

ОПУХОЛИ ПОЧЕК ИЗ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ КЛЕТОК

А.С Носкова, Н.А. Горбань к.м.н.

Москва, 21-22 сентября 2018 г.

- Хромофобный почечно-клеточный рак.
- Онкоцитомы.
- Гибридная онкоцитарная хромофобная опухоль.
- Эпителиоидная ангиомиолипома
- Папиллярный почечно-клеточный рак II типа
- Карцинома собирательных трубочек (протоков Беллини)
- Медуллярная карцинома
- Рак почки, ассоциированной с приобретенными кистозными болезнями
- Наследственный рак, ассоциированный с лейомиоматозом почки
- Рак почки, ассоциированный с MiT транслокацией (ассоциированный с транслокацией Xp11 и ассоциированный с транслокацией t(6;11).
- Светлоклеточный почечно-клеточный почечно-клеточный рак с эозинофильными клетками
- Почечно-клеточный рак, ассоциированный с мутацией сукцинатдегидрогеназы В, ассоциированный с синдромом феохромоцитомы /параганглиомы типа 4.
- Почечно-клеточный рак, связанн с нейробластомой
- Фолликулярная карцинома, подобная карциноме щитовидной железы
- Неклассифицированный почечно-клеточный рак (низкой и высокой степени злокачественности).
- Уротелиальный рак.
- Метастатические опухоли почки

Диагностические проблемы

- Онкоцитома/хромофобный рак/гибридная опухоль
- Онкоцитарный вариант папиллярного рака/хромофобный рак
- Папиллярный рак II типа/рак, ассоциированный с лейомиоматозом
- Рак из собирательных трубочек (протоков Беллини)/уротелиальный рак/медуллярный рак/метастатической рак
- Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака из эозинофильных клеток/сукцинат-дегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак/почечно-клеточный рак, связанный с почечной недостаточностью
- Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака с рабдоидной дифференцировкой/эпителиоидная ангиомиолипома/почечно-клеточный рак с транслокацией TFE3 из эозинофильных клеток

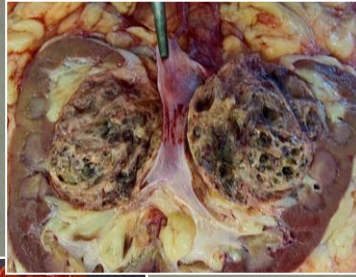
Схема нефрона и источник происхождения онкоцитомы и хромофобного рака



Хромофобный рак: потеря хромосом 1p, 2p, 6p, 10p, 13p, 17p, 21p и Y

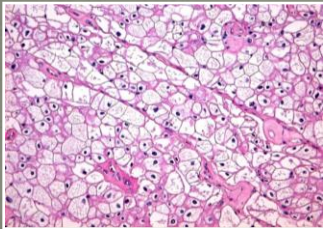
Онкоцитома: потеря хромосомы 1 (целиком или часть) в комбинации с потерей Y хромосомы, реаранжировка 11q13-наиболее часто транслокация $t(5;11)(q35, q13)$ – и делеция – хромосомы 14. Часто может быть нормальный кариотип.

Макроскопическая картина

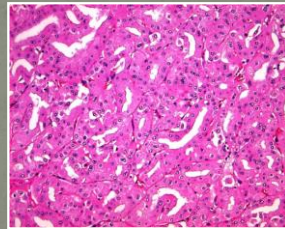


Микроскопическая картина хромофобного рака 2 гистологических варианта

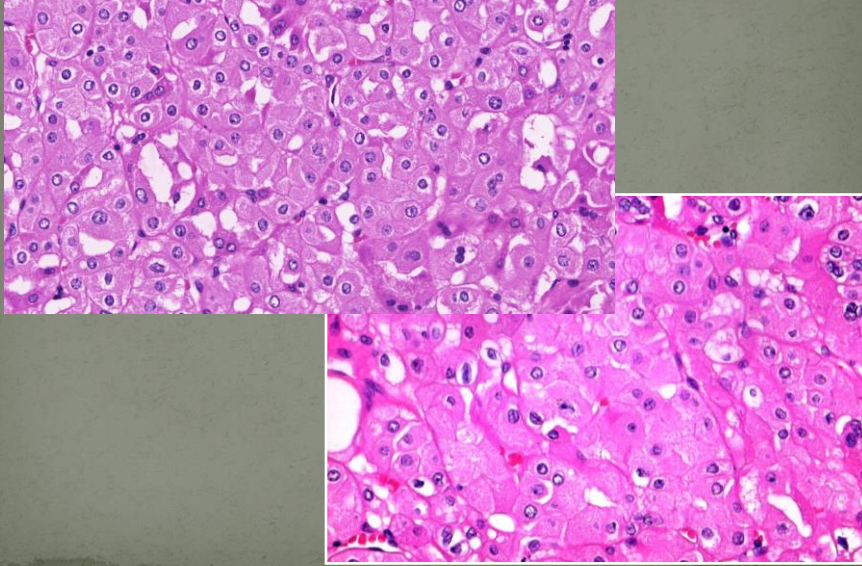
- Классический



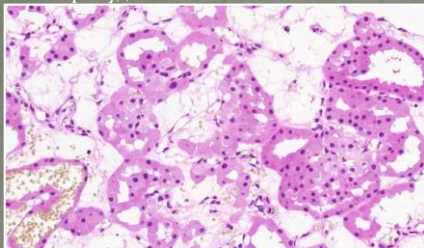
- Эозинофильный



Ядерные признаки хромофобного рака

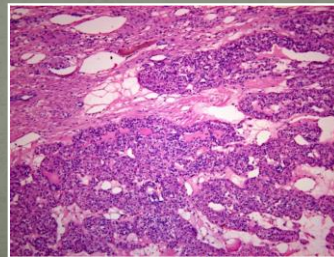
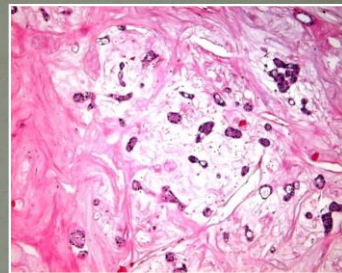


