

ОСМАНОВ

Юсиф Ислам оглы

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ
РЕДКИХ ФОРМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ
И УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЛОХАНКИ**

14.03.02 - патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва-2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Коган Евгения Алтаровна

Официальные оппоненты:

Рыбакова Маргарита Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, заведующая кафедрой

Орлинская Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, заведующая кафедрой

Смирнова Елена Александровна — доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение патологической анатомии опухоли с прозектурой отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, научный консультант

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится « 15 » марта 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1; на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Блинова Екатерина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В структуре онкологической заболеваемости почечно-клеточная карцинома (ПКК) составляет примерно 3 % всех эпителиальных новообразований во всех возрастных группах и 90 % опухолей почки у взрослых. Встречаемость ПКК возрастает на 2,5 % каждый год, а индивидуальный риск составляет 0,8–1,4 % в зависимости от пола и различных факторов риска [Анойко Е.А., 2013; Яковлева Ю.С., 2014]. В настоящее время принято выделять три основных гистологических варианта ПКК. Среди них наиболее часто встречается светлоклеточный почечно-клеточный вариант опухоли, составляющий около 70–80 % наблюдений. По частоте встречаемости (10–15 %) следующую позицию занимает папиллярная ПКК. Гораздо реже встречается (4–5 %) хромофобный тип опухоли. Помимо основных типов, менее 1 % случаев составляют редкие гистологические варианты ПКК [Зуков Р.А., 2013; Носов А.К., 2017]. Между тем на фоне появления современных критериев дифференциальной диагностики классификация ПКК продолжает расширяться. Так, в последние годы в литературе разными авторами обсуждаются новые, очень редкие гистологические варианты ПКК: гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, ПКК с лейомиоматозной стромой, фолликулярная карцинома почки, эозинофильная солидно-кистозная ПКК, папиллярная ПКК с онкоцитарной дифференцировкой, бифазная альвеолярная плоскоклеточная, уртинподобная и солидная ПКК, не соответствующие гистологическим критериям известных вариантов ПКК [Xia QY., 2013; Ulamec M., 2016; Trpkov K., 2019]. Следует подчеркнуть, что как дополнительные методы иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое и молекулярно-генетическое исследования играют важную роль в диагностике ПКК. Между тем, несмотря на детальное описание иммунофенотипических, электронно-микроскопических и молекулярных характеристик основных гистологических вариантов, ультраструктура, иммуногистохимический и молекулярный профили редких форм ПКК недостаточно изучены и требуют дальнейшего исследования [Дорошенко В.С., 2008; Маслякова Г.Н., 2016].

Уротелиальная карцинома (УК) чашечно-лоханочной системы составляет 5–10 % от всех случаев УК мочевыделительного тракта. Наиболее важной чертой УК является зависимость клинического течения, прогноза и лечебной тактики от наличия или отсутствия инвазивного компонента, и, следовательно, разделение УК лоханки на две группы: поверхностные и мышечно-инвазивные — имеет принципиальное значение. Гистологическая классификация уротелиальных опухолей мочевыделительной системы,

начиная с 1973 года, несколько раз менялась, особенно это коснулось рубрики неинвазивных уротелиальных новообразований папиллярного строения. В последней Международной гистологической классификации [ВОЗ, 2016] неинвазивные сосочковые переходноклеточные новообразования разделены на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом малигнизации (PUNLMP) и папиллярные карциномы с низкой и высокой степенями клеточной анаплазии [Андреева Ю.Ю., 2006; Ищенко К.Б., 2016]. Принято считать, что, в отличие от мышечно-инвазивных форм, поверхностные УК характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и требуют выполнения менее обширных хирургических вмешательств. Тем не менее, среди поверхностных и мышечно-инвазивных УК из этого правила бывают исключения, связанные с чрезвычайно вариабельным и часто непредсказуемым клиническим течением. Несмотря на низкий показатель заболеваемости по сравнению с мочевым пузырем, УК почечной лоханки отличается наиболее агрессивным клиническим течением и худшим прогнозом. В первую очередь это связано с клинико-морфологическими особенностями УК почечной лоханки, которые в отличие от рака мочевого пузыря изучены недостаточно [Башкатов С.В., 2009; Андреева Ю.Ю., 2011].

Таким образом, диагностика широкого спектра различных вариантов ПКК и УК почечной лоханки требует комплексного подхода с использованием современных методов морфологического исследования. В связи с этим важнейшей научно-практической задачей онкоурологии на сегодняшний день является разработка высокоэффективных диагностических алгоритмов с целью усовершенствования морфологической верификации, прогнозирования и выбора тактики лечения злокачественных эпителиальных опухолей почки.

