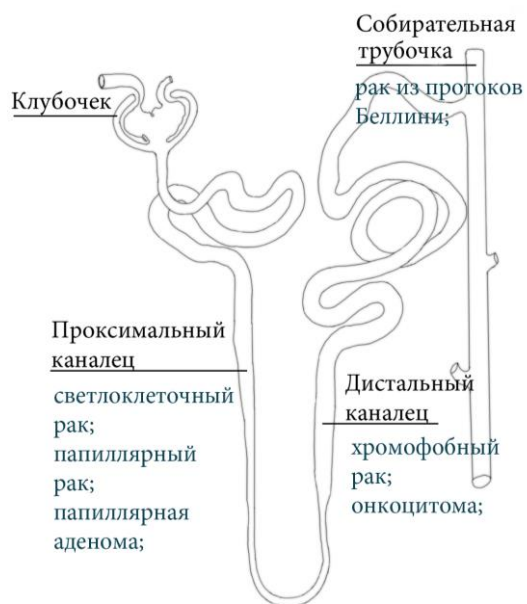


г. Москва, 29-30.09.2017

## ИГХ исследование в диагностике почечно- клеточного рака

Н.А.Горбань, к.м.н.  
ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»

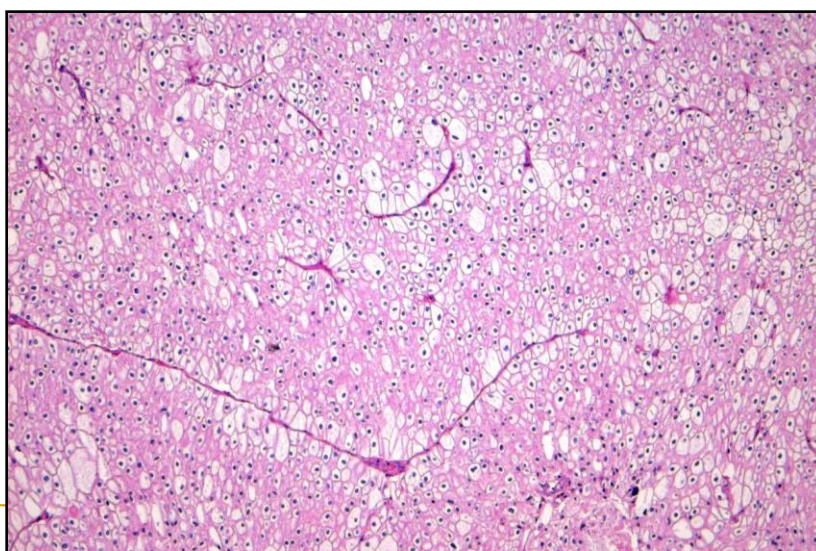
### Схема нефрона и места происхождения ПКР



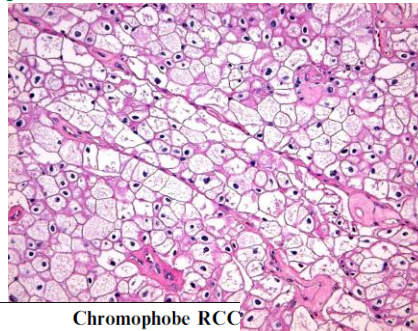
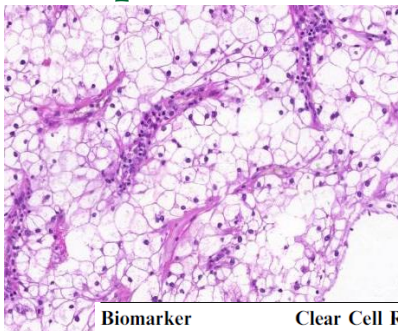
## Проблемы, возникающие при диагностике почечно-клеточного рака

- Диагностика опухолей со светлой цитоплазмой
  - Дифдиагноз между ccRCC и chRCC
  - Дифдиагноз между ccRCC и pRCC
  - Дифдиагноз между ccRCC и pcRCC
  - Диагностика TFE-3 и TFE-B вариантов почечно-клеточного рака
- Дифдиагноз между онкоцитомой и chRCC
- Диагностика эозинофильных опухолей
- Диагностика саркоматоидного рака
  
- Диагностика других вариантов почечно-клеточного рака

## Классический хромофобный рак



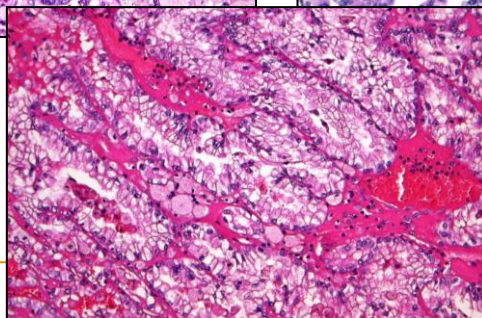
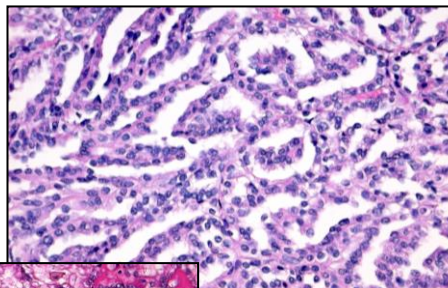
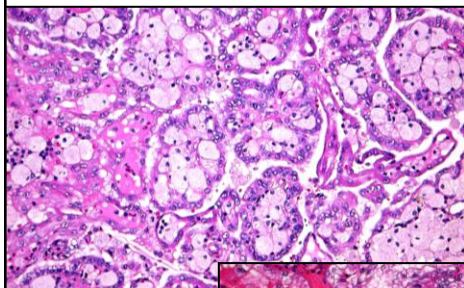
## Дифдиагноз между ccRCC и chRCC



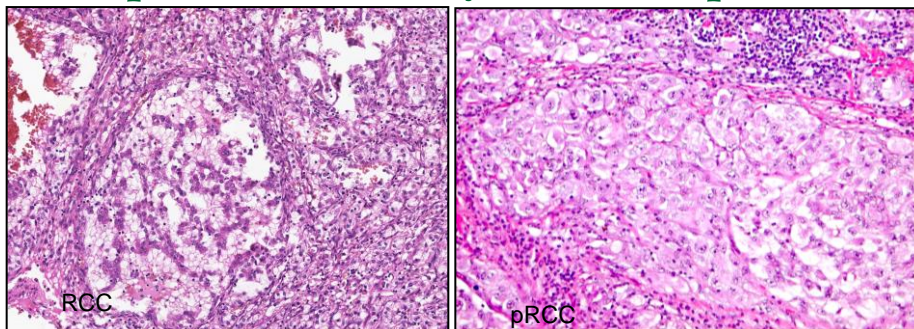
| Biomarker   | Clear Cell RCC | Chromophobe RCC |
|-------------|----------------|-----------------|
| CK7         | -              | +               |
| RCC marker  | +              | -               |
| CD10        | +              | -               |
| Vimentin    | +              | -           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

Am J Surg Pathol 2013;37:1518-1531

## Папиллярный рак I и II типов

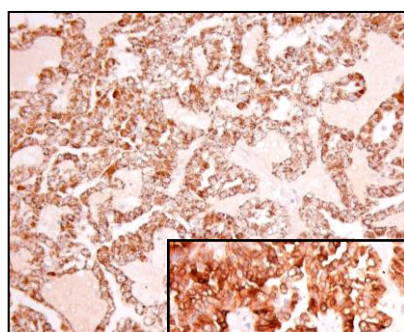


## Дифдиагноз между ccRCC и pRCC

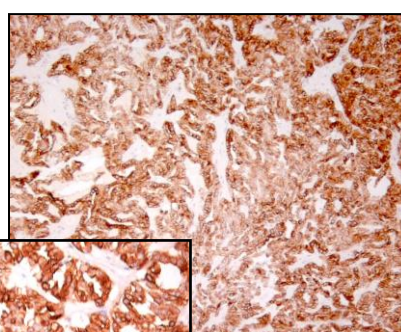


|          | ccRCC        | pRCC -I | pRCC-II |
|----------|--------------|---------|---------|
| CK7      | -            | +++     | +/-     |
| Виментин | +            | +       | +/-     |
| CD10     | +            | -/+     | -/+     |
| RCC      | +++          | -       | -/+     |
| CAIX     | +++          | -       | -       |
| P504S    | -/<br>+(10%) | +++     | ++      |

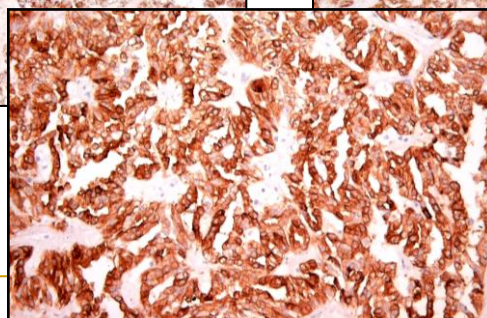
## Иммуногистохимический профиль папиллярного почечно-клеточного рака