- В окнцитоме могут встречаться поля с выраженным полиморфизмом и гиперхромазией ядер, или широко разбросанные крупные, причудливые клетки



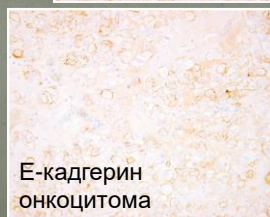
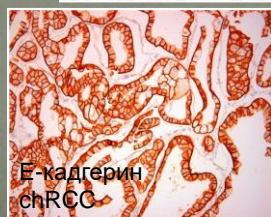
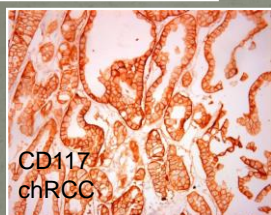
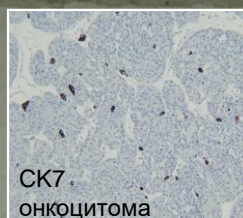
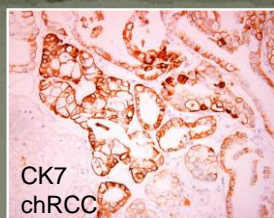
- Инвазия онкоцитомы в паранефральную клетчатку и сосудистая инвазия возможны и не связаны с опухолевой прогрессией.

- Возможно наличие центрального рубца в хромофобном раке

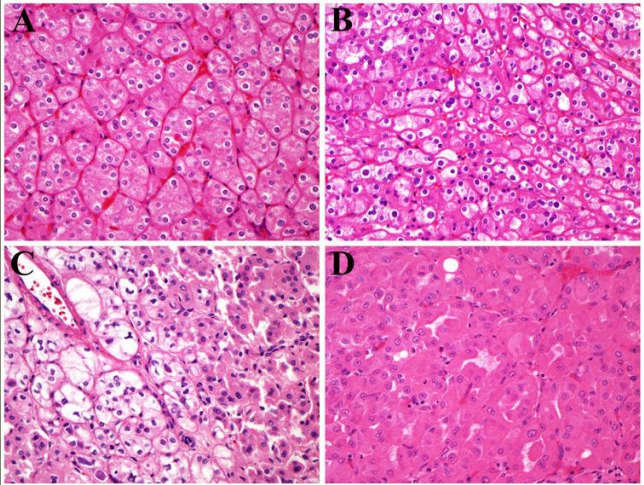


Онкоцитома? Хромофобный рак? Дифференциальный диагноз

онкоцитома	хромофобный рак
Перинуклеарные гало отсутствуют	Перинуклеарные гало присутствуют
Ядра округлые	Внутриядерные борозды, инвагинаты
Коллоидное железо -	Коллоидное железо +
CK7-	CK7+
CD117 +	CD117 +++
Е-кадгерин +	Е-кадгерин +++
ЕМА цитоплазмат окр	ЕМА мембран окр



Гибридные опухоли



Синдром Birt-Hogg-Dube

- Аутосомно-доминантной мутацией гена FLCN, локализованного на хромосоме 17p11.2, который является опухолевым супрессором.
- Почечные опухоли, развивающиеся при этом синдроме, могут быть представлены онкоцитомой, хромофобным раком, и иногда папиллярным раком. Могут быть гибридные опухоли, состоящие из онкоцитомы и хромофобного рака.
- Кожные поражения (фиброфолликуломы и триходискомы)
- Спонтанный пневмоторакс
- Колоректальные новообразования
- Медулярная карцинома щитовидной железы
- Липомы