В настоящее время в онкоурологии все большую актуальность приобретает изучение роли раковых стволовых клеток в канцерогенезе и разработка подходов к терапии карцином почки, основанных на использовании биомолекул, способных избирательно инактивировать потенциально раковые стволовые клетки [Имянитов Е.Н., 2014].

Цель исследования: изучение гистологических, иммунофенотипических, ультраструктурных, молекулярно-биологических особенностей редких форм ПКК и уротелиального рака лоханки и разработка более совершенных диагностических критериев для этих новообразований.

Задачи исследования:

1. Ретроспективно и проспективно на основании изучения биопсийного материала исследовать набор опухолей почки от больных, проходивших лечение в Урологической

клинике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и Урологическом центре Научного клинического центра (НКЦ) ОАО «РЖД» с 2010 по 2017 г.

2. Проанализировать особенности экспрессии классических и неспецифических иммуногистохимических маркеров в каждом гистологическом варианте ПКК; оценить их дифференциально-диагностическое значение.
3. Сравнить результаты иммуногистохимического исследования с результатами FISH-анализа и ультраструктурной интерпретации субстрата заболевания в гистологических вариантах ПКК.
4. Разработать и выделить наиболее информативные морфологические и молекулярные критерии для гистологических вариантов ПКК.
5. На основании результатов комплексного морфологического исследования определить гистогенез редких вариантов ПКК.
6. Оценить особенности экспрессии маркеров стволовых клеток в гистологических вариантах ПКК. Выявить ассоциации между экспрессией маркеров стволовости и клинико-морфологическими параметрами ПКК.
7. Сопоставить результаты гистологического исследования и иммунофенотипирования в УК почечной лоханки и мочевого пузыря.
8. Оценить роль иммуногистохимического исследования в определении молекулярных подтипов УК. Сравнить характер экспрессии молекулярно-биологических маркеров в молекулярных подтипах УК.
9. Оценить особенности экспрессии маркеров стволовых клеток в молекулярных подтипах УК и их ассоциации с клинико-морфологическими особенностями УК.

Научная новизна исследования. Впервые на большом гистологическом материале определены наиболее информативные и стабильно выявляемые иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярные критерии, позволяющие дифференцировать различные гистологические варианты ПКК, включая ее редкие варианты. Установлен гистогенез мультилокулярной кистозной опухоли с низким потенциалом малигнизации, светлоклеточного папиллярного, транслокационного, муцинозного тубулярного и веретенноклеточного, тубулокистозного вариантов ПКК, медуллярной карциномы и ПКК, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью почки. Определены и изучены гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, эозинофильная солидно-кистозная ПКК и фолликулярная карцинома почки, не входящие в последнюю Международную гистологическую классификацию опухолей почки [2016]. В результате комплексного морфологического исследования определены и изучены новые варианты классической

папиллярной ПКК: уртинподобная, онкоцитарная, солидная и бифазная альвеолярная плоскоклеточная карциномы. Детально изучены гистологические особенности и иммунопрофиль редких гистологических форм уротелиального рака почечной лоханки: УК с плазмцитомной и перстневидной дифференцировкой, железистой метаплазией, тубулярным компонентом и канцеризацией канальцев, а также лимфоэпителиомоподобной, липоидной, микропапиллярной, светлоклеточной, низкодифференцированной, саркоматомной, микролюминальной и инвертированной УК.

Впервые на основании классификации, приведенной в «Атласе ракового генома (TCGA)», установлены молекулярные профили гистологических вариантов поверхностных и мышечно-инвазивных УК.

Получены принципиально новые сведения о связи экспрессии маркеров стволовости — ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD82, CD105, CD133, SOX-2, OCT4 и NANOG — с клинко-морфологическими параметрами ПКК и уротелиального рака, что, в свою очередь, позволяет использовать эти результаты для прогнозирования, оценки риска и лечения карцином почки.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Обнаруженные данные существенно расширяют наши представления о молекулярном патогенезе ПКК и уротелиального рака почечной лоханки. В исследовании показаны характерные иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярно-биологические признаки каждого гистологического варианта ПКК и уротелиального рака почечной лоханки, что, в свою очередь, отражает особенности сигнальных путей VHL-HIF1 α , PTEN/PI3K/AKT/mTOR и RTK/RAS/MAPK, лежащих в основе их канцерогенеза.

Разработан комплекс диагностических критериев для гистологических вариантов ПКК и уротелиального рака лоханки почки в результате выявленных иммунофенотипических, ультраструктурных и молекулярных особенностей опухолевых клеток. Установлены наиболее информативные диагностические признаки, позволяющие дифференцировать редкие варианты ПКК и дивергентные формы мышечно-инвазивного уротелиального рака лоханки почки. Полученные результаты способствуют улучшению диагностики, качества прогнозирования, выбора тактики лечения карцином почки и являются оригинальными в мировых и отечественных исследованиях.