AMACR

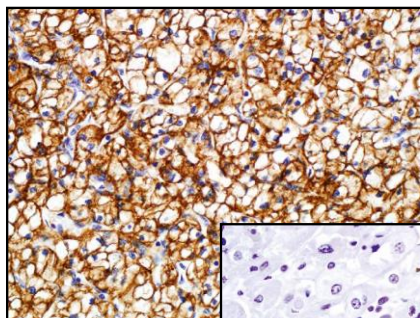


CK7

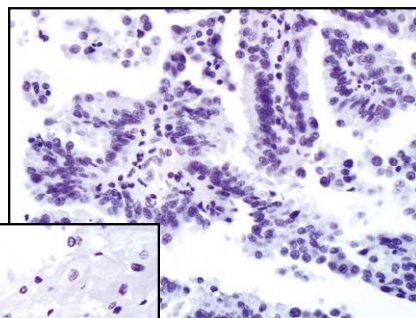


CD10

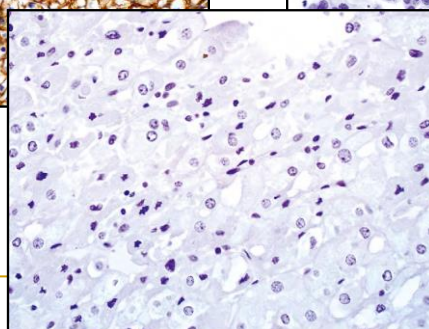
## Экспрессия САIX



ccRCC  
Но! 14,9% ccRCC  
Негативны к CA9



pRCC



chRCC

## Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак

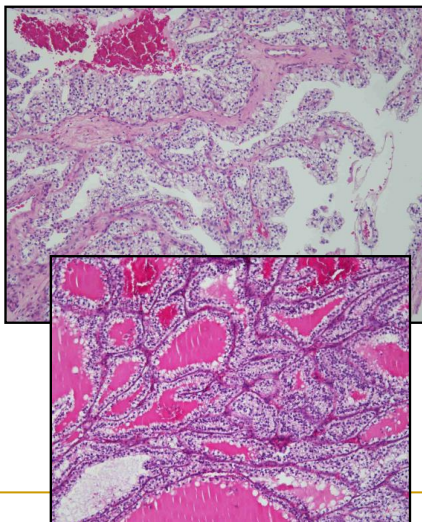


**Определение:** Индолентная почечная эпителиальная опухоль, состоящая из нежных светлых эпителиальных клеток, складывающихся в тубулы и сосочки с преобладанием расположения ядер по одной линии вдали от базальной мембраны и четким иммунофенотипом.

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.

## Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак



Тубулярные, папиллярные, ацинарные, кистозные, лентовидные и солидные структуры в различной пропорции. Опухолевые клетки от кубических до низких цилиндрических, с округлыми, в основном мономорфными ядрами с незаметным ядрышком, расположенные линейно в ряд на расстоянии от базальной мембраны. Большинство G1-2. Фиброзная и/или гладкомышечная строма в разной пропорции. Некоторые опухоли с преобладанием гладкомышечного компонента (почечная ангиомиоаденоматоидная опухоль) сейчас относят в эту категорию.

*Опухолевый некроз, периваскулярная инвазия, лимфоваскулярная инвазия отсутствуют*

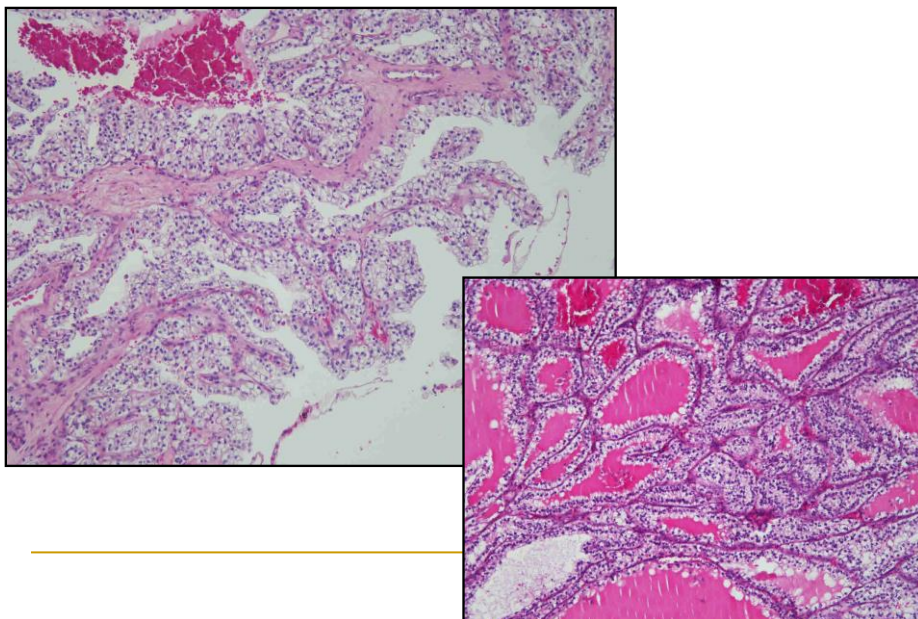
## Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак

- Светлоклеточный папиллярный рак может напоминать светлоклеточный рак. В то же время, светлоклеточный рак может иметь фокальное строение папиллярного светлоклеточного рака. Могут возникнуть сложности при ограниченной игольной биопсии.

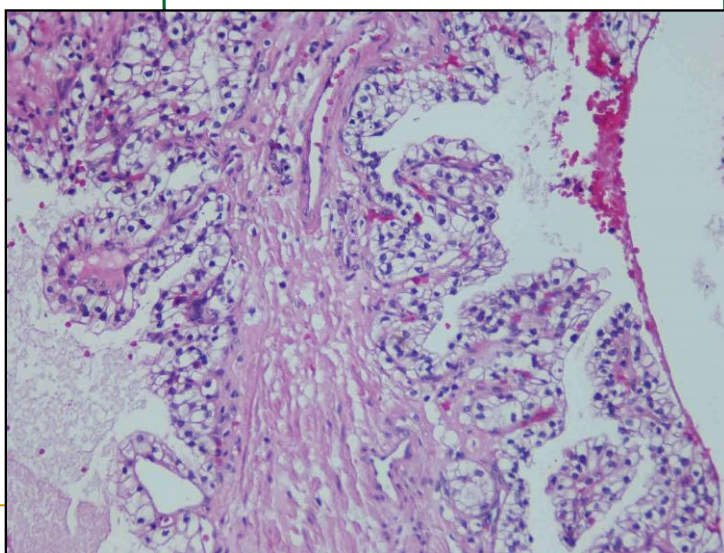
Генетический профиль отличный от светлоклеточного и папиллярного рака.

*Пока не описано метастазов и рецидивов.*

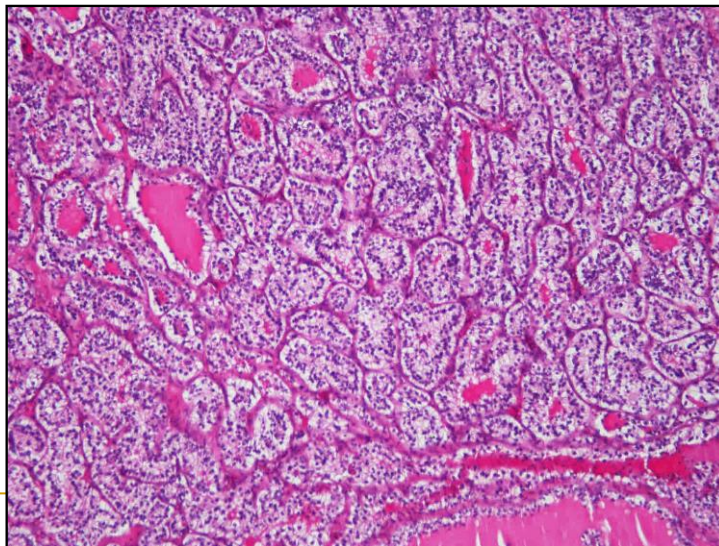
Пациент С., 38 лет. Почечно-клеточный рак



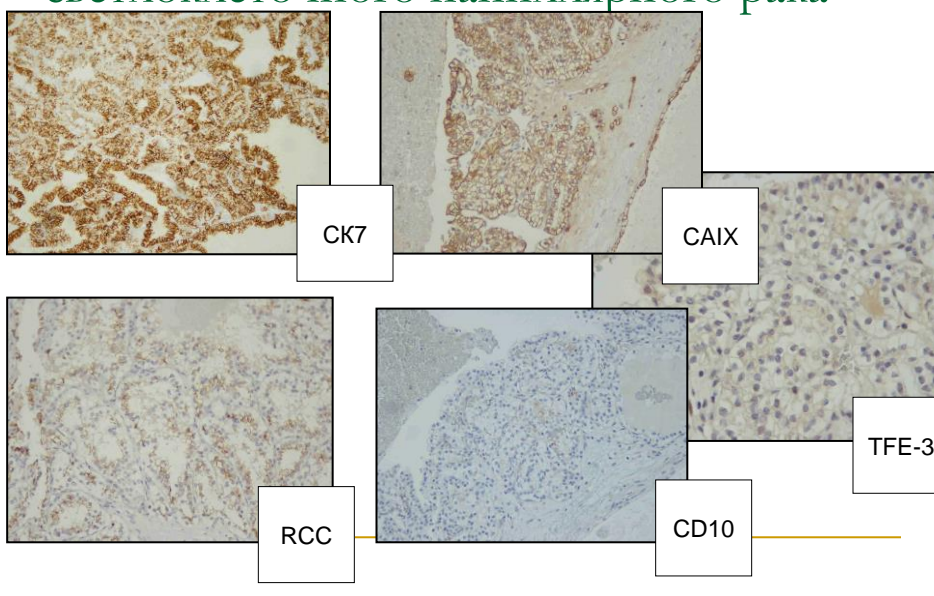
Пациент С. Светлоклеточный  
папиллярный почечно-клеточный рак