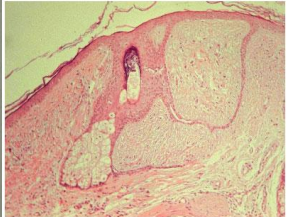
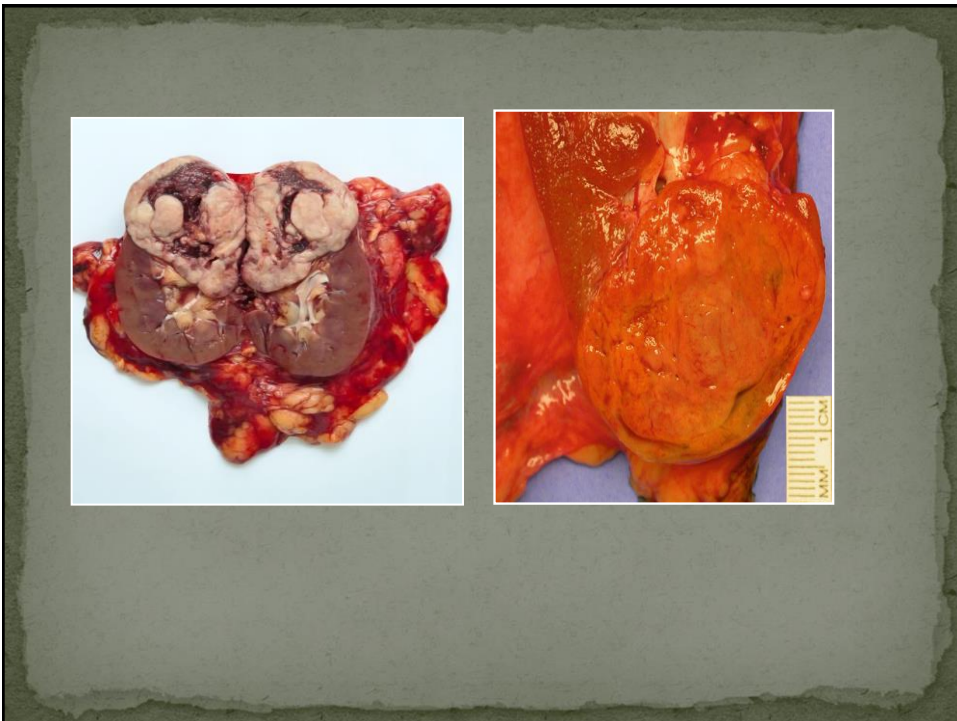
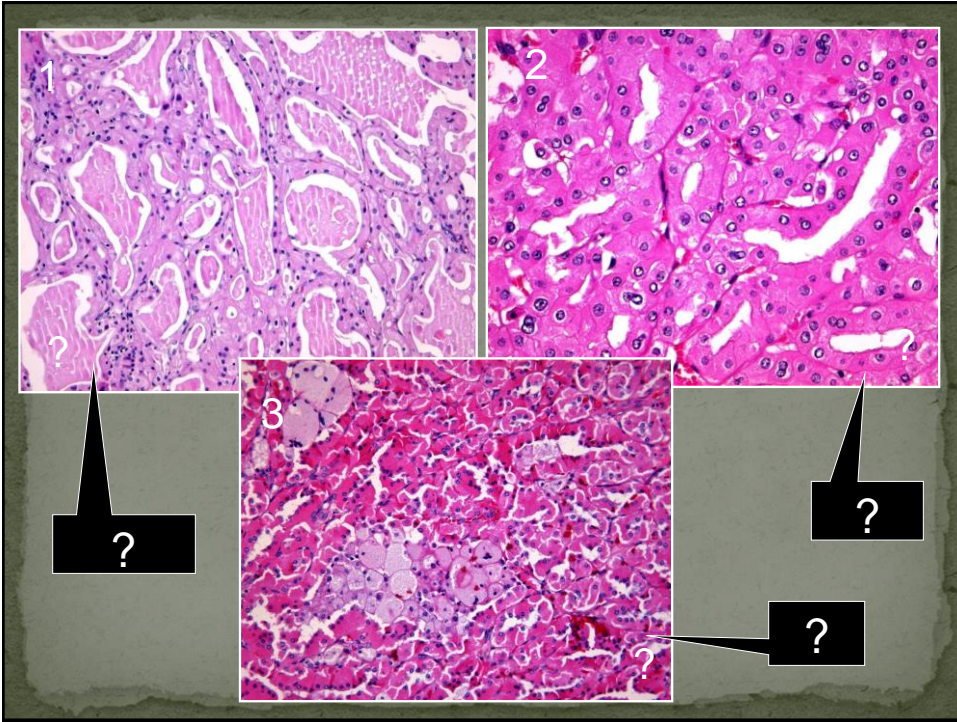


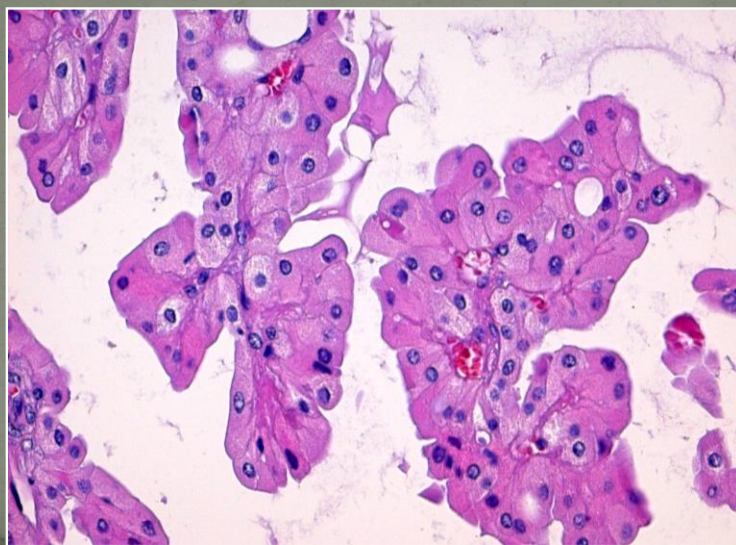
FIGURE 3: Hyperplastic, dilated follicle, with keratin plugging and epithelial wall proliferation, forming cell strings within a relatively well-delineated proliferation of soft connective tissue. The strings anastomose, and are also located by the sebaceous gland (HE, 100x).



Микроскопическая картина папиллярного рака

- Сосочковые или тубуло-сосочковые структуры с истинным фиброваскулярным основанием
- Солидный характер роста
- Пенистые гистиоциты в основании сосочков или между тубулярными структурами
- Псаммомные тельца
- Саркоматоидная дифференцировка в 5% случаев
- I тип: сосочки или тубулы выстланы/сформированы одним слоем клеток, обычно низкой ядерной градации и со скудной цитоплазмой
- II тип: псевдостратифицированные ядра с высокой ядерной градацией и обильной эозинофильной цитоплазмой

Онкоцитарный вариант папиллярного рака



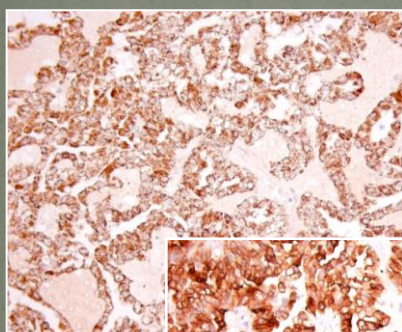
ИГХ характеристика папиллярного почечно-клеточного рака

Положительная	CK7, AMACR , CD10 , Vimentin, PAX2, PAX8, EMA, AE1/AE3, 5.2, S100A1, CK19
Отрицательная	CD117 , Parvalbumin, WT-1, HMWCK, CK20, KSC, Cathepsin-K, TFE3, TFEB, HMB-45, Melan A
Варьирующая	E-cadherin, CAIX, CD117, UEA-1

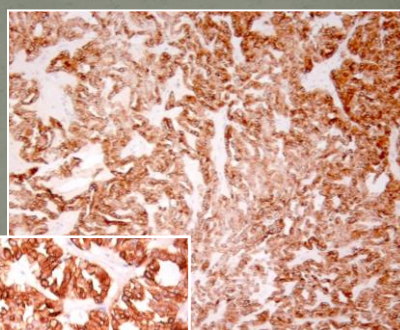
ИГХ характеристика хромофобного рака

Положительная	CK7, CD117 , E-cadherin , KSC, EMA, AE1/AE3, CAM 5.2, CD82, Parvalbumin, EpCAM, MOC31, Caveolin-1
Отрицательная	Vimentin, CAIX, AMACR , S100A1, CK20, Cathepsin-K, HMB-45, Melan-A
Варьирующая	RCCm, HMWCK, CD10 , CD19