Личный вклад автора. Автор лично научно обосновал изучение редких форм ПКК и уротелиального рака лоханки. Он сформулировал методическую основу работы; осуществил сбор научного материала, провел статистический анализ результатов исследования, разработал более совершенные диагностические критерии для

гистологических вариантов ПКК и уротелиального рака лоханки, написал рукопись диссертации и автореферата, непосредственно участвовал в подготовке статей. Личное участие автора выразалось в выполнении гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и молекулярно-генетического этапов исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Атипичную кисту почки следует рассматривать в качестве облигатного предракового заболевания.
2. Светлоклеточная ПКК синцитиального типа является отдельным гистологическим субвариантом. Светлоклеточная ПКК с лейомиоматозной стромой представляет собой гетерогенную группу заболеваний.
3. Онкоцитарная, уртинподобная, солидная и бифазная альвеолярная плоскоклеточная папиллярные карциномы являются самостоятельными вариантами классической папиллярной ПКК. ПКК, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью почки, фумаратгидратаза-дефицитная и неклассифицируемая ПКК в ряде случаев приобретают нехарактерную гистологическую картину.
4. Онкоцитарную/хромофобную гибридную опухоль, эозинофильную солидно-кистозную ПКК и фолликулярную карциному почки следует рассматривать в качестве новых нозологических единиц.
5. Высокая частота положительной реакции на Vimentin, AE1/AE3, CK8/18, CA9, p53 и Bcl-2 в опухолевых клетках саркоматоидной карциномы почки свидетельствует о важной роли вышеуказанных белков в патогенезе этой опухоли.
6. Мультилокулярная кистозная опухоль с низким потенциалом малигнизации, ПКК, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью почки, муцинозная тубулярная и веретенноклеточная ПКК, медулярная карцинома почки, тубулокистозная ПКК, карцинома из собирательных трубочек и транслокационная ПКК имеют ряд ультраструктурных и/или молекулярных особенностей.
7. Получены корреляционные связи между уровнями экспрессии маркеров стволовости и морфологическими параметрами ПКК: гистологическим вариантом, размером опухоли, ее стадией и степенью ядерной градации.
8. Иммунофенотип УК зависит от наличия или отсутствия инвазивного компонента. Среди мышечно-инвазивных УК по частоте встречаемости люминальный фенотип преобладает над остальными. Получены корреляционные связи между уровнями

экспрессии маркеров стволовых клеток и морфологическими параметрами УК: стадией опухоли и степенью клеточной анаплазии.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику. Важнейшие положения диссертационной работы используются в научной работе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), внедрены в диагностический и исследовательский процессы в центральном патологоанатомическом отделении Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и в отделении патологической анатомии с цитологической лабораторией ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина»

Апробация полученных результатов. Диссертация обсуждена и апробирована на научной конференции кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» 02 сентября 2020 года (протокол №2). Диссертация рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствует формуле специальности 14.03.02 — патологическая анатомия. Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2 и 3 паспорта специальности.

Публикации. По результатам исследования опубликовано 21 печатная работа, в том числе 14 статей рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (из них 5 в международной базе данных Scopus).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 464 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов с их обсуждением, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 103 таблицами и 211 рисунками. Библиографический указатель содержит 469 источников литературы, 44 из которых — отечественных и 425 — иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Клинические данные. Для решения поставленных задач было проведено исследование операционного материала от 803 больных, проходивших хирургическое лечение по поводу опухоли почки и мочевого пузыря. Из них у 607 пациентов (337 мужчин и 270 женщин) в возрасте от 17 до 79 лет (средний возраст 58,6 года) опухоль

локализовалась в паренхиме почки. Объектом исследования опухолей почечной лоханки послужил операционный материал от 99 больных (62 мужчины и 37 женщин) в возрасте от 51 года до 89 лет (средний возраст 66,9 года). В качестве группы сравнения изучили биоптаты 97 пациентов (65 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 33 до 84 лет (средний возраст 65,4 года) с уротелиальным раком мочевого пузыря.