Пациент С. Светлоклеточный  
папиллярный почечно-клеточный рак



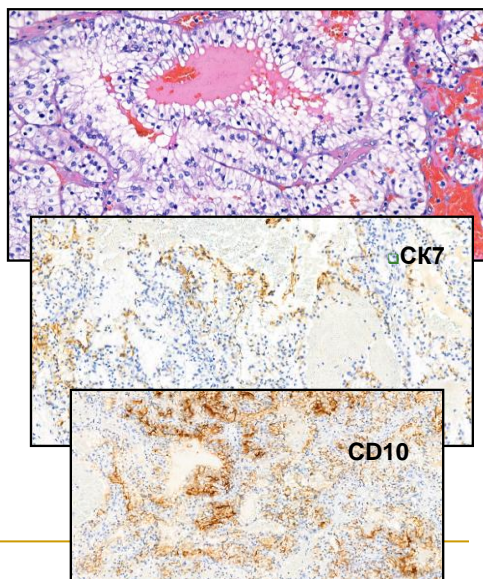
Иммуногистохимический профиль  
светлоклеточного папиллярного рака



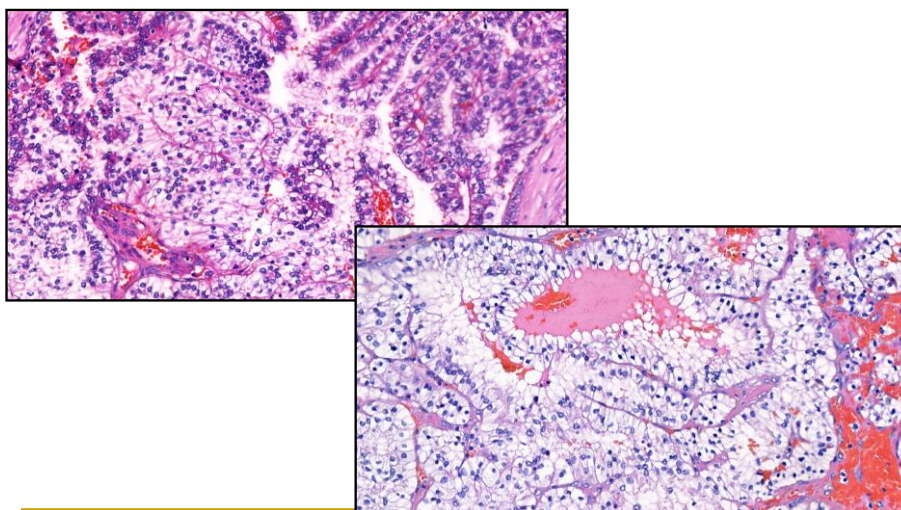


## Дифференциальный диагноз

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



## Это одна и та же опухоль?



## 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.***

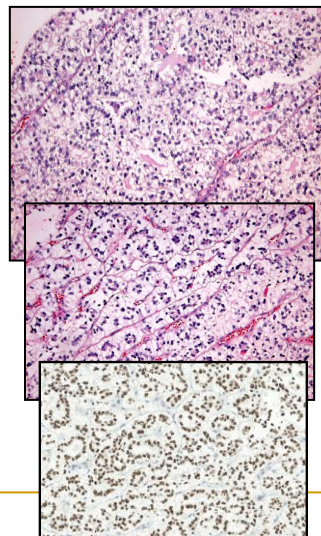
## Почечно-клеточный рак, связанный с Xp11.2 транслокацией/слиянием гена *TFE3*



- Похож на светлоклеточный рак
- Солитарная кортикальная опухоль коричнево-желтого цвета
- Фокусы некроза и кровоизлияния
- Макроскопия. Нет четких характеристик.

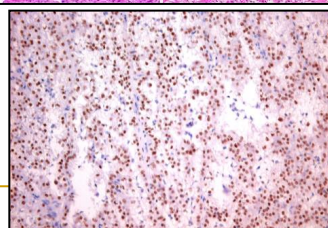
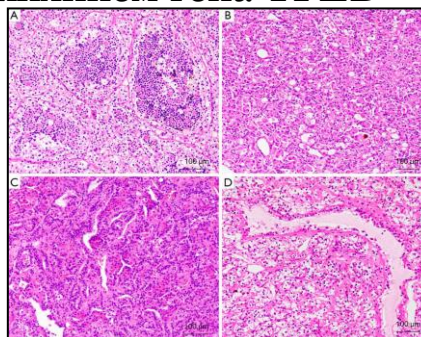
## Морфологические признаки TFE3 почечно-клеточного рака

- Микроскопия. Большинство опухолей папиллярного строения, состоящая из эпителиоидных светлых клеток с обилием псаммомных телец.
- Xp11 RCC также может напоминать светлоклеточный рак, папиллярный рак, мультилокулярную кистозную опухоль, онкоцитому и эпителиоидную 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 Xp11 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

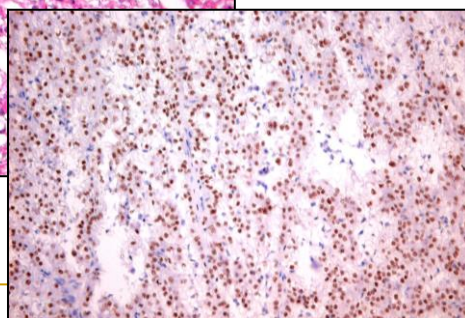
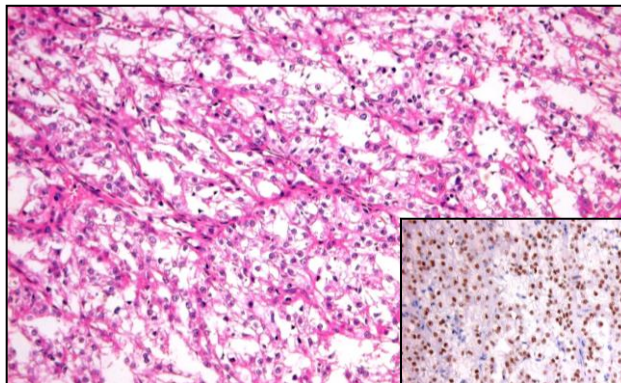


## Прогностические и предиктивные факторы.

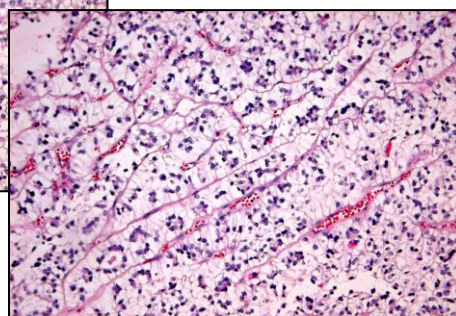
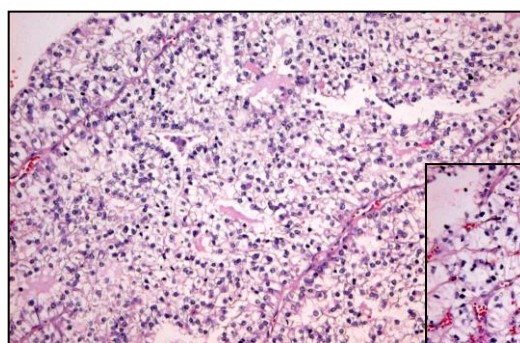
- Выживаемость с Хр11 транслокацией похожа на светлоклеточный рак и значительно хуже, чем при папиллярном раке. При мультивариантном анализе только отдаленные метастазы и пожилой возраст являются независимым предикторами смерти.
- t(6;11) обычно индолентные опухоли. Из 50 опубликованных случая только 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*

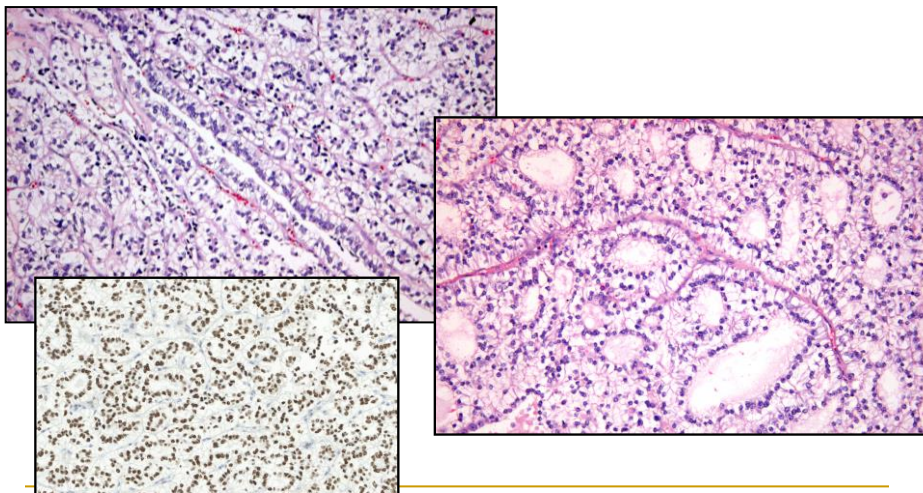
Пациент Р., 31г. TFE-3 вариант  
почечно-клеточного рака