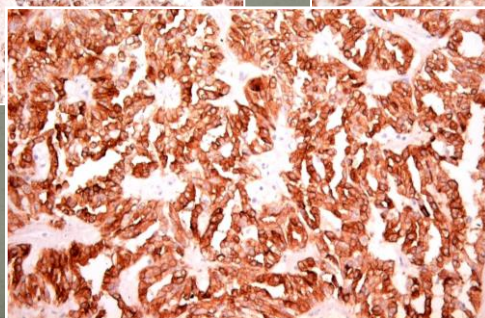
Иммуногистохимический профиль папиллярного почечно-клеточного рака



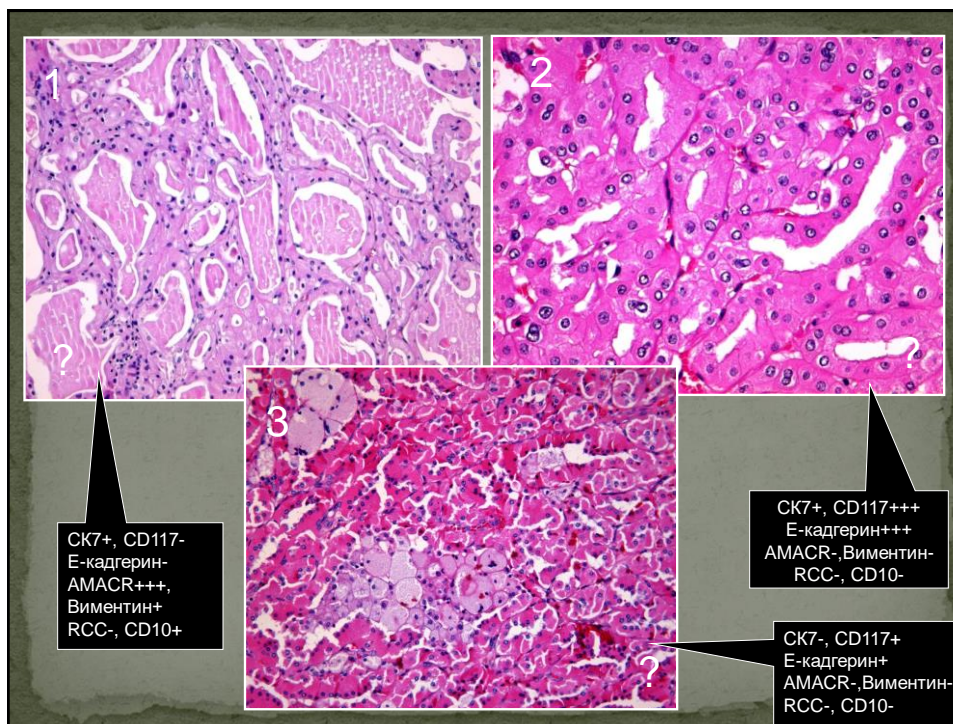
AMACR



CK7



CD10

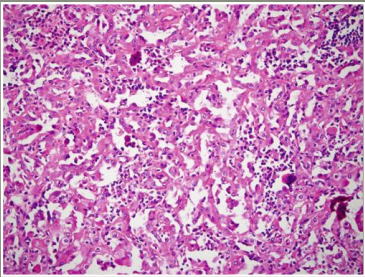
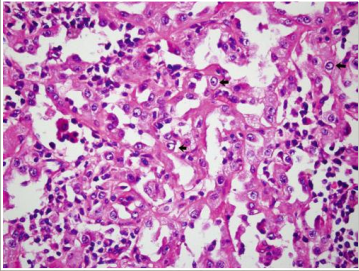


Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

- Аутосомно – доминантный синдром (герминальная мутация в гене FH – фумарат гидратазы – фермента цикла Кребса)
- Опухоль, как правило солитарная и унилатеральная
- Предрасположенность к доброкачественному лейомиоматозу кожи и матки и развитию двусторонних папиллярных почечно-клеточных карцином и ранних лейомиосарком матки
- Поражения кожи, наиболее часто рук и грудной клетки, представлены узелками от 0,5 до 2 см, цвета кожи, которые могут быть болезненными (семейный лейомиоматоз кожи и матки или синдром Рида). Начало кожного лейомиоматоза от 10 до 47 лет
- У женщин – риск развития множественных ранних лейомиом матки, нарушение цикла. Лейомиомы матки крупные, часто причудливые., лейомиом матки – 18-52 лет, средний возраст 30 лет.
- Адренальная нодулярная гиперплазия – одно- или двусторонняя, без озлокачествления
- **Прогноз плохой.** RCC имеет тенденцию к ранней и широкой диссеминации. Метастазы могут быть даже при маленькой опухоли.

Микроскопическая картина

- Папиллярные структуры, а также кистозные, тубулярные, солидные и крибриформные структуры.
- Крупные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, крупным ядром и заметными похожими на включения эозинофильными ядрышками с околядрышковым просветлением
- Требуется дифференциальный диагноз с папиллярным почечно-клеточным раком 2 типа.
- Может имитировать карциному из собирательных трубочек
- ИГХ – потеря FH и сверхэкспрессия модифицированного цистеина – S-2-сукциноцистеина.



Похожи?

