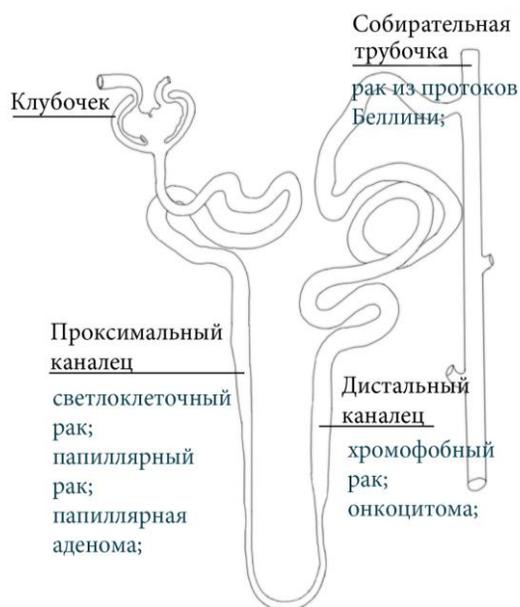


г. Москва, 29-30.09.2017

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

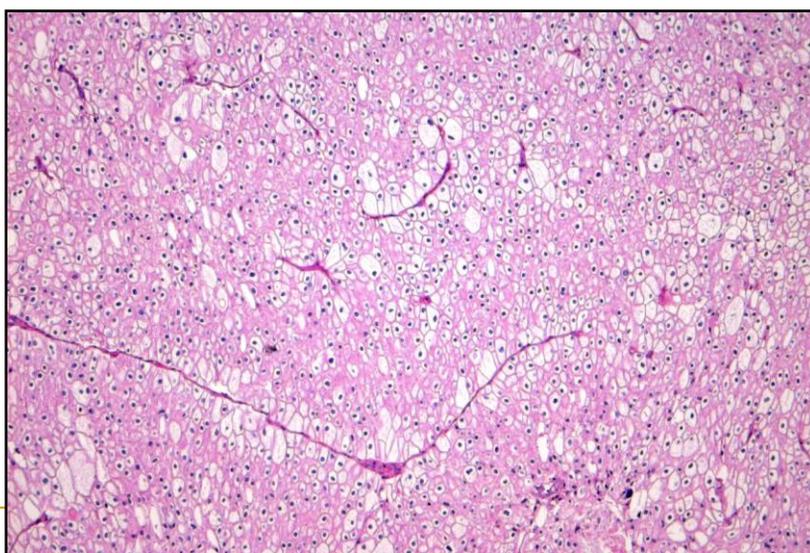


Проблемы, возникающие при диагностике почечно-клеточного рака

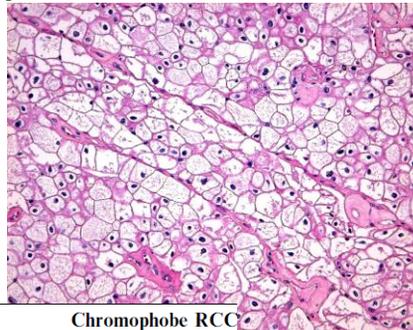
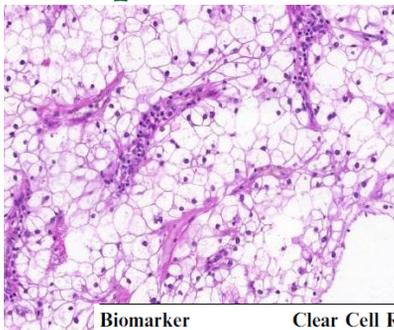
- Диагностика опухолей со светлой цитоплазмой
 - Дифдиагноз между ccRCC и chRCC
 - Дифдиагноз между ccRCC и pRCC
 - Дифдиагноз между ccRCC и pcRCC
 - Диагностика TFE-3 и TFE-B вариантов почечно-клеточного рака
- Дифдиагноз между онкоцитомой и chRCC
- Диагностика эозинофильных опухолей
- Диагностика саркоматоидного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

- Диагностика других вариантов почечно-клеточного рака

Классический хромофобный рак



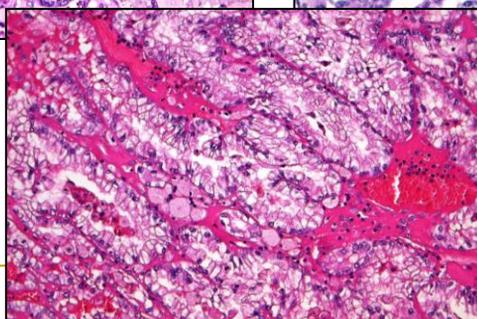
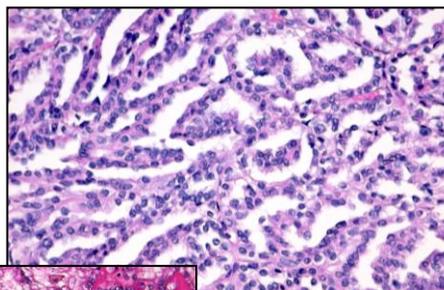
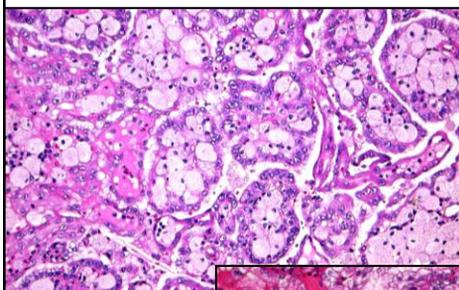
Дифдиагноз между ccRCC и chRCC



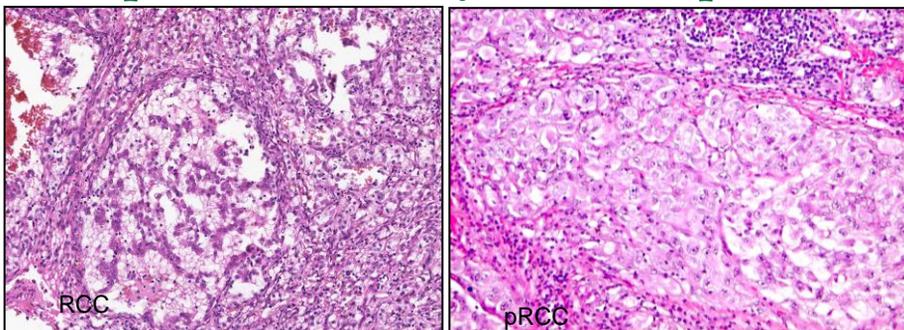
Biomarker	Clear Cell RCC	Chromophobe RCC
CK7	-	+
RCC marker	+	-
CD10	+	-
Vimentin	+	-
CD117	-	+
Parvalbumin	-	+
E-cadherin	-	+
EMA	+	+
MUC1	+	+
CK20	-	-
AMACR	-	-

Am J Surg Pathol 2013;37:1518-1531

Папиллярный рак I и II типов

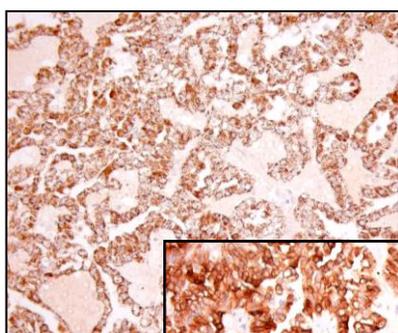


Дифдиагноз между ccRCC и pRCC

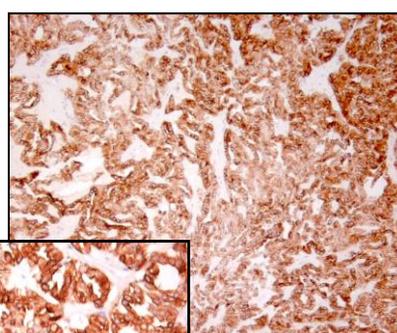


	ccRCC	pRCC -I	pRCC-II
CK7	-	+++	+/-
Виментин	+	+	+/-
CD10	+	-/+	-/+
RCC	+++	-	-/+
CAIX	+++	-	-
P504S	-/ +(10%)	+++	++