Пациентка Б., 26 лет. TTFE-3 почечно-  
клеточный рак



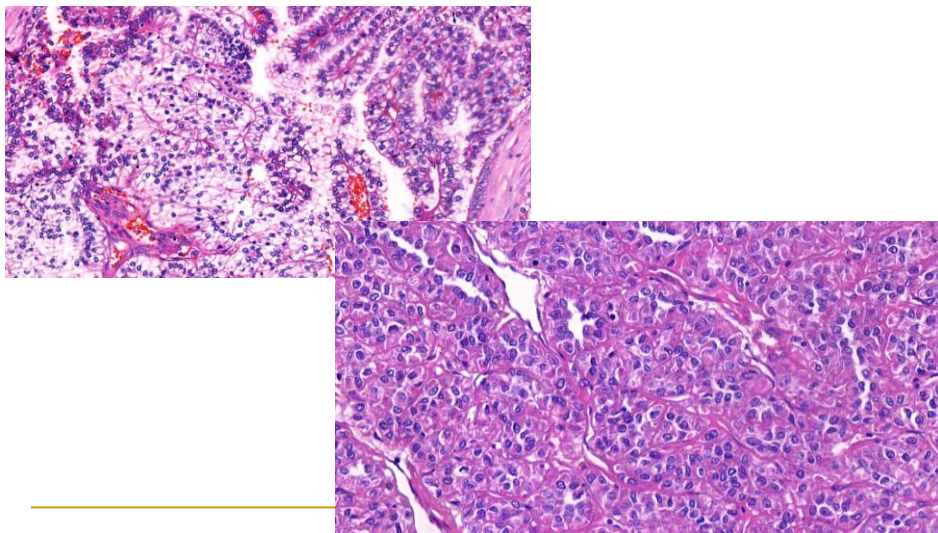
## Пациентка Б. TFE-3 почечно-клеточный рак



## 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

# Что общего у этих опухолей?



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

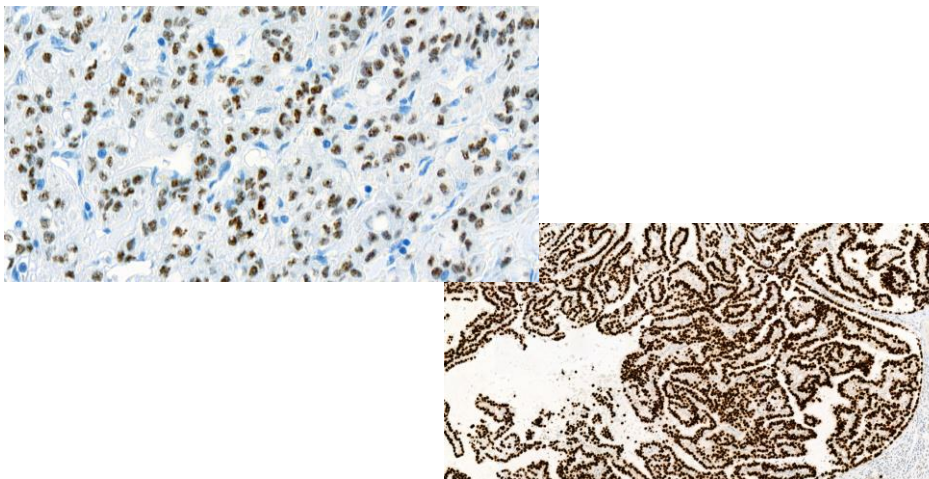
**MCK**

**vim**

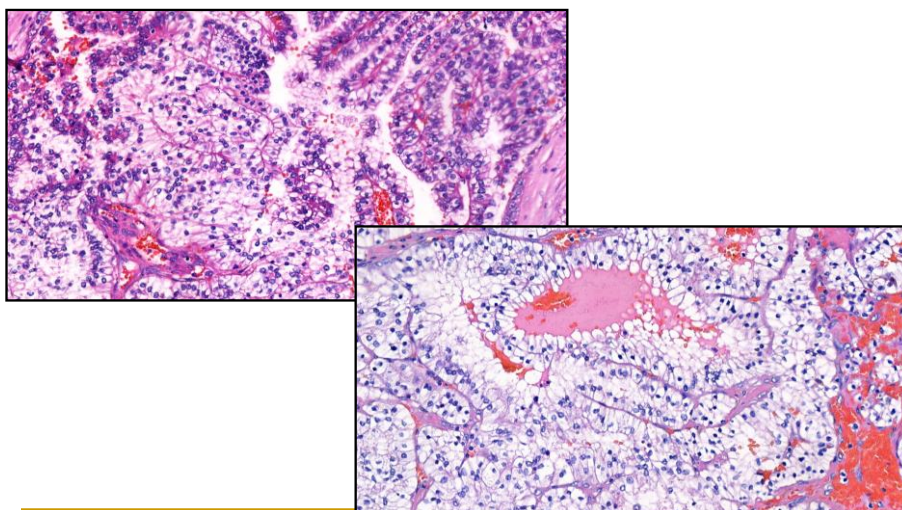
**RCC**

**CD10**

## Экспрессия TFE-3

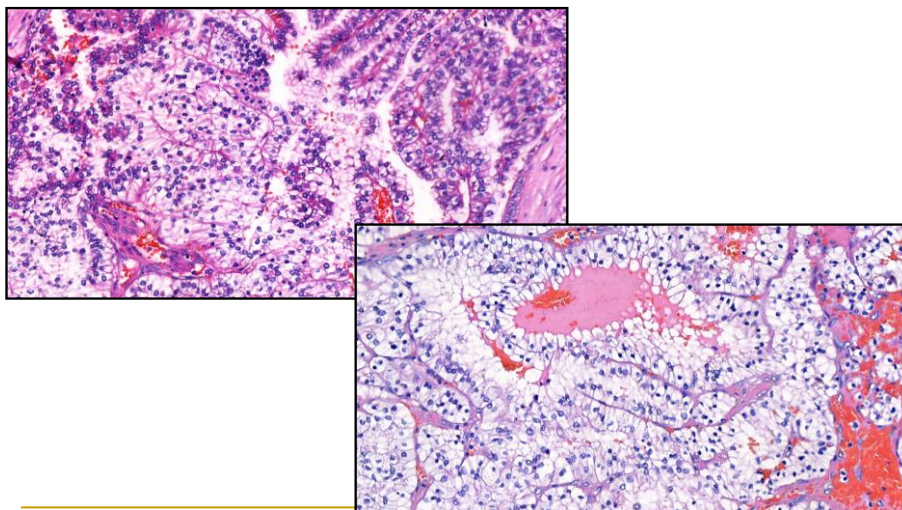


## Это одна и та же опухоль?



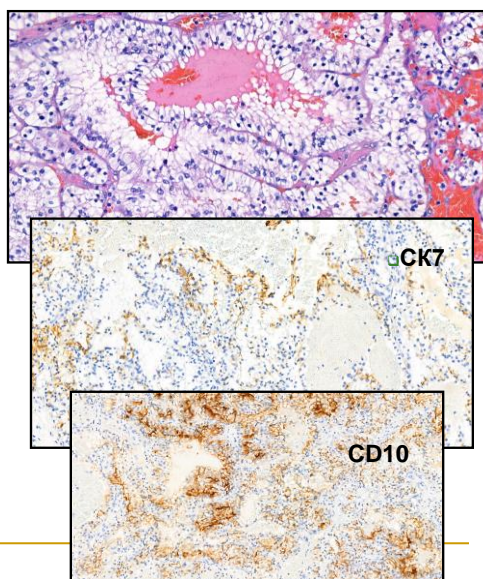


## Это одна и та же опухоль?



## Дифференциальный диагноз

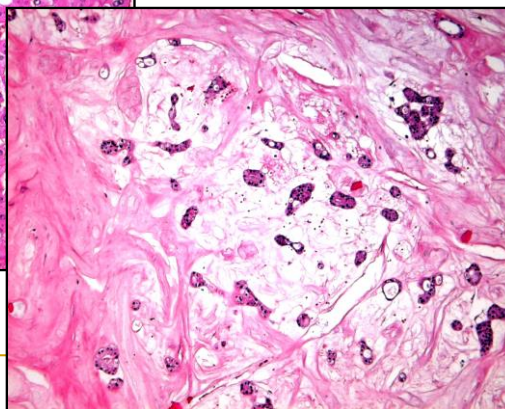
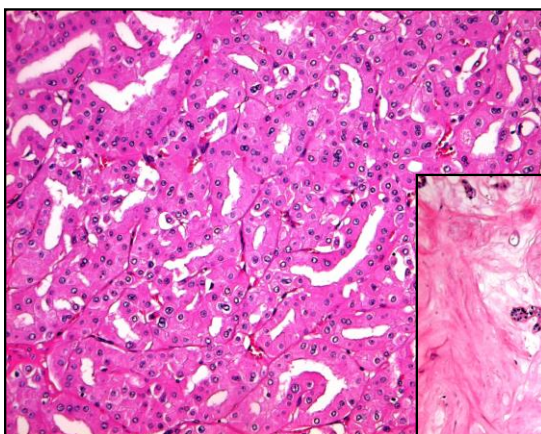
- Светлоклеточный почечно-клеточный рак
  - CK7- (в части случаев CK7+), CD10+, TFE-3-.