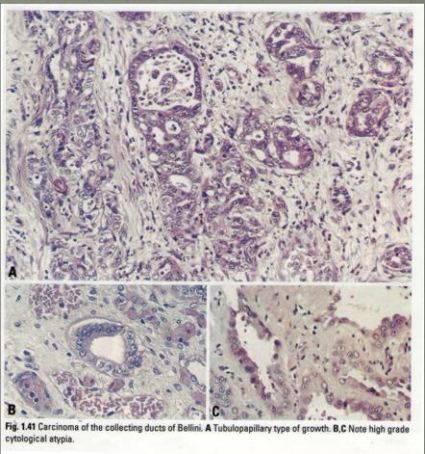
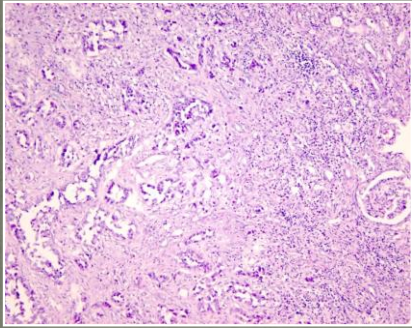
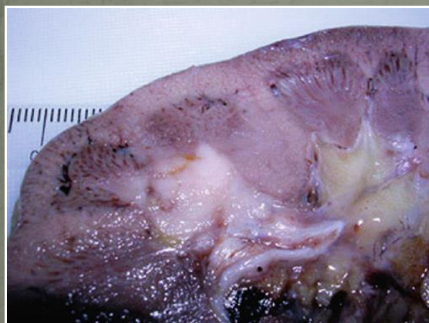


Fig. 141 Carcinoma of the collecting ducts of Bellini. A Tubulopapillary type of growth. B,C Note high grade cytological atypia.

Рак из собирательных трубочек. Макроскопическая картина

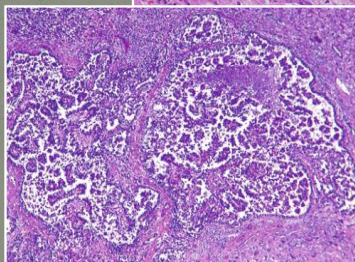
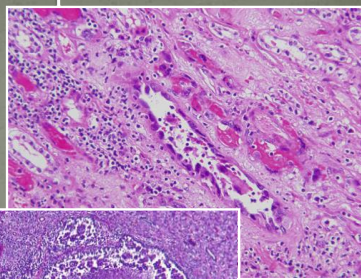


- Редкая опухоль, 1-2% почечных опухолей. Широкий разброс возраста – от 13 до 85 лет, медиана от 45 до 63 лет. М:Ж=2:1
- Медуллярная локализация, но из-за большого размера в большинстве случаев мозговая локализация не может быть определена четко
- Опухоль обычно белая и плотная, с кровоизлияниями и некрозами.
- Края опухоли определяются плохо, с экстенсивным ростом в кору и часто за пределы почки. Размер от 2,3 до 15 см.

Сателлитные нодулы, особенно субкапсулярно, часты. Внутрипочечное сосудистое распространение может приводить к инфарктированию ткани почки. Часто инвазия в почечный синус, распространение вокруг мочеточника. Более 70% имеет pT3 стадию или выше.

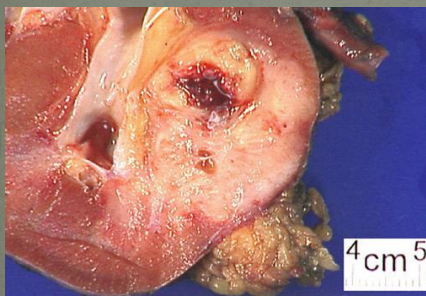
Микроскопическая картина рака из собирательных протоков

- Тубулярный и тубуло-папиллярные структуры
- Десмопластическая строма с воспалением
- Полиморфизм ядер, высокая митотическая активность
- Внутрипростветный или внутрицитоплазматический муцин
- В ткани почки тубулярная эпителиальная дисплазия
- Воспалительный инфильтрат богат нейтрофильными лейкоцитами



Положительная	UEA -1, Vimentin, EMA, CK7, PAX2, PAX8, CK19, HMWCK , E-cadherin, AE1/AE3, 5,2,
Отрицательная	RCCm, CD10, CK20, Parvalbumin, KSC, GATA-3, CK5/6, Uroplakin III, Thrombomodulin, HMB-45, Melan A
Варьирующая	E-cadherin, CAIX, CD117, UEA-1

Ренальная медуллярная карцинома

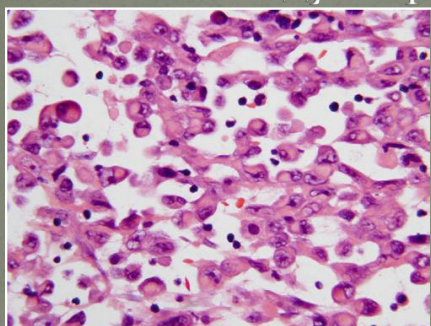


Кровоизлияние и некрозы

Определение (ВОЗ 2016): «высоко агрессивная карцинома, сосредоточенная в мозговом веществе почки, ассоциированная с серповидно-клеточной анемией и родственными гемоглобинопатиями».