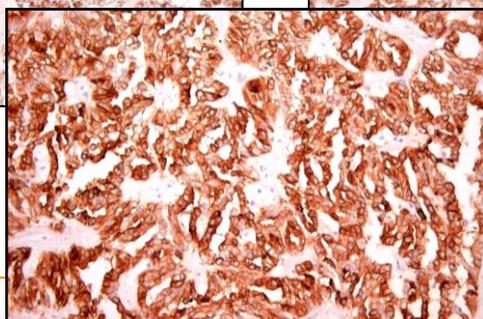
Иммуногистохимический профиль папиллярного почечно-клеточного рака



AMACR

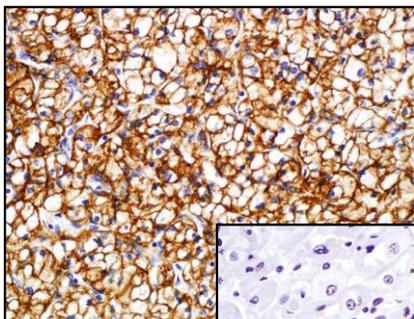


CK7

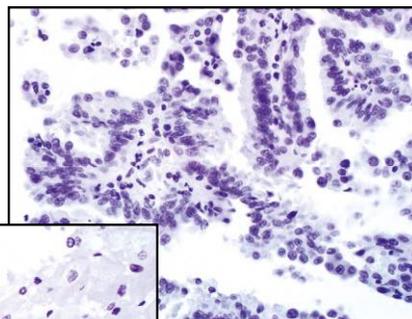


CD10

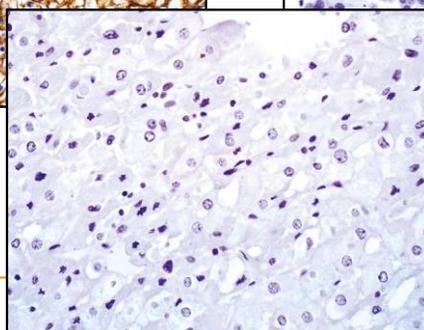
Экспрессия CAIX



ccRCC
Но! 14,9% ccRCC
Негативны к CA9



pRCC



chRCC

Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак

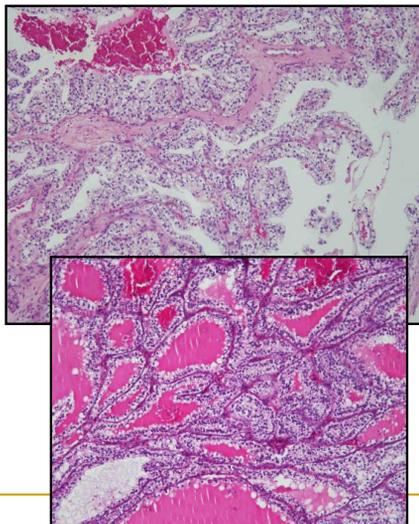


Определение: Индолентная почечная эпителиальная опухоль, состоящая из нежных светлых эпителиальных клеток, складывающихся в тубулы и сосочки с преобладанием расположения ядер по одной линии вдали от базальной мембраны и четким иммунофенотипом.

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 рТ1. 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

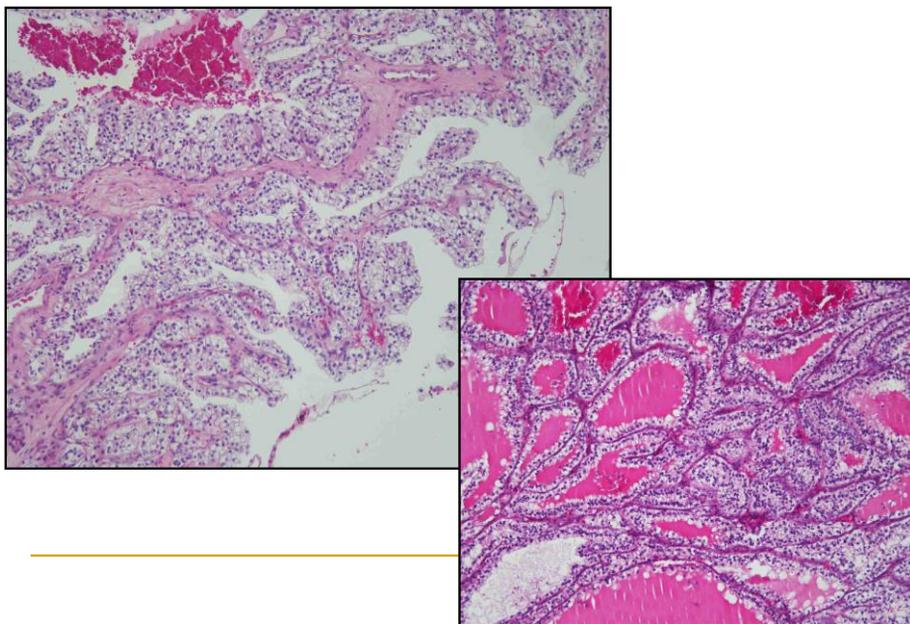
Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак

- 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.

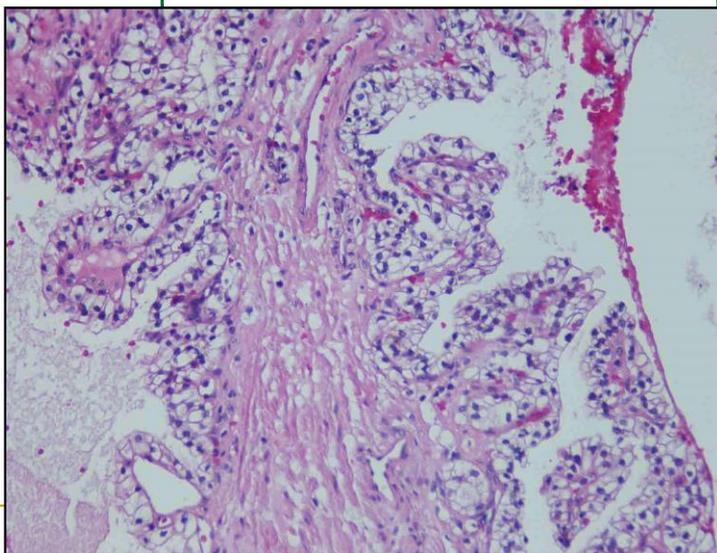
Генетический профиль отличный от светлоклеточного и папиллярного рака.

Пока не описано метастазов и рецидивов.

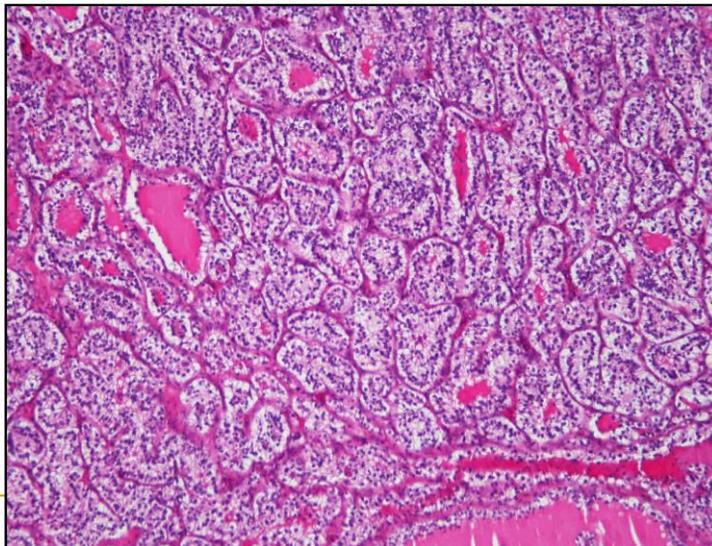
Пациент С., 38 лет. Почечно-клеточный рак