## Иммуногистохимический профиль ПКР

|              | ccRCC        | pRCC –I | pRCC –II | chRCC | онкоцитомы | TFE-3        | TFE-B        |
|--------------|--------------|---------|----------|-------|------------|--------------|--------------|
| CK7          | -            | +++     | +/-      | +     | -          | +/-          | -            |
| Виментин     | +            | +       | +/-      | -     | -          | +/-          | +            |
| CD10         | +            | -/+     | -/+      | -     | -          | +/-          | -            |
| RCC          | +++          | -       | -/+      | -     | -          | -            | -            |
| P504S        | -/<br>+(10%) | +++     | ++       | -     | -          | +/-          | +/-          |
| TFE-3        | -            | -       | -        | -     | -          | 100%<br>ядер | -/+          |
| TFE-B        | -            | -       | -        | -     | -          |              | 100%<br>ядер |
| Parafibromin |              |         |          | +/-   | +++        |              |              |
| AQR6         |              |         |          | +++   | +/-        |              |              |
| PAX8         | +            | +       | +        |       | -          |              |              |
| Екадгерин    | -            | -       | -        | +++   | +/-        |              |              |
| CD117        | -            | -       | -        | +++   | +/-        |              |              |

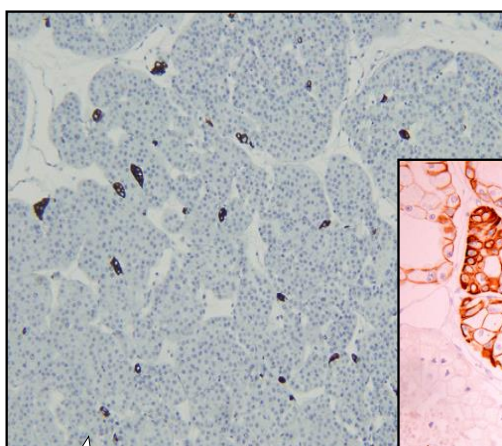
## Хромофобный рак или онкоцитомы?



## Онкоцитома? Хромофобный рак? Дифференциальный диагноз

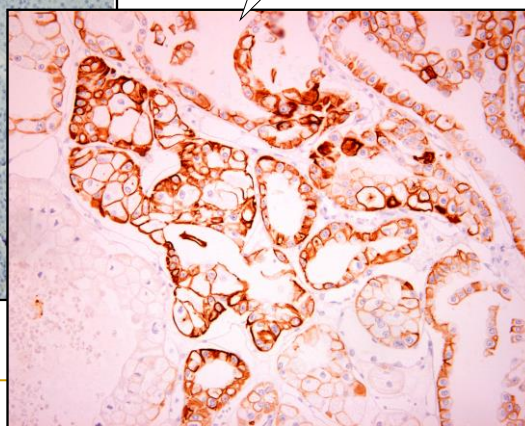
| онкоцитома                      | хромофобный рак                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Перинуклеарные гало отсутствуют | Перинуклеарные гало присутствуют  |
| Ядра округлые                   | Внутриядерные борозды, инвагинаты |
| Коллоидное железо -             | Коллоидное железо +               |
| СК7-                            | СК7+                              |
| CD117 +                         | CD117 +++                         |
| Е-кадгерин +                    | Е-кадгерин +++                    |
| ЕМА цитоплазмат окр             | ЕМА мембран окр                   |
| Виментин-                       | Виментин-                         |
| RCC-                            | RCCvariably                       |

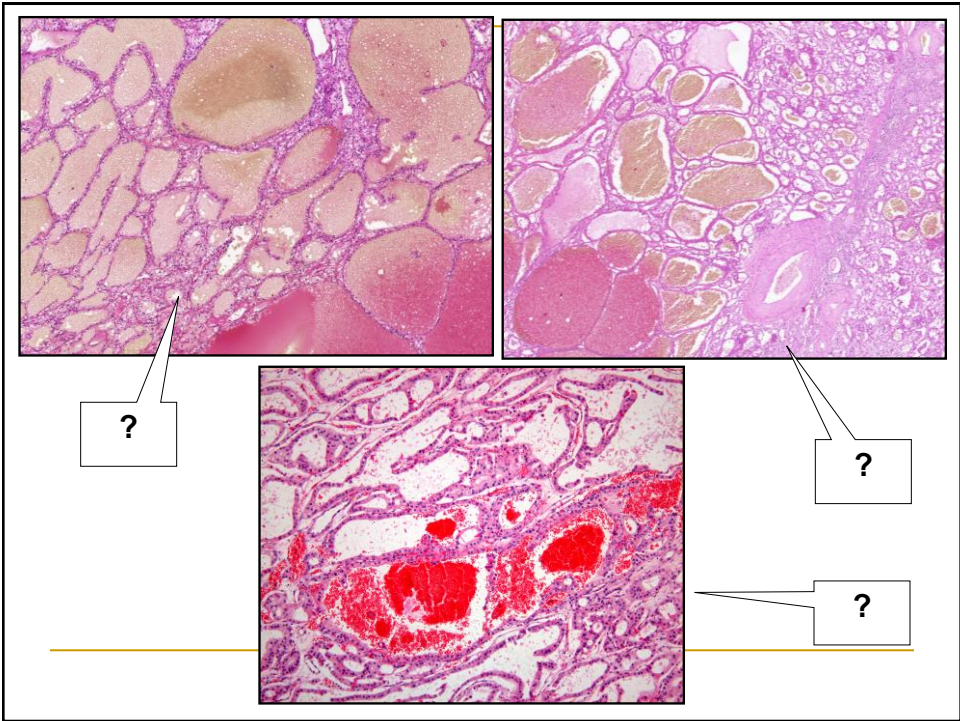
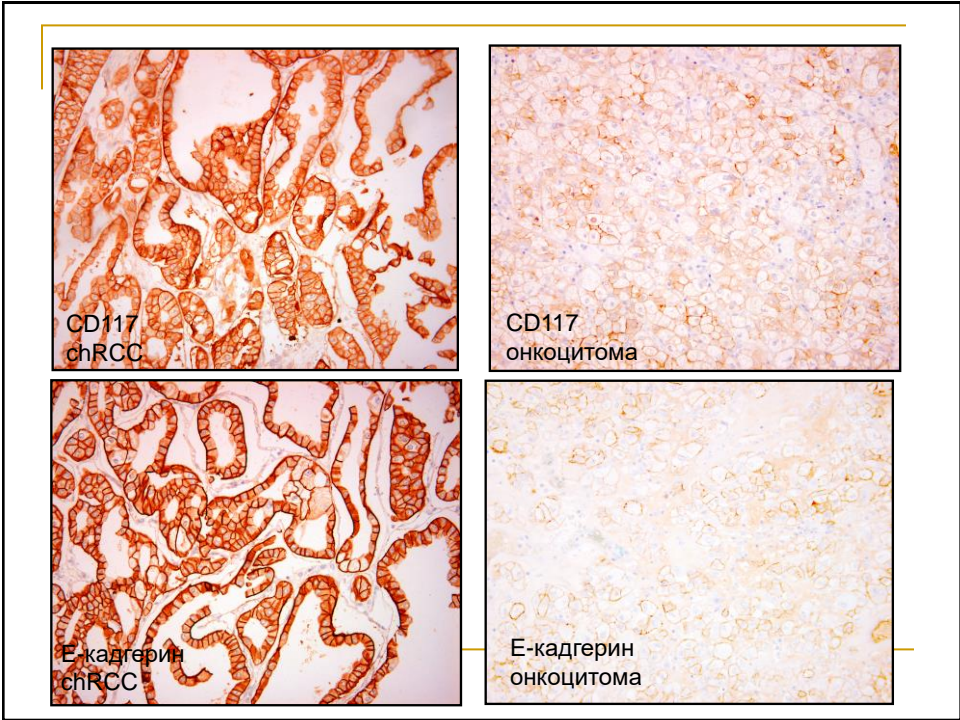
## Экспрессия СК7

