK**
- vim**
- RCC**
- CD10**

# Экспрессия TFE-3



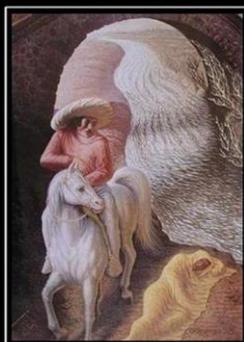
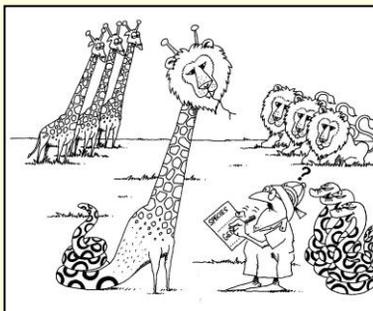
# Это одна и та же опухоль?



## Неклассифицированный почечно-клеточный рак

Это не четкий тип почечно-клеточного рака, но диагностическая категория для опухолей, которые не могут быть легко отнесены в какую-нибудь четкую группу почечно-клеточного рака. *Гистологически они могут быть опухолями низкой или высокой степени злокачественности.*

- Это гетерогенная группа опухолей, менее 5% опухолей почки, пациенты от 21 от 91 г, 55% у мужчин.
- *Гистологически не напоминает ни одну описанную карциному.* Может иметь комбинированную картину с продукцией муцина, или нераспознаваемый клеточный фенотип, низкой или высокой степени злокачественности, неклассифицированные онкоцитарные опухоли, опухоли с саркоматоидной дифференцировкой и не распознанным эпителиальным компонентом и другие неклассифицируемые опухоли почки. Часты васкулярная инвазия и некрозы.



То, что мы видим,  
зависит от того, куда мы  
смотрим.

demotivator Z.ru

**Благодарю за внимание!**