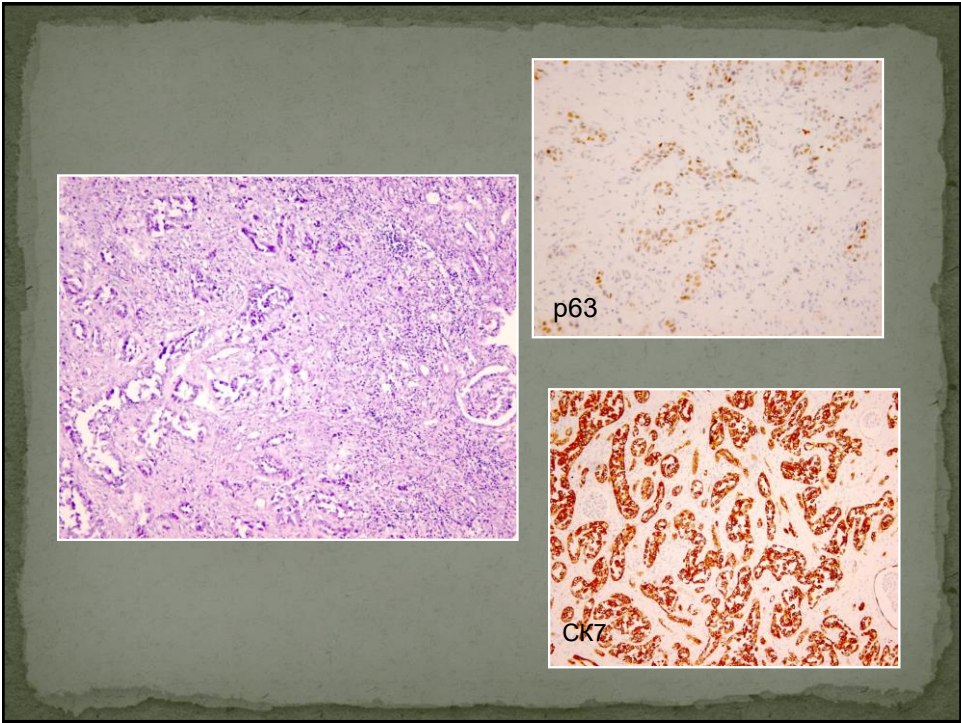
- Преобладают молодые взрослые, мужчины 2:1.
- Большинство негры, небольшая порция испанцев или бразильцев. Немного случаев у белых.
- 2-3 десятилетия жизни. Разброс 5-69 лет.
- Большинство метастатические и симптоматические
- Выживаемость от дня до 26 месяцев.
- Чаще правая почка
- Нечетко отграниченная опухоль в мозговом веществе
- Распространяется в чашечки и лоханку, клетчатку почечного синуса
- Дольчатая опухоль коричнево-серого цвета

Почечная медуллярная карцинома



- Ретикулярный характер роста, напоминающий опухоль желточного мешка
- Поля аденоидно-кистозного строения
- Солидные поля
- Ядра светлые или пузырьковидные, с ядрышками
- Десмопластическая строма отечная, миксоидная, с воспалительной инфильтрацией, наличием микроабсцессов
- Инвазия в кровеносные и лимфатические сосуды
- В микрососудистом русле – серповидные эритроциты.
- ИГХ – варибельность PAX-8, P90 поликлон, CK7, CAM5.2 и Ulex позитивны в более половине случаев. Потеря SMARCCB1 (INI1) и экспрессия OCT3/4 помогает диагностике.

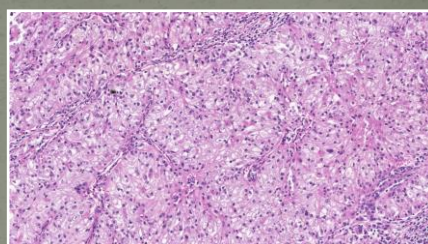
	Карцинома из собирательных трубочек	Уротелиальный рак	Почечная медулярная карцинома	Папиллярный почечно-клеточный рак
PAX8	+	-	+	+
PAX2	+	-	+	+
UEA-1	+	+	+	-
Vimentin	+	+	+	-
CK20	-	+	+	-
CK5/6	-	+	NA	-
P63	-	+	-	-
Uroplakin III	-	+	-	-
Thrombomodulin	-	+	-	-
GATA-3	-	+	-	-
INI-1	+	+	-	+
CK7	+	+	+	+
HMWCK	+	+	-	-
CD10	-	-	-	+
AMACR	-	-	-	+



	Позитивная реакция	Негативная реакция
Почечно-клеточный рак	CD10, RCCm, PAX8, PAX2, Vimentin, CAM 5.2, CK7 (+/-)	A103, HepPar-1, Inhibin
Адренокортикальный рак	A103, Inhibin, Vimentin, CK7(+/-), RCCm(+/-), CAM5.2 (+/-)	CD10, HepPar-1
Карцинома яичника	CK7, ER, WT-1 (+/-), RCCm (+/-), PAX8, PAX2	CD10, HepPar-1, Inhibin, A103
Легочная карцинома	TTF-1, CK7, RCCm (+/-)	CD10, HepPar-1, Inhibin, A103
Злокачественная мезотелиома	Calretini, Mesothelin, WT-1, CK5/6, CK7	CD10, HepPar-1, Inhibin, A103, RCCm, MOC31
Гепатоцеллюлярная карцинома	HepPar-1, CD10	CK7, RCCm, Inhibin, A103, Vimentin

Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака с эозинофильными клетками

- Многие ccRCC содержат клетки с эозинофильной цитоплазмой
- Характерная сеть тонкостенных сосудов



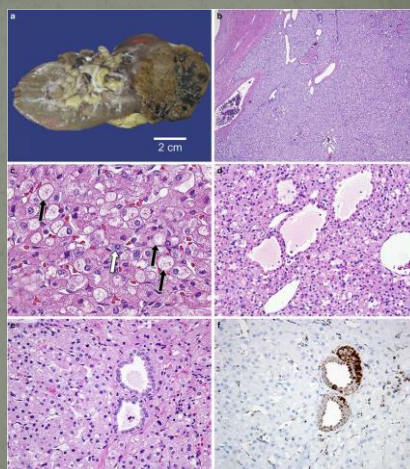
Положительная	Vimentin, CD10, CAIX, RCCm, EMA, PAX2, PAX8, 5.2, AE1/AE3, S100A1, HMWCK, CK20, CK19, CEA.
Отрицательная	KSC, E-cadherin, AMACR, EpCAM, ALK, Parvalbumin, Cathepsin-K, TFE3, TFE3, SDHB, CD117, UEA-1, HMB-45, Melan A

Сукцинат-дегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак

- У пациентов с мутациями в одном из генов сукцинатдегидрокиназы (SDHA, SDHB – наиболее часто, SDHC и SDHD).
- Опухоли возникают в молодом возрасте, при этом возрастной разброс довольно большой, могут быть мультифокальными и/или билатеральными.
- Редкая опухоль, 0,05-0,2% всех карцином почки, большинство пациентов – молодые люди, средний возраст 38 лет, преобладают мужчины 1,8:1.
- У пациентов с мутациями в 1 из 4 SDH генов могут встречаться параганглиомы и гастроинтестинальные стромальные опухоли.