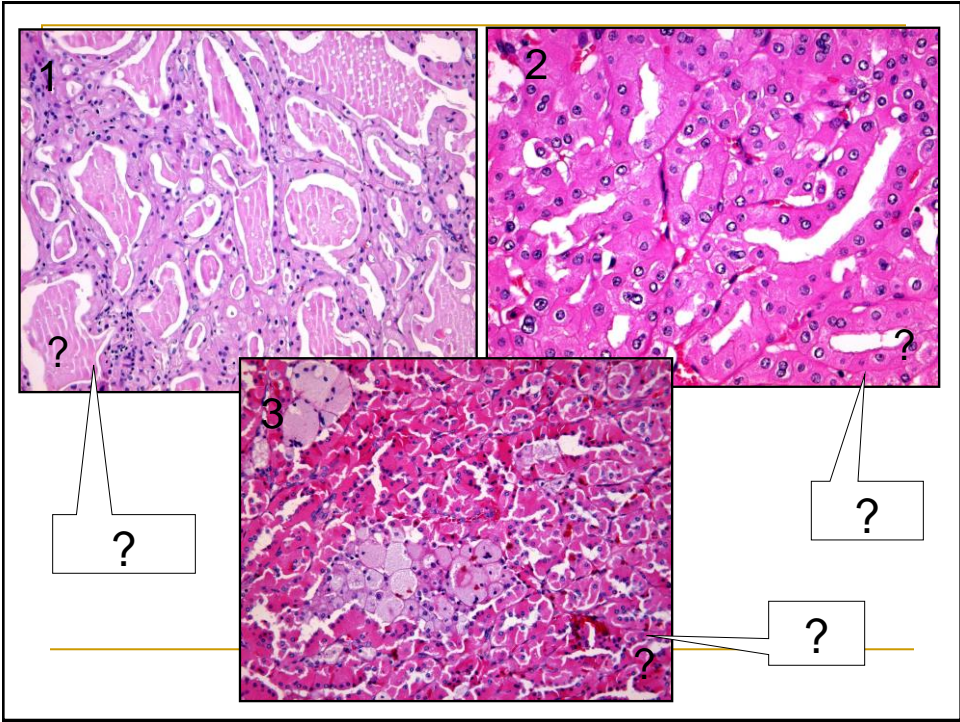
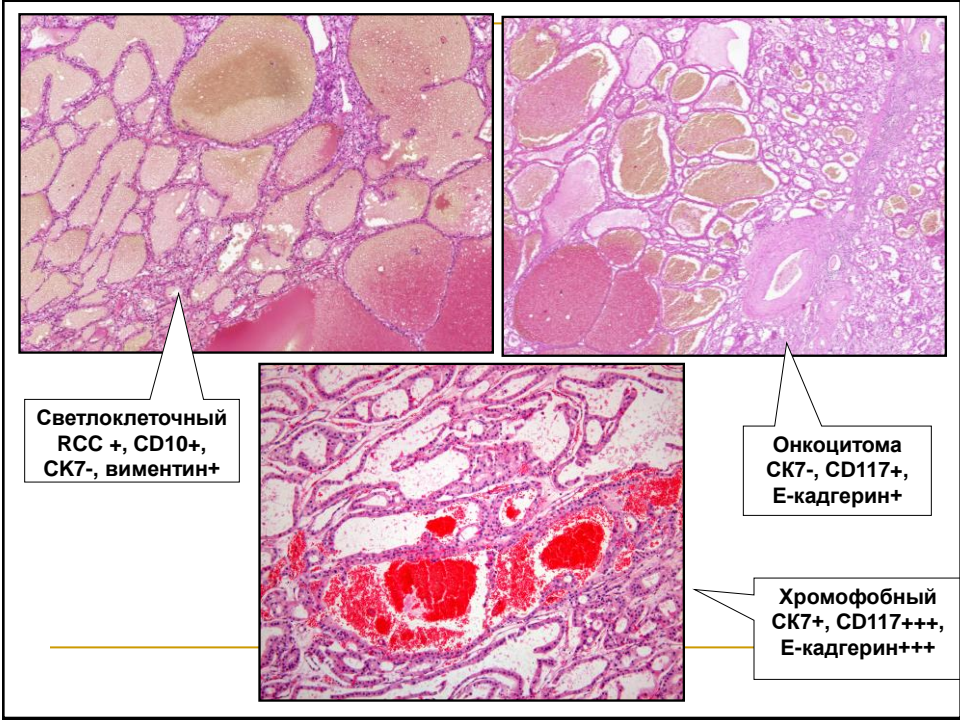


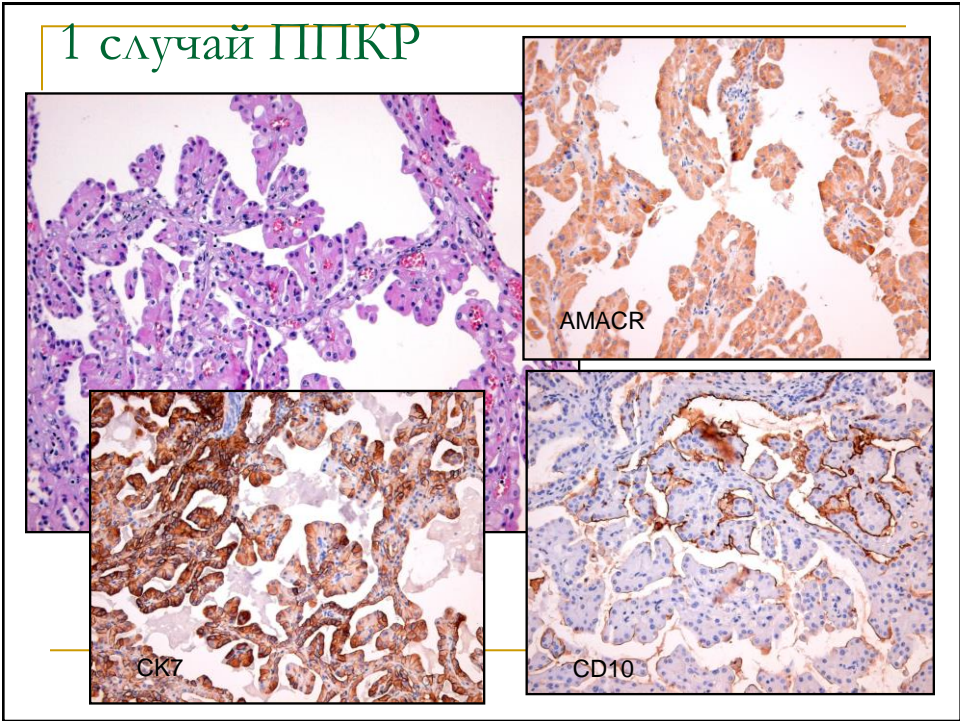
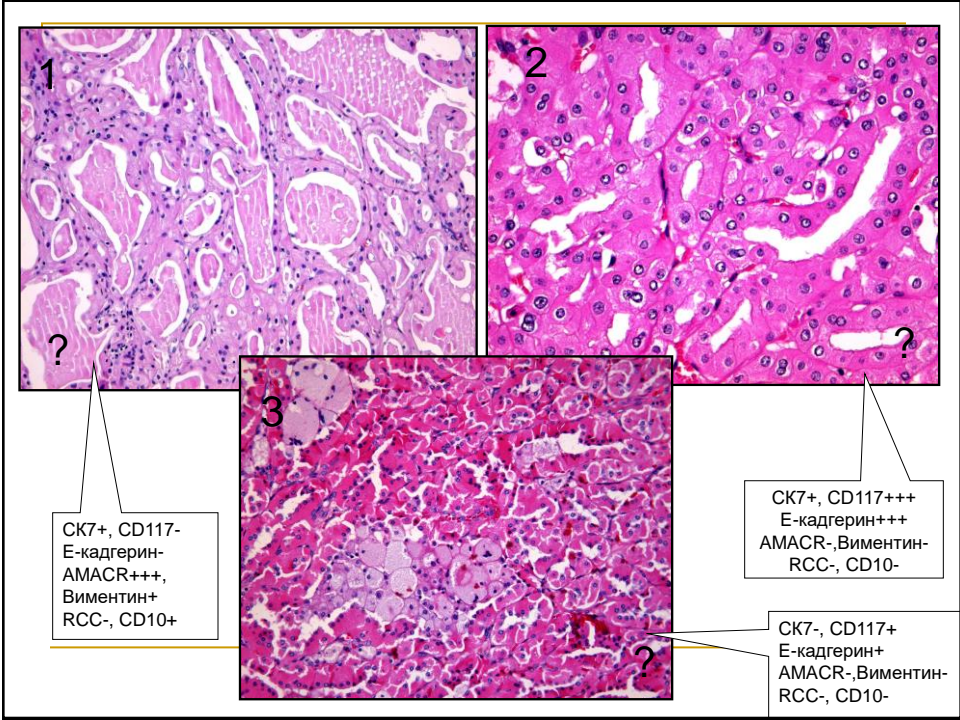
онкоцитома