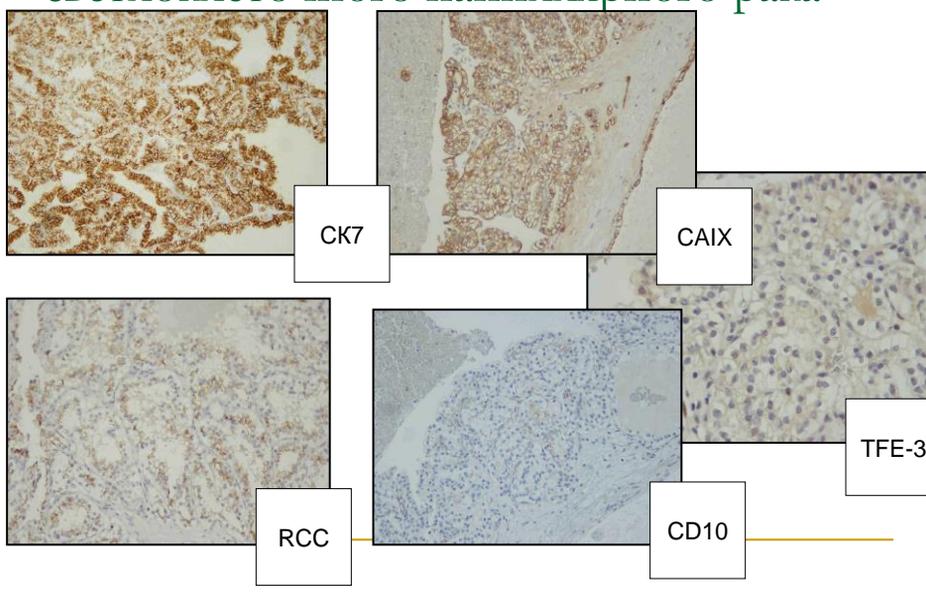
Пациент С. Светлоклеточный
папиллярный почечно-клеточный рак



Пациент С. Светлоклеточный
папиллярный почечно-клеточный рак



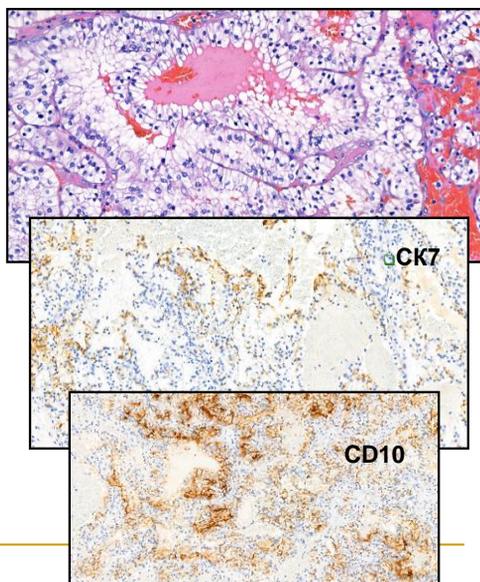
Иммуногистохимический профиль
светлоклеточного папиллярного рака



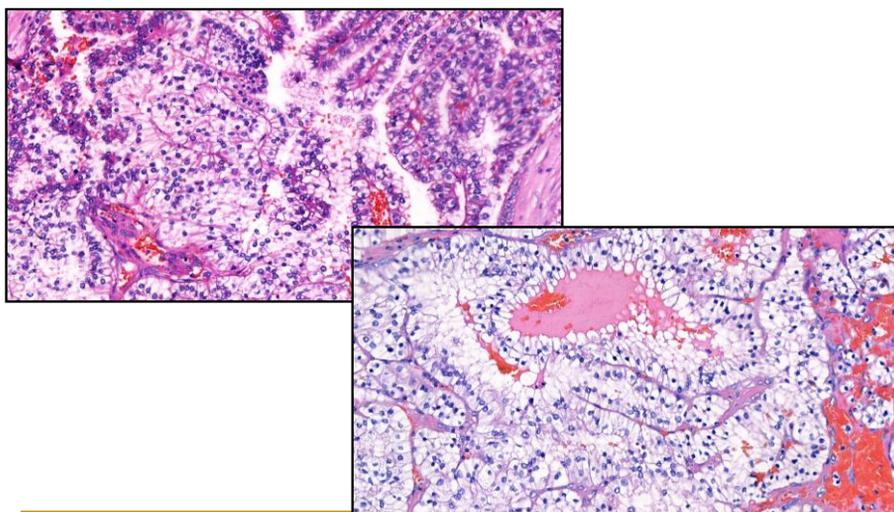
Дифференциальный диагноз

- 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.***

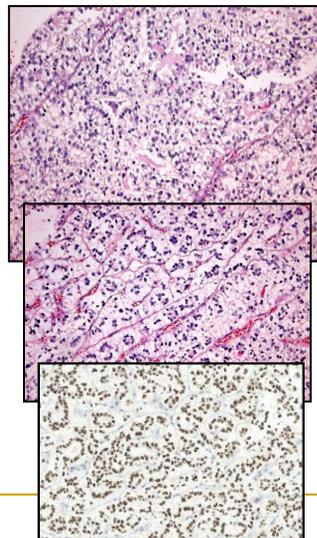
Почечно-клеточный рак, связанный с Xp11.2 транслокацией/слиянием гена *TFE3*



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

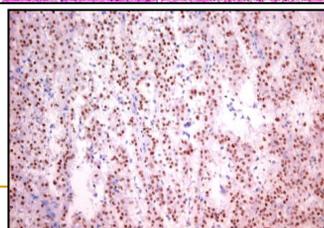
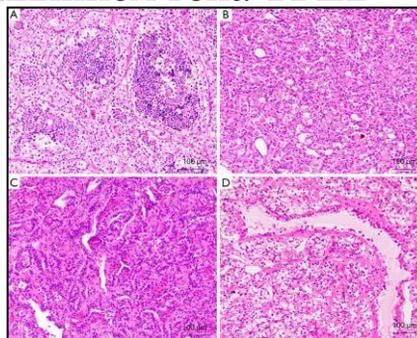
Морфологические признаки TFE3 почечно-клеточного рака

- Микроскопия. Большинство опухолей папиллярного строения, состоящая из эпителиоидных светлых клеток с обилием псаммомных телец.
- Хр11 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 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

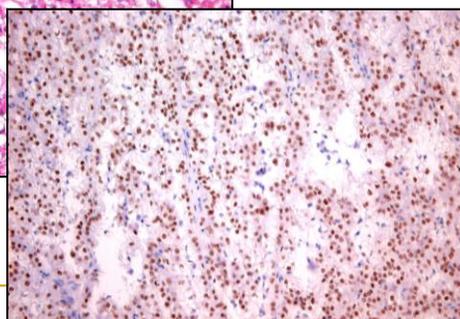
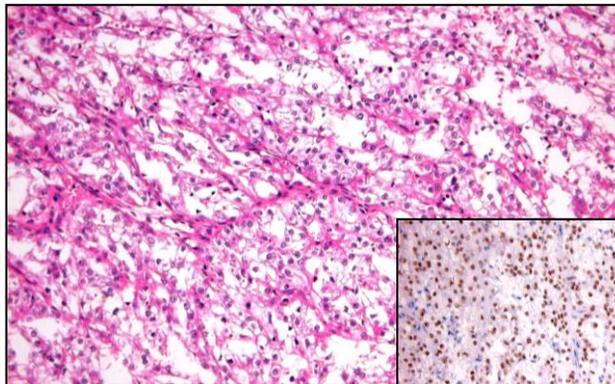


Прогностические и предиктивные факторы.