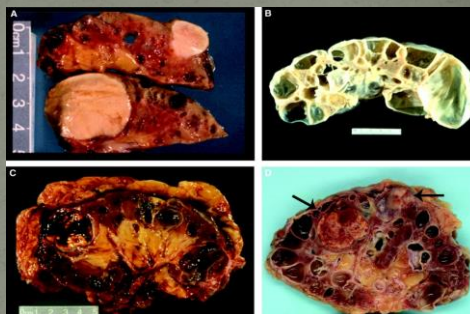
Макро- и микроскопические признаки сукцинат-дегидрогеназа-дефицитного почечно-клеточного рака

- Округлое неинкапсулированное образование коричневого цвета с полями кровоизлияний.
- Гистологически определяется псевдокапсула.
- Преобладают солидные структуры, окружающие неизменные каналцы
- В некоторых опухолях определяются тучные клетки
- В опухолевых клетках обнаруживаются хлопьевидные цитоплазматические включения.
- Разновеликие округлые ядра с хроматином, похожим на хроматин в нейроэндокринных опухолях, с незаметными ядрышками,
- Большинство SDH-дефицитных почечно-клеточных раков являются low-grade опухолями. Описаны немногочисленные случаи high-grade
- Неизменные каналцы в толще опухоли и другие неопухолевые клетки содержат различный уровень SDHB, тогда как SDHB белок не определяется в опухолевых клетках.



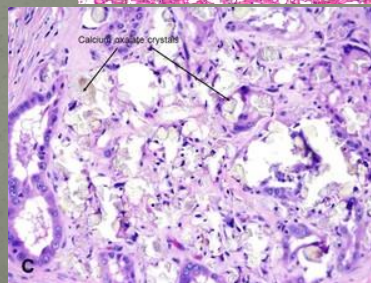
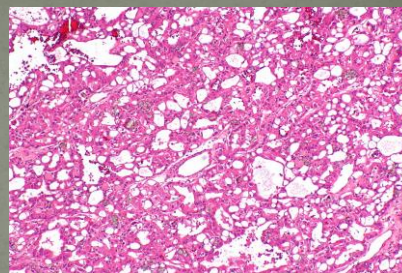
Почечно-клеточный рак, ассоциированный с приобретенной кистозной болезнью

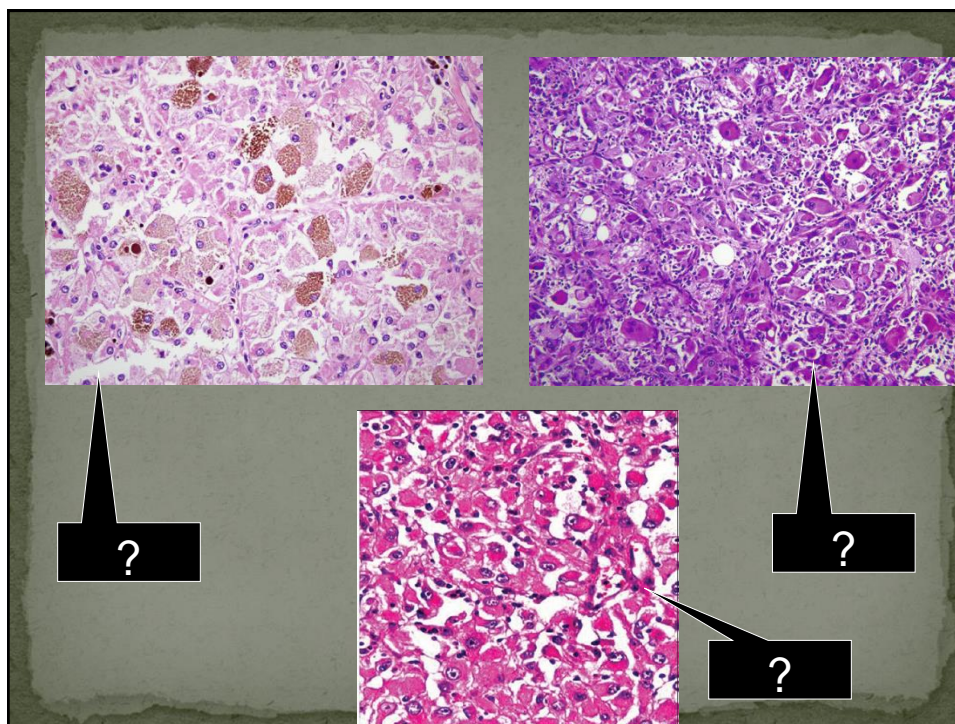
- 36% опухолей у пациентов с почечной недостаточностью.
- Опухоль почти исключительно у пациентов с приобретенной кистозной болезнью почек, большинство пациентов на длительном гемодиализе.
- Часто билатеральные новообразования.
- Четко очерченная опухоль коричнево-желтого цвета, иногда с некрозами и кровоизлияниями.
- Мультифокальность у более 50%, билатеральность у более 20%.



Микроскопическая картина

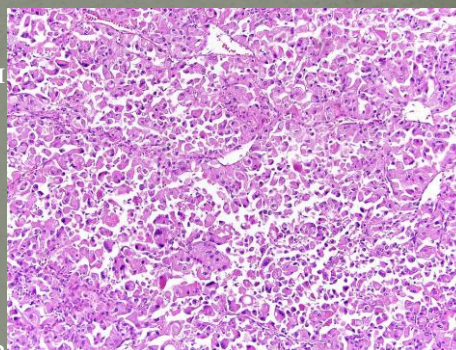
- Ацинарные, тубулярные, солидно-альвеоларные, макро- и микрокистозные, папиллярные и солидные участками.
- Крупные клетки с обильной, плотной эозинофильной цитоплазмой
- Ядро крупное с заметным ядрышком
- Часто определяются интрацитоплазматически вакуоли
- Часто определяются внутриопухолевые оксалаты.
- CD7-, AMACR +