Хромофобный рак

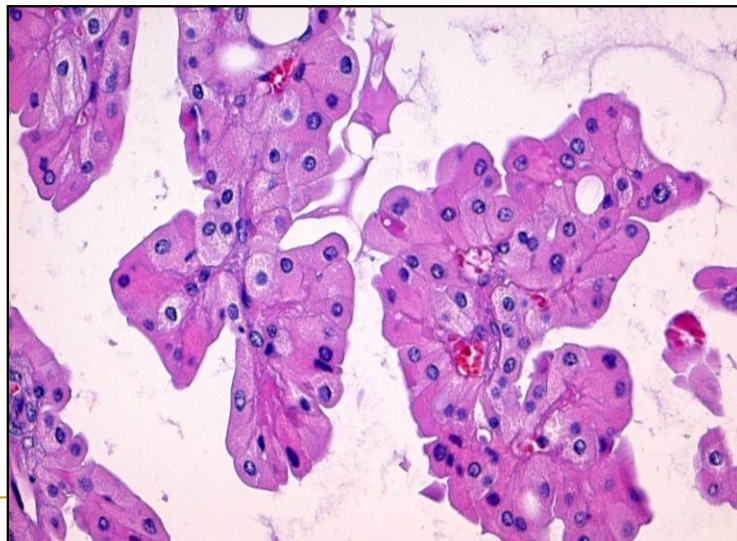




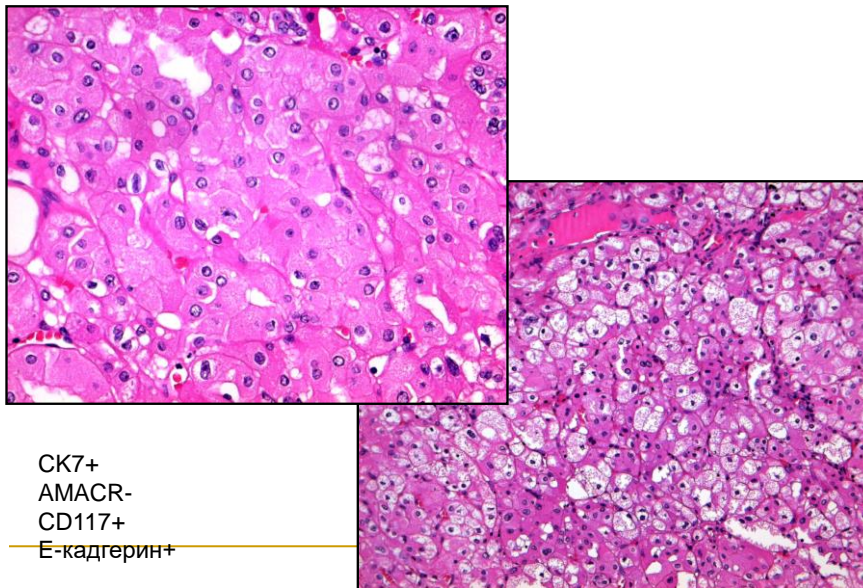




## Онкоцитарный вариант папиллярного рака



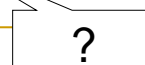
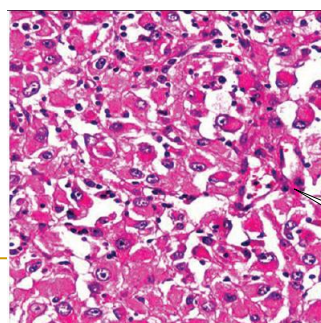
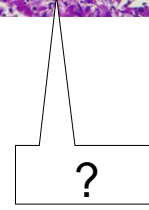
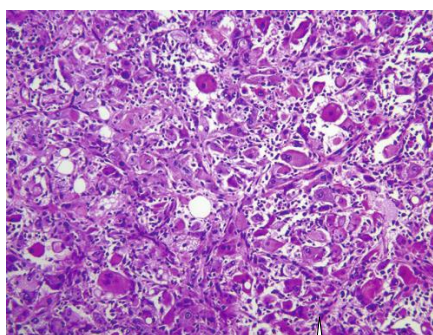
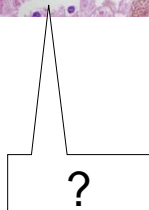
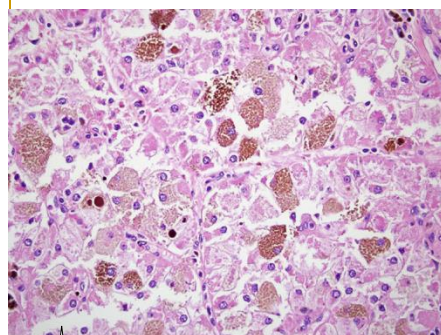
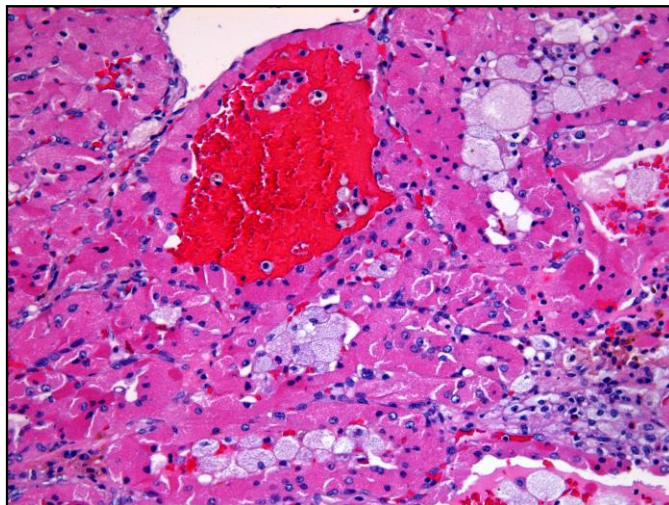
## 2 случай. Хромофобный рак



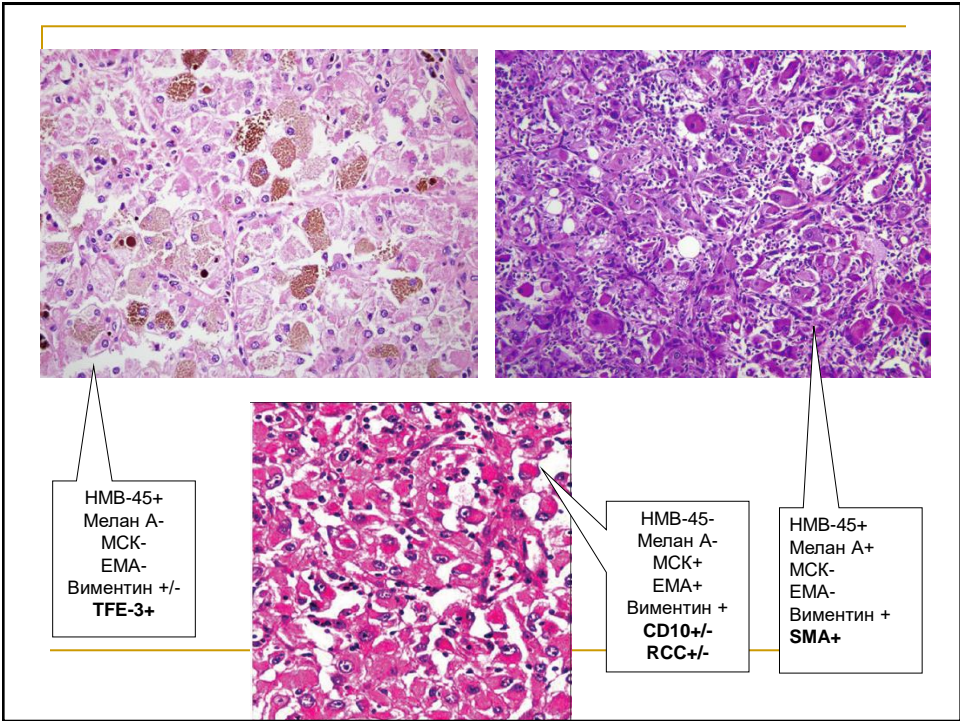
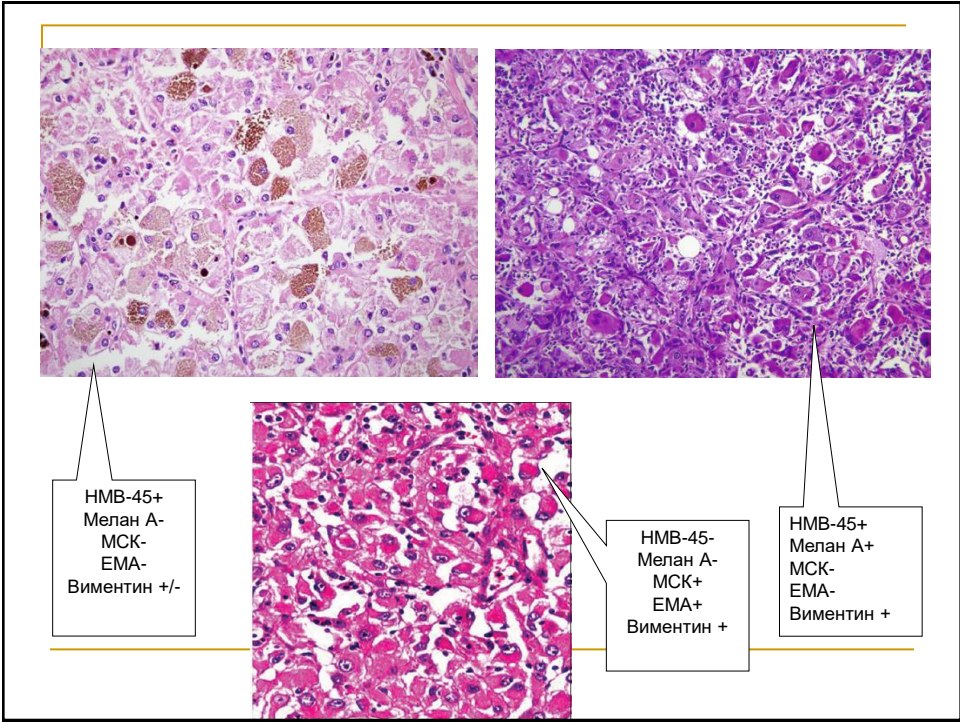
CK7+  
AMACR-  
CD117+  
E-кадгерин+