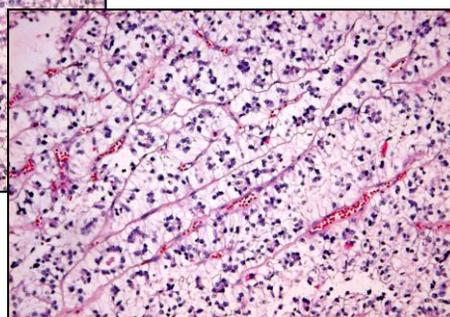
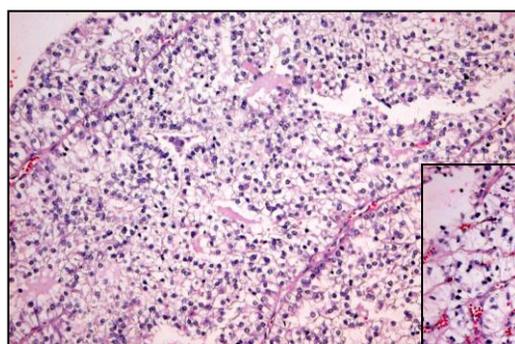
- Выживаемость с Хр11 транслокацией похожа на светлоклеточный рак и значительно хуже, чем при папиллярном раке. При мультивариантном анализе только отдаленные метастазы и пожилой возраст являются независимым предикторами смерти.
- t(6;11) обычно индолентные опухоли. Из 50 опубликованных случаев только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

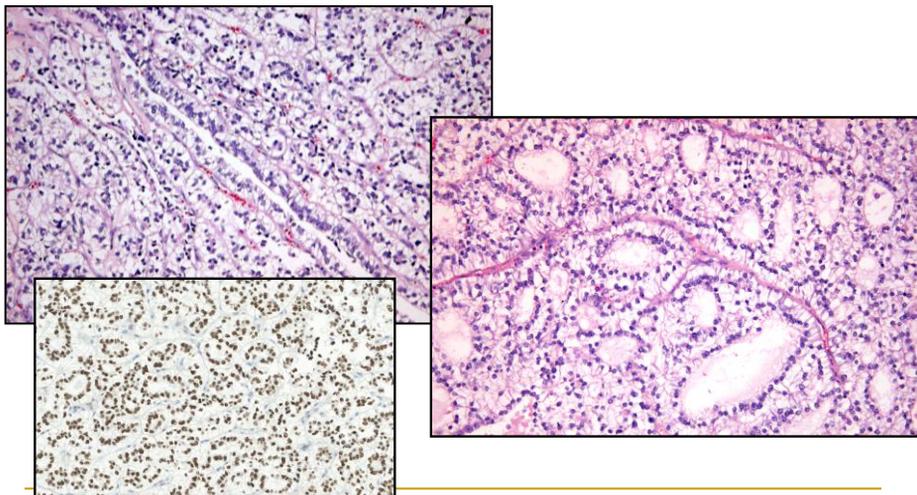
Пациент Р., 31г. TFE-3 вариант
почечно-клеточного рака



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



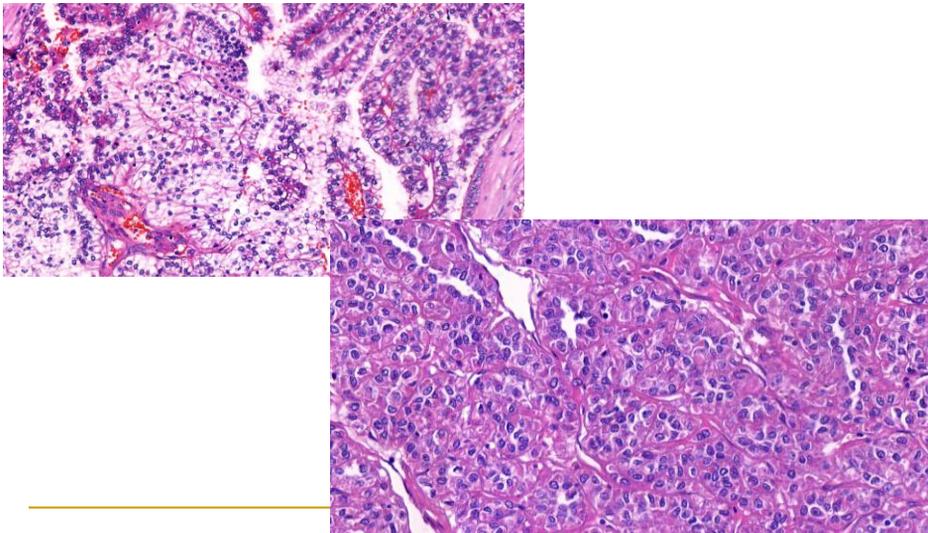
Пациентка Б. TFE-3 почечно-клеточный рак