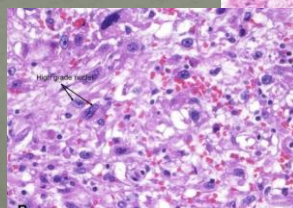
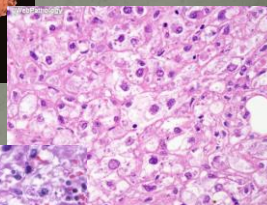
Почечно-клеточный рак с рабдоидными признаками

- Рабдоидная дифференцировка – обильная эозинофильная цитоплазма отодвигает ядро на периферию, что приводит к появлению клеток, напоминающих рабдомиобласты
- ИГХ подтверждение почечно-клеточного рака



Эпителиодноклеточная ангиомиолипома

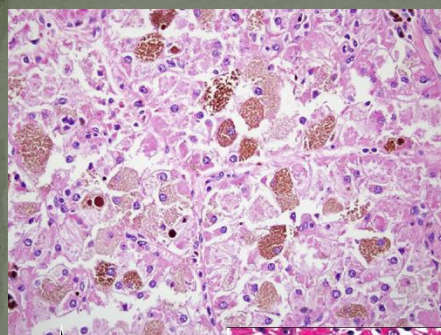
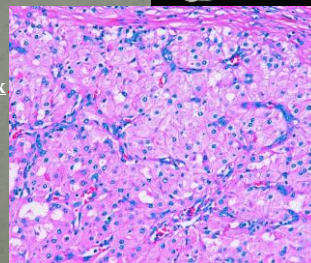
- 8% всех ангиомиолипом по разным данным
- обычно встречается у пациентов от 32 до 38 лет
- чаще у пациентов с туберозным склерозом
- опухолевые массы желто-белого цвета
- Выделяют ангиомиолипомы без атипии и с атипией
- Для данного варианта характерны эозинофильные клетки с обильной цитоплазмой, эпителиоидной морфологией и крупными ядрами с заметными ядрышками, напоминающими амёбные клетки .
- Низкая митотическая активность (менее 2 митозов на 10 полей зрения)



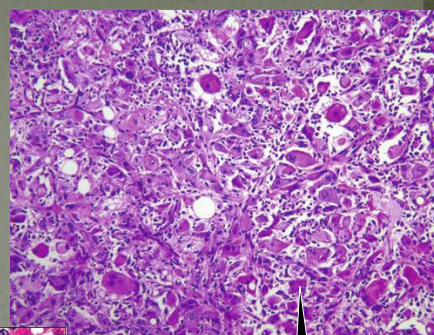
	Эпителиоидная ангиомиолипома	Неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома
AE1/AE3	-	+
EMA	-	+
PAX8	-	+
PAX2	-	+
CAIX	-	+
RCCm	-	+
HMB-45	+	-
Melan-A	+	-
MiTF	+	-
Cathepsin-K	+	-

Почечно-клеточный рак, связанный с Хр11.2 транслокацией/слиянием гена TFE3

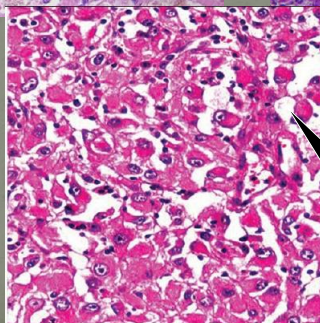
- Солитарная кортикальная опухоль коричнево-желтого цвета
- Фокусы некроза и кровоизлияний
- Гнездные, альвеолярные и папиллярные (чаще всего) структуры из светлых или эозинофильных клеток.
- Цитоплазма, как правило, обильная.
- Многочисленные псаммомные тельца.
- ЭМА экспрессируется слабее, чем при ccRCC
- Частая экспрессия катепсина К
- TFE3 – в ядрах почти 100% опухолевых клеток



HMB-45+
Мелан А-
МСК-
ЕМА-
Виментин +/-
TFE-3+

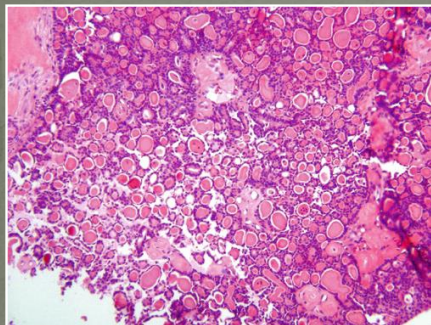


HMB-45-
Мелан А-
МСК+
ЕМА+
Виментин +
CD10+/-
RCC+/-



HMB-45+
Мелан А+
МСК-
ЕМА-
Виментин +
SMA+

Почечно-клеточная карцинома, подобная фолликулярному раку щитовидной железы



- Описана в 2006 году
- Опухоль низкой степени злокачественности с низким злокачественным потенциалом
- Фолликулярное строение может быть в папиллярном почечно-клеточном раке, светло-клеточном почечно-клеточном раке, метанефральной аденоме и онкоцитоме.
- Микро-и макрофолликулярная структуры, построенные из клеток с амфотильной или эозинофильной цитоплазмой. Папиллярные структуры и светлоклеточный компонент не описаны.
- Экспрессия TTF1 и тиреоглобулина не описана.

Положительная	AE1/AE3
Отрицательная	TTF-1, Thyroglobulin, Galectin-3, RCCm, CEA, WT-1, CD56, CD57, CD15, TFE3
Варибельная	CD10, PAX2, PAX8, HMWCK, CK7, CK19, CK20, CAM5.2, EMA, Vimentin

Неклассифицированный почечно-клеточный рак низкой степени злокачественности (онкоцитоподобный)

- Опухолевые гнезда упакованы плотнее, без миксоидных изменений стромы и ее гиалиноза.
- Цитологических признаков хромофобного рака нет. Однако определяются двуядерные клетки.
- В отдельных образцах может определяться митотическая активность.
- Обсуждается парциальная нефрэктомия и аблационная терапия.



Благодарю за внимание!