Гистологическое исследование. Степень злокачественности ПКК (G) оценивали по четырехуровневой системе градации согласно классификации ВОЗ/Международной ассоциации урологических патологов (ISUP) 2016 года. Для оценки степени ядерной градации хромофобного рака использовали трехуровневую систему по Paner G [2010]. В саркоматоидных ПКК количество саркоматоидных клеток выражали в процентах по отношению к общему числу подсчитанных опухолевых клеток. В зависимости от процента саркоматоидных клеток образцы были разделены на четыре группы: опухоли с саркоматоидным компонентом от 1 до 20 %; от 21 до 50 %; от 51 до 99 %; и 100 % по Shuch B с изменениями [2009]. Степень клеточной анаплазии (G) в УК оценивали по шкале от 1 до 4 по Cheng L [2012]. Стадии ПКК (pT1–T4) и уровень инвазии УК (pTa–T4) определяли согласно протоколу 8-го издания TNM-классификации опухолей мочевыделительной системы.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ). ИГХ-исследование проводилось ручным методом на парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм. Для монтирования парафиновых срезов использовали готовые предметные стекла с адгезивным покрытием (Polyisin Slides; Германия). Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. В качестве системы детекции применяли систему EnVision (DAKO Cytomation, Дания) с DAB-хромогеном. Для каждого маркера учитывали топику положительной экспрессии в опухолевой клетке: ядерную, цитоплазматическую или мембранную.

Метод полукачественной оценки экспрессии маркеров в гистологических вариантах ПКК. Для оценки ИГХ-реакции подсчитывали количество антиген-положительных клеток в 10 полях зрения микроскопа ($\times 400$), затем определяли выраженность реакции по формуле: число антиген-положительных клеток в 10 полях зрения микроскопа $\times 100$ /общее количество клеток. ИГХ-реакцию оценивали по Rajcani J с изменениями [2013] как отрицательную — 0 (менее 0,1 % окрашенных клеток), слабоположительную — 1 (10 % окрашенных клеток и менее), умеренно положительную — 2 (11–49 % окрашенных клеток), сильноположительную — 3 (50–89 % окрашенных клеток) и выраженно

положительную — 4 (90 % окрашенных клеток и более). Список использованных антител для определения гистологических вариантов ПМК приводится в табл. 1.

Таблица 1. Панель использованных антител для верификации гистологических вариантов почечно-клеточной карциномы

Антитела	Клон	Производитель	Разведение	Источник
CK 5/6	D5/16B4	Dako	RTU	Мышь
CK 7	RN7.	Novocastra	RTU	”
CK 8/18	5D3	Novocastra	RTU	”
CK19	B170	Novocastra	RTU	”
CK20	Ks20.8	Novocastra	RTU	”
HMWCK	34βE12	Novocastra	RTU	”
EMA	E29	Cell Marque	RTU	”
Vimentin	V9	Novocastra	RTU	”
CD10	56C6	Novocastra	RTU	”
CD34	QBEND/10	Novocastra	RTU	”
CD57	NK-1	Novocastra	RTU	”
CD117	T595	Novocastra	RTU	”
P53	BP53-12	Novocastra	RTU	”
P63	7JUL	Novocastra	RTU	”
E-Cadherin	36B5	Novocastra	RTU	”
MUC-1	MRQ-17	Cell Marque	RTU	”
Cyclin D1	P2D11F11	Novocastra	1:50	”
EABA	ab64212	Abcam	1:200	”
Caveolin-1	ab18199	Abcam	1:200	Кролик
Parvalbumin	2E11	Cell Marque	RTU	Мышь
EpCAM	VU1D9	Novocastra	1:200	”
KSC	MRQ33	Cell Marque	1:50	”
PAX2	EP235	Cell Marque	RTU	Кролик
PAX8	EP298	Cell Marque	RTU	”
DOG1	K9	Novocastra	RTU	Мышь
CAM5.2	CAM5.2	Novocastra	1:50	”
S100A1	EO184	Cell Marque	1:100	Кролик
MiTF	D5	Dako	1:50	Мышь
SMA	sm-1α	Novocastra	RTU	”
MelanA	A103	Novocastra	RTU	”
HMB-45	II-1	Dako	RTU	”
CathK	3F9	Cell Marque	1:100	”
ULEX	UEA1	Abcam	1:500	”
TTF-1	SPT24	Novocastra	RTU	”
TG	1D4	Novocastra	RTU	”
GST-α	GST.B6	Novocastra	1:100	”
RCC	SPM314	Dako	RTU	”
GATA-3	L50-823	Cell Marque	RTU	”
MIA	ab58973	Abcam	1:200	Кролик
AMACR	13H4	Dako	RTU	Мышь
AE1/AE3	AE1+AE3	Novocastra	RTU	”
CAIX	M75	Dako	1:200	”
GLUT-1	GLUT-1/2476	Novocastra	1:200	”
FH	8F12BB5	Abcam	1:200	”
2SC	crb2005017e	Discovery	1:500	Кролик
TFEB	3E1-G6	Novocastra	1:100	”
SDHB	EP288	Novocastra	1:100	