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-

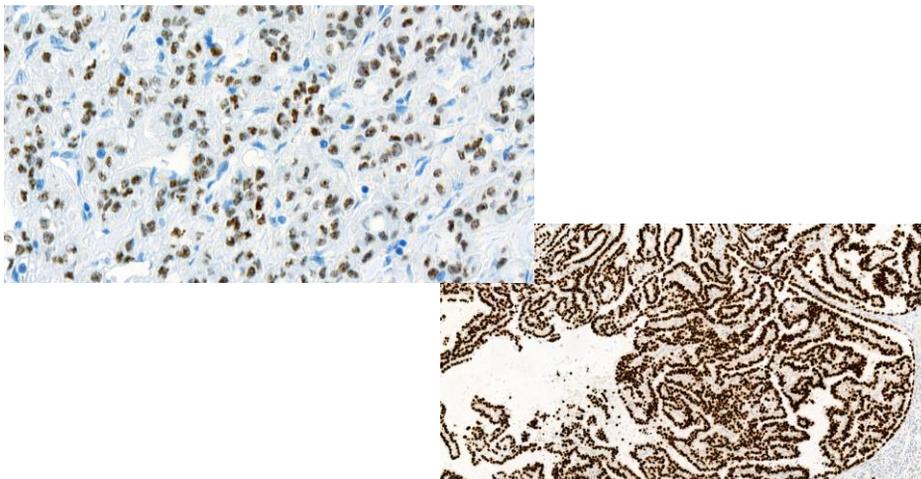
MCK

vim

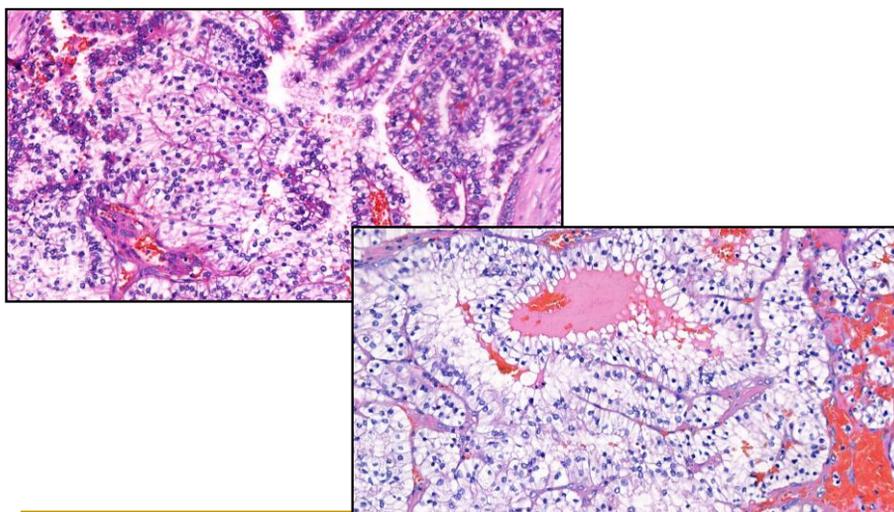
RCC

CD10

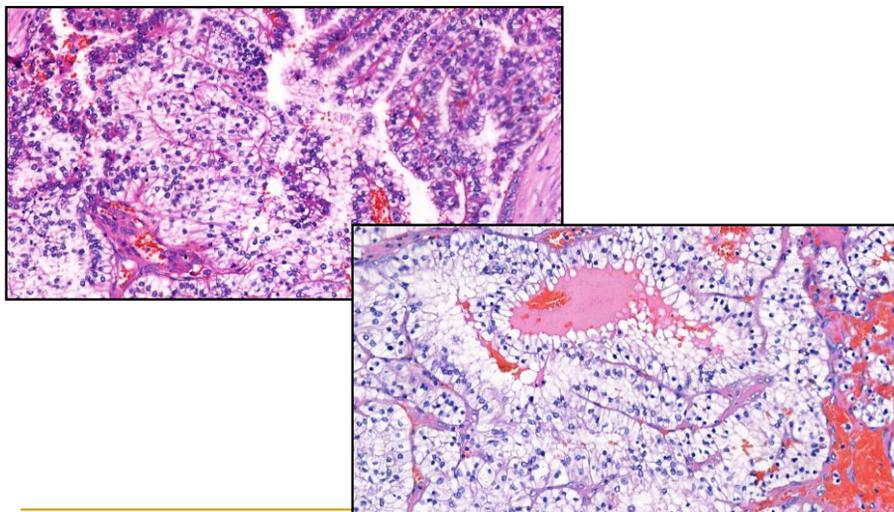
Экспрессия TFE-3



Это одна и та же опухоль?

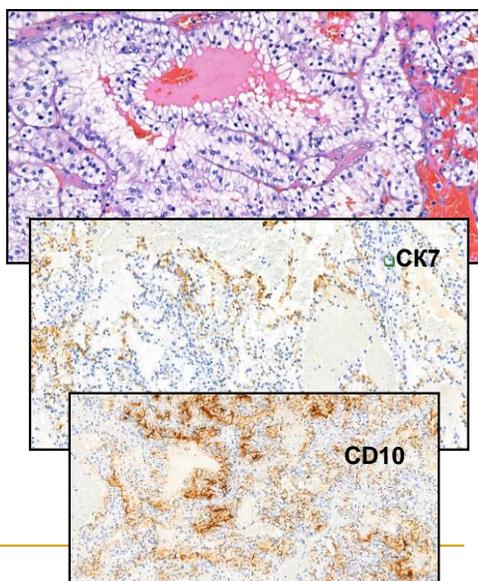


Это одна и та же опухоль?



Дифференциальный диагноз

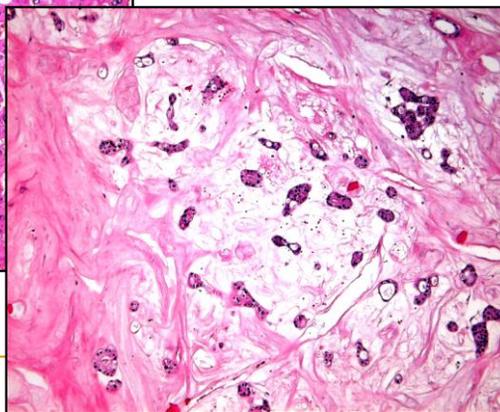
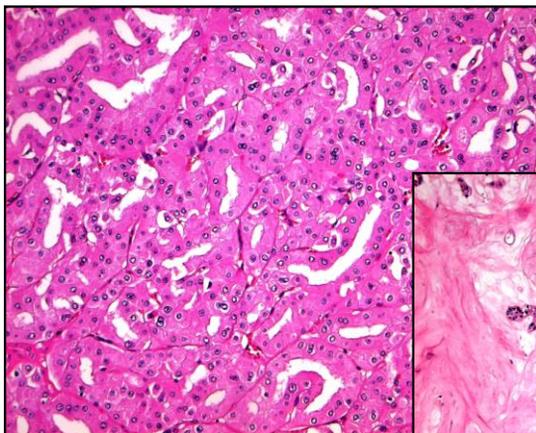
- Светлоклеточный почечно-клеточный рак
 - CK7- (в части случаев CK7+), CD10+, TFE-3-.



Иммуногистохимический профиль ПКР

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

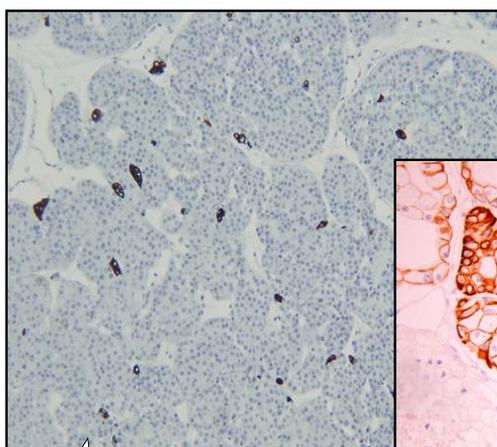
Хромофобный рак или онкоцитома?



Онкоцитома? Хромофобный рак? Дифференциальный диагноз

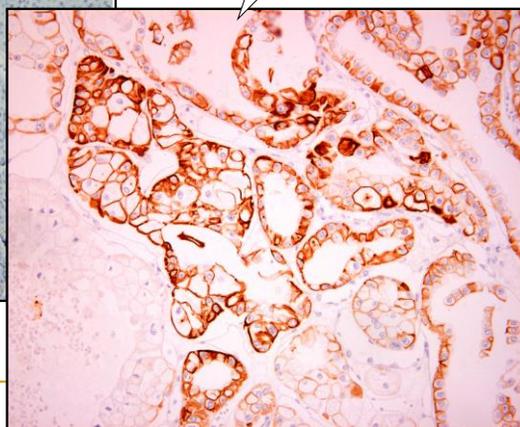
онкоцитома	хромофобный рак
Перинуклеарные гало отсутствуют	Перинуклеарные гало присутствуют
Ядра округлые	Внутриядерные борозды, инвагинаты
Коллоидное железо -	Коллоидное железо +
CK7-	CK7+
CD117 +	CD117 +++
Е-кадгерин +	Е-кадгерин +++
ЕМА цитоплазмат окр	ЕМА мембран окр
Виментин-	Виментин-
RCC-	RCC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