### 3 случай. Онкоцитомы

CK7-  
CD117+  
E-кадгерин+  
AMACR-  
Виментин-  
RCC-  
CD10-



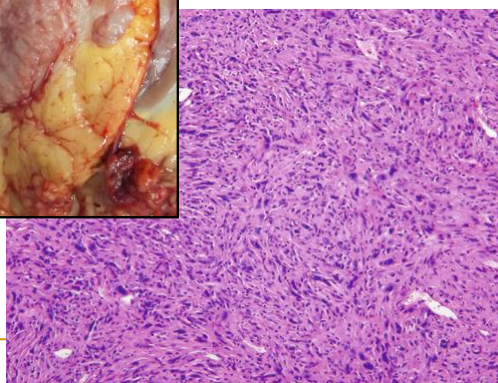
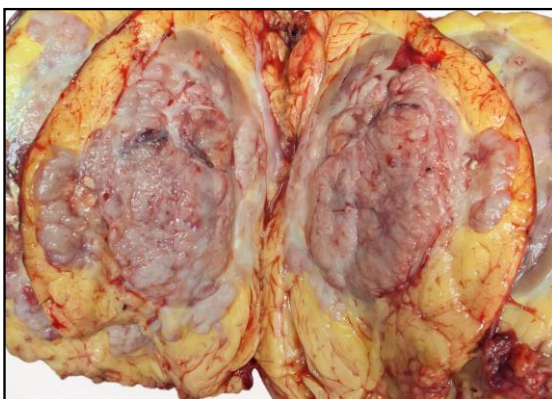




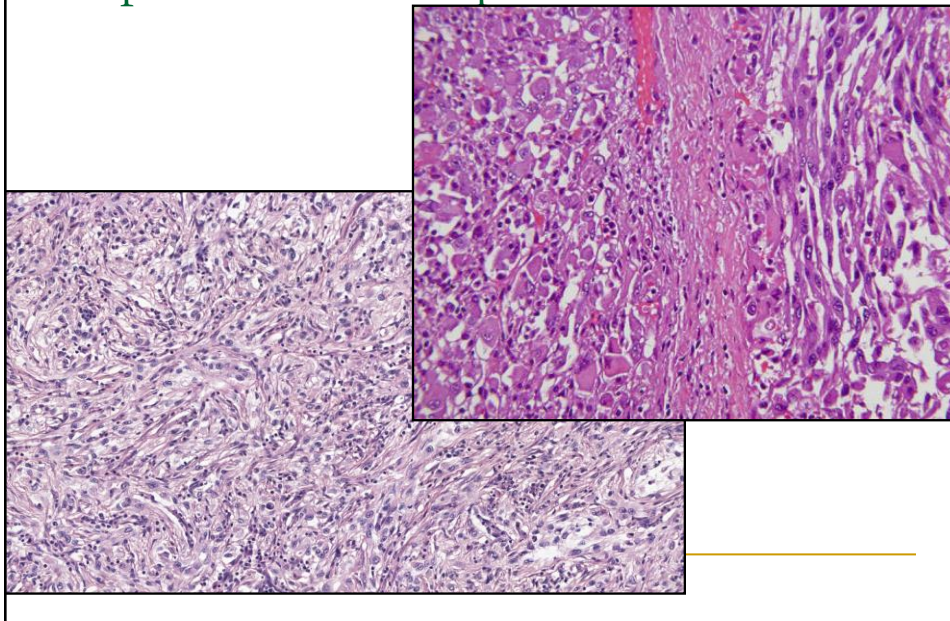
## Саркоматоидный рак

- Этот вариант больше не выделяют в отдельную нозологическую форму, он является дедифференцированной формой одного из уже описанных вариантов. Если присутствуют хотя бы фокусы саркоматоидной дифференцировки, это неблагоприятно влияет на клиническое течение и окончательный прогноз заболевания.
- Саркоматоидная карцинома встречается в ccRCC, pRCC, chRCC и CDC. При саркоматоидной карциноме необходимо исследовать большое количество кусочков опухоли и проведение ИГХ для верификации варианта RCC.

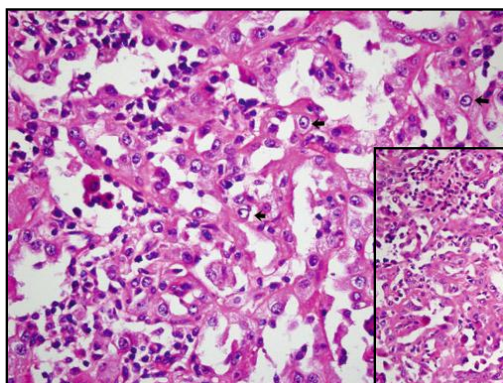
## Саркоматоидный рак



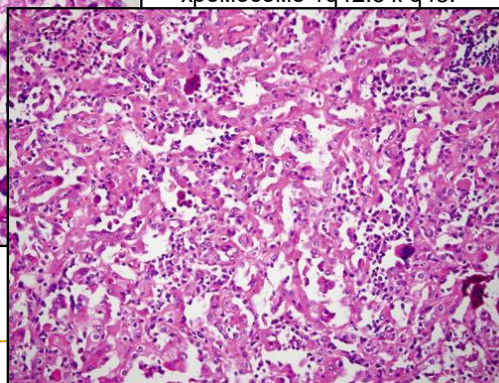
## Саркоматоидный рак



## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак



■ Болезнь связана с мутацией гена FH (fumarate hydratase), являющегося опухолевым супрессором, локализованного на хромосоме 1q42.3 к q43.



■ Аутосомно-доминантное наследование.

■ Встречается редко.

## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

■ **Определение:** Почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом и RCC может быть исключительно папиллярным или иметь строение карциномы из протоков Беллини. Имеет ядра с ядрышками, вокруг которых с перинуклеолярное просветление. Опухоли сочетаются с непочечным лейомиоматозом и несут в себе герминальную мутацию FN.

- **Клиника:** У 85% пациентов лейомиомы кожи и матки.
- Наиболее часто поражения кожи 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).
- У женщин риск развития множественных ранних лейомиом матки, нарушение цикла. Лейомиомы матки крупные, часто причудливые, м.б. ядерные признаки как в RCC.
- Начало кожного лейомиоматоза от 10 до 47 лет, лейомиом матки – 18-52 лет, средний возраст 30 лет.
- Адренальная нодулярная гиперплазия – одно- или двусторонняя, без озлокачествления

## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

- **Макроскопия:** одиночное образование, кистозное, солидное, кистозно-солидное, от 2,5 до 12 см. Чаще в корковом веществе, но может быть и в мозговом.
- **Гистология:** обычно папиллярное строение с крупными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, крупными ядрами и заметными ядрышками, похожими на включения. Описаны различные варианты строения: тубулярный, тубуло-кистозный, солидный, смешанный. Характерные ядра могут быть только фокально.
- **ИГХ – потеря FN и сверхэкспрессия модифицированного цистеина – S-2-сукциноцистеина.**

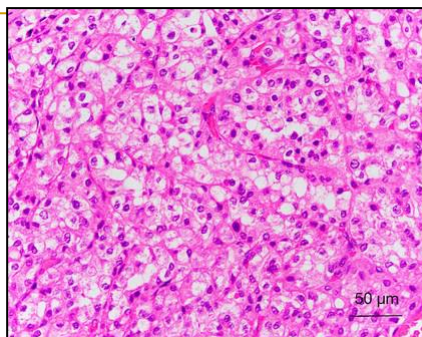
■ **Прогноз плохой.** RCC имеет тенденцию к ранней и широкой диссеминации. Метастазы могут быть даже при маленькой опухоли.

## Сукцинат-дегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак

- **Определение.** SDH-дефицитный почечно-клеточный рак - злокачественная эпителиальная опухоль, состоящая из вакуолизированных от эозинофильных до светлых клеток, и потерей экспрессии SDHB ИГХ маркера – дисфункции митохондриального комплекса II. Большинство пациентов имеет врожденную мутацию SDH-гена. Мутации в субъединицах SDH-B (1p35-36) и SDH-D (11q23)
  - Редкая опухоль, 0,05-0,2% всех карцином почки, большинство пациентов – молодые люди, средний возраст 38 лет, преобладают мужчины 1,8:1.
  - **Клиника.** Большинство опухолей ограничено почкой. Вовлечение околопочечной клетчатки, вен или синуса редко. Мультифокальность и билатеральность у 30% при длительном периоде наблюдения.
  - Метастазы редко.
  - Характерны семейный анамнез SDH-карциномы, параганглиомы, или SDH-дефицитные гастроинтестинальные стромальные опухоли.
- **Макроскопия.** Обычно четко очерченная, желто-коричневая солидная опухоль, мультикистозные изменения редко.

### Гистология

- Наиболее четкая характеристика – присутствие цитоплазматических вакуолей или хлопьевидных включений, которые содержат эозинофильный или бледный, похожий на дымку материал, и если его много, он придает пенистый вид.
- В некоторых случаях, особенно в опухолях с высокой ядерной атипией, эти включения могут быть полностью разрежены и идентифицироваться только после тщательного исследования.
- Может быть трансформация высокой степени злокачественности, иногда саркоматоидные изменения.



**ИГХ.** Потеря SDH экспрессии позволяет диагностировать этот рак. Параганглиома, гастроинтестинальная стромальная опухоль, питуитарная аденома также SDH-негативны. 30% опухолей позитивны к MCK, CD117-, CK7-(+менее 3%) PAX8+, почечно-специфический кадгерин +, нейроэндокринные маркеры-.