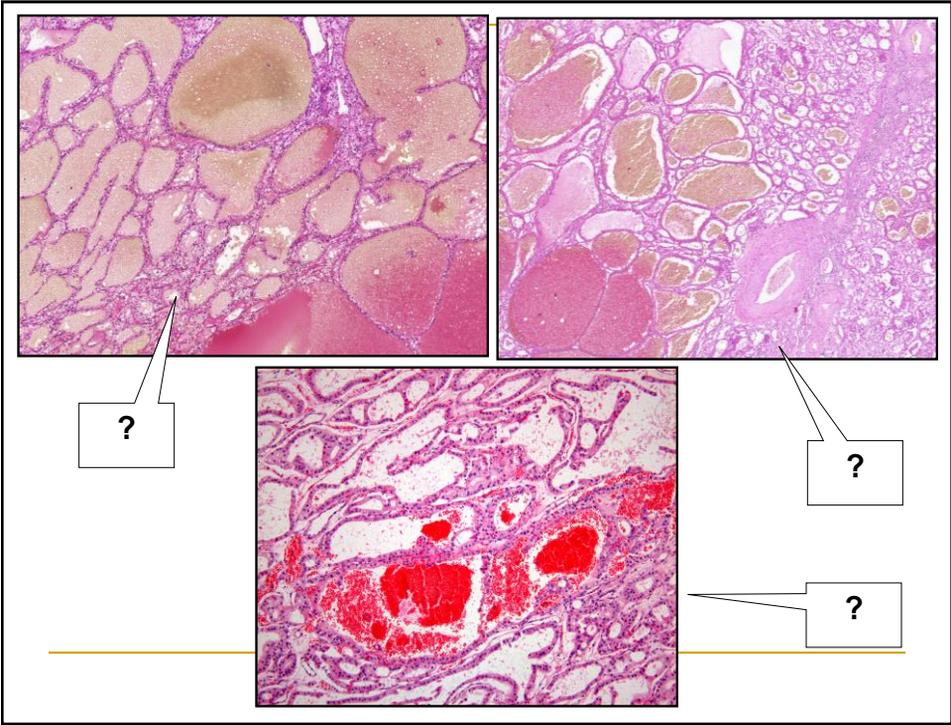
Экспрессия CK7

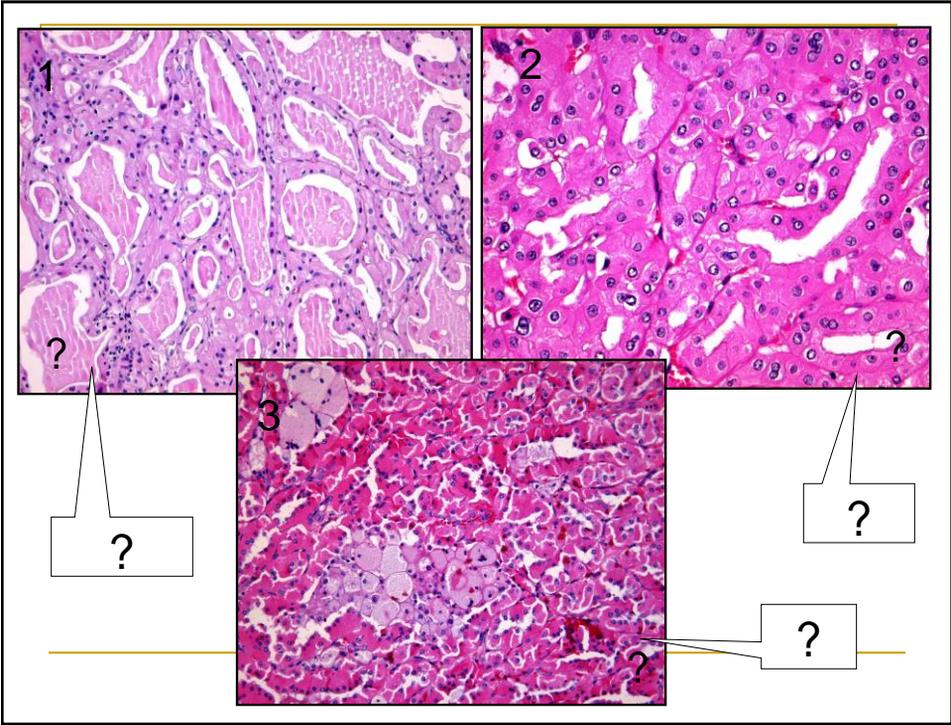
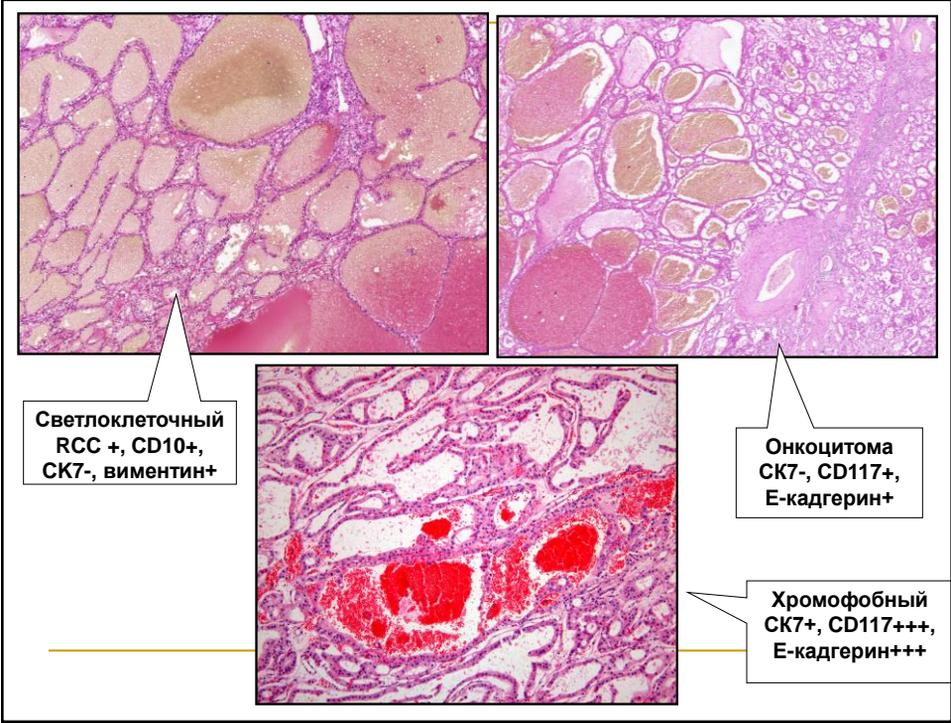


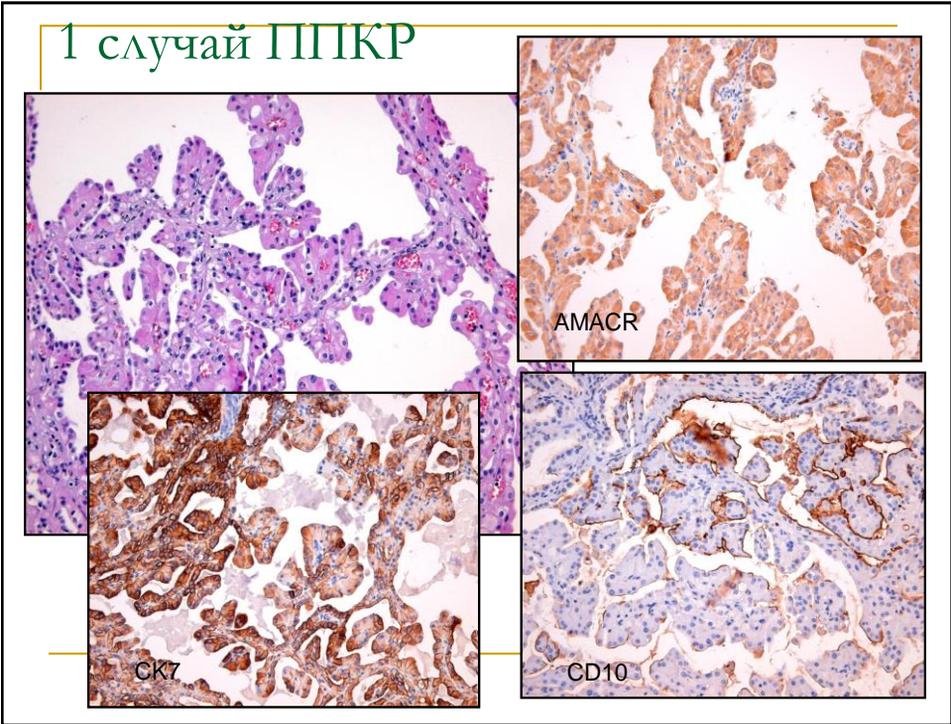
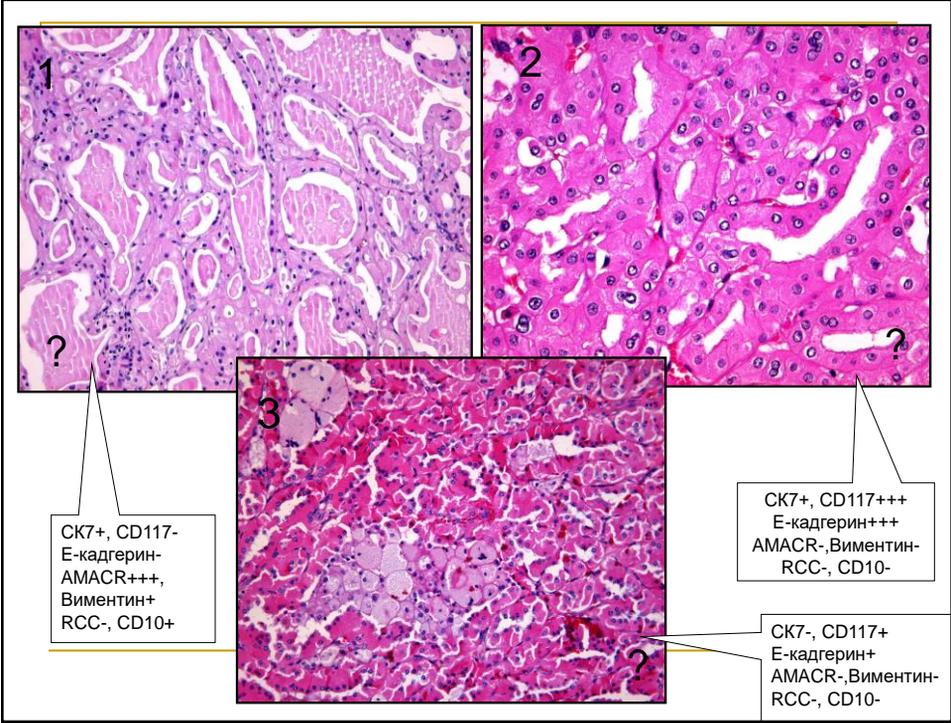
онкоцитома

Хромофобный рак

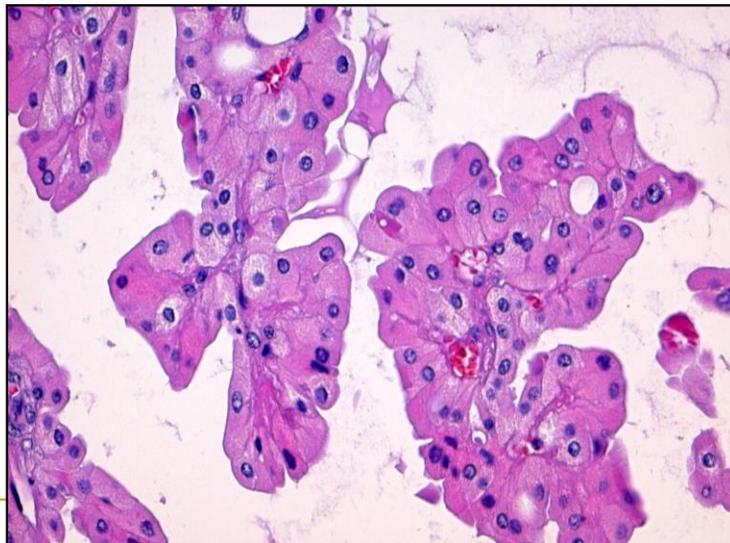




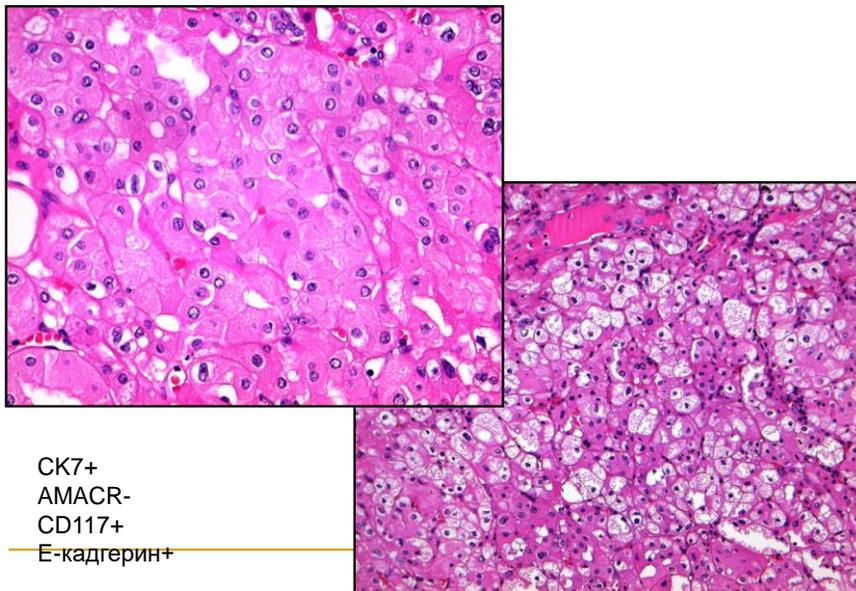




Онкоцитарный вариант папиллярного рака



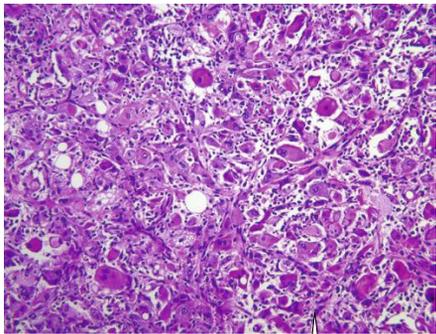
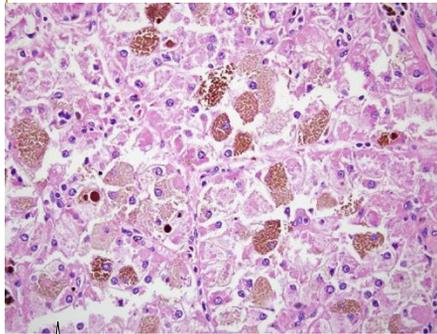
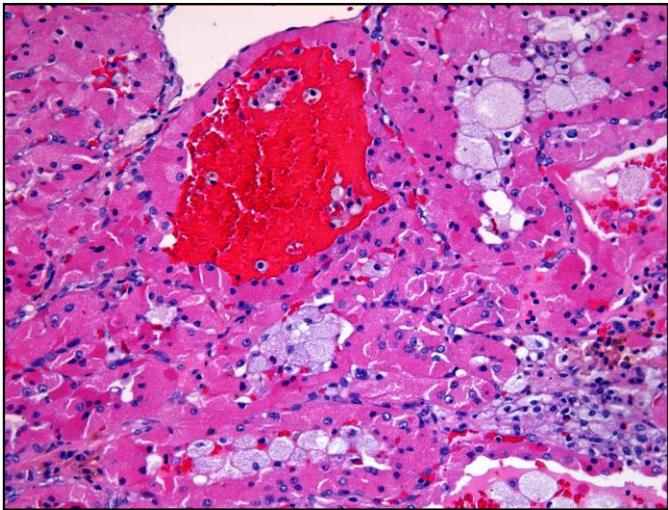
2 случай. Хромофобный рак



CK7+
AMACR-
CD117+
E-кадгерин+

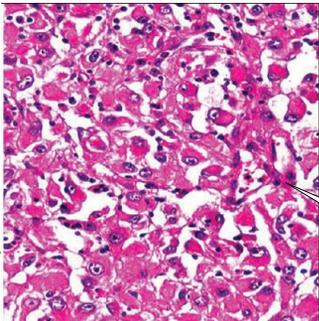
3 случай. Онкоцитомы

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

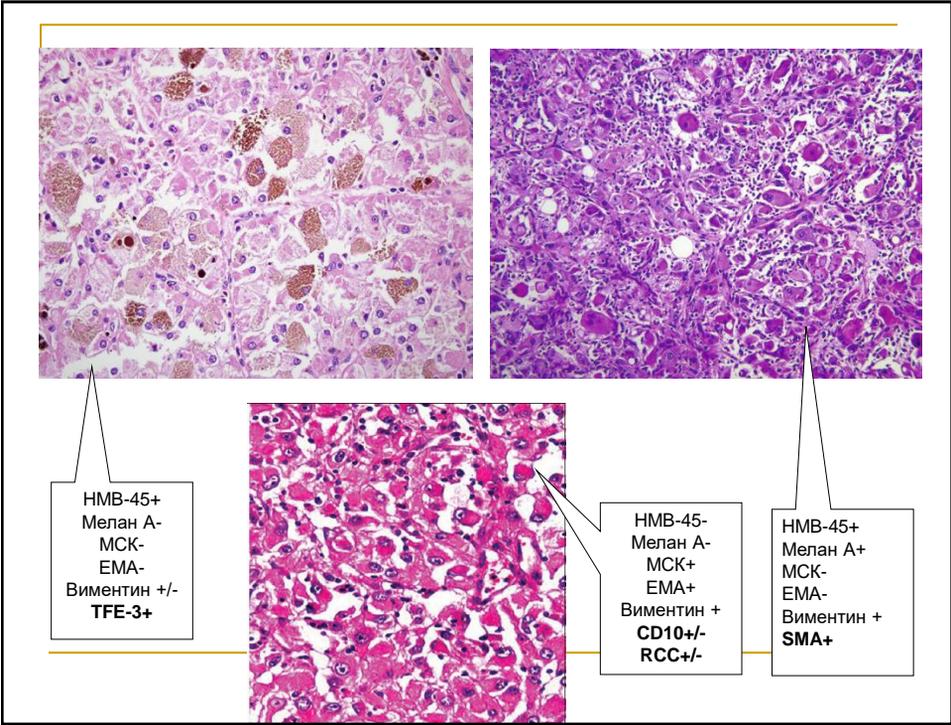
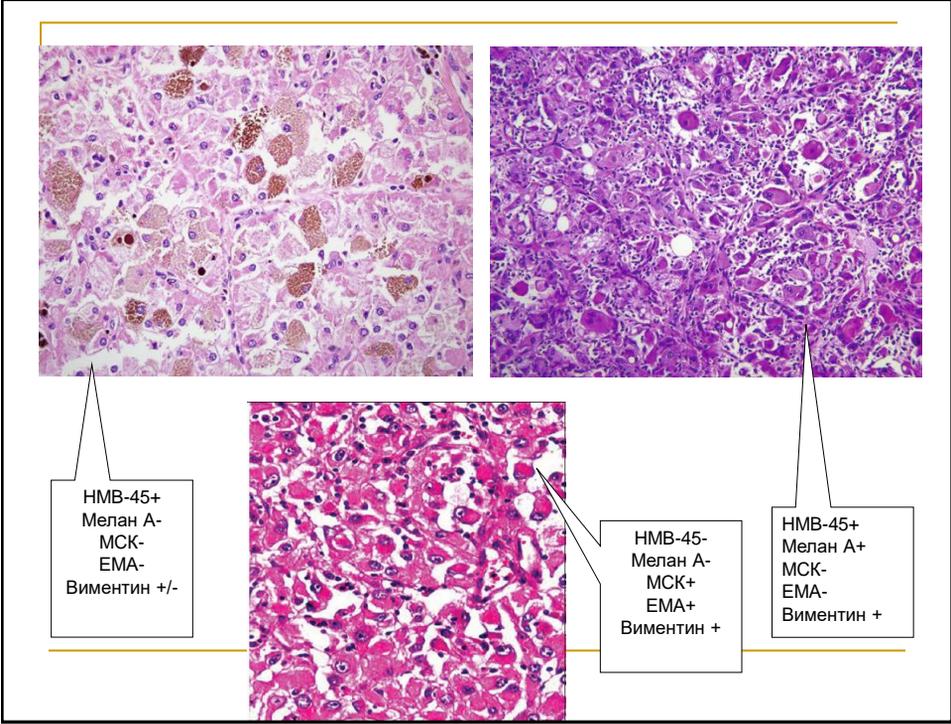


?

?



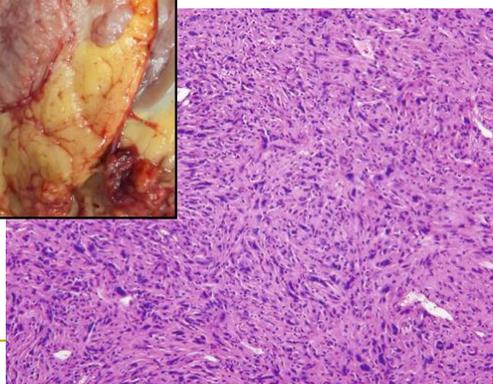
?



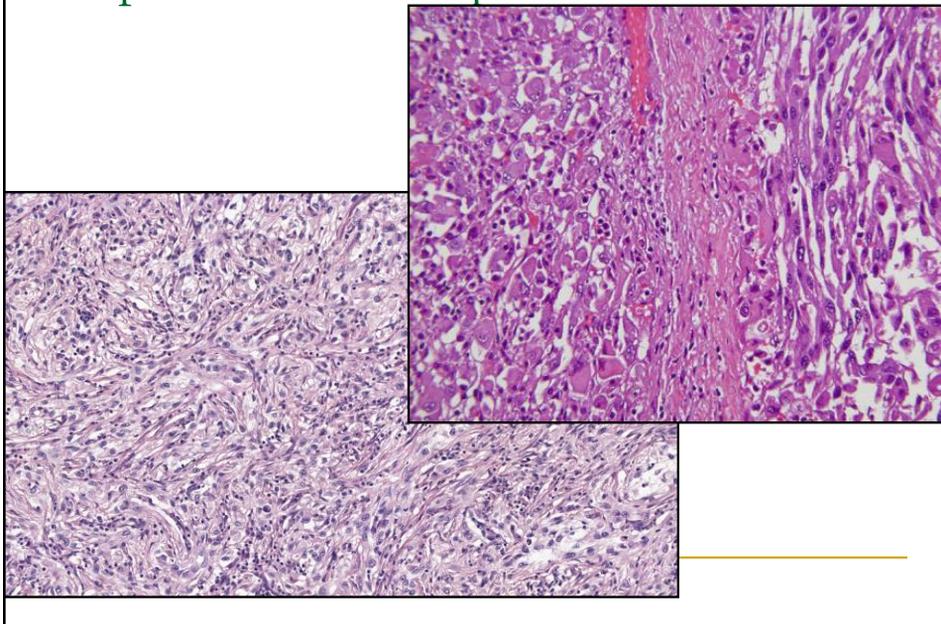
Саркоматоидный рак

- 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.

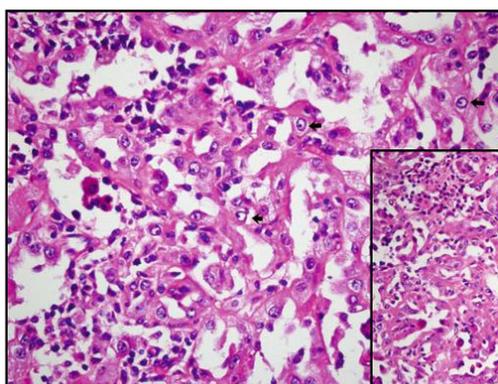
Саркоматоидный рак



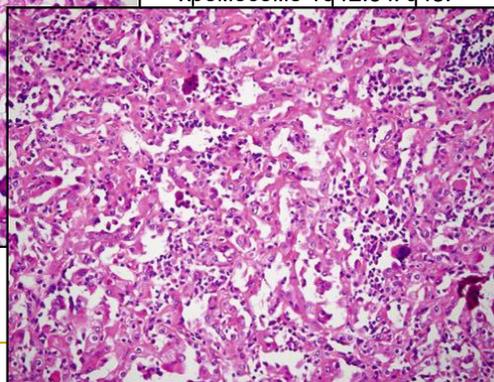
Саркоматоидный рак



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.**

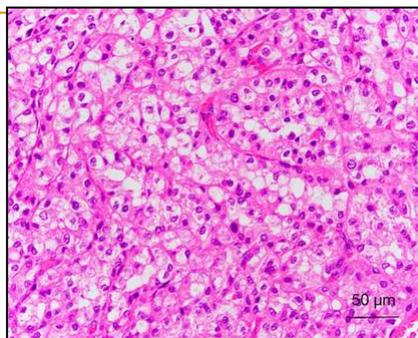
■ **Прогноз плохой.** RCC имеет тенденцию к ранней и широкой диссеминации. Метастазы могут быть даже при маленькой опухоли.

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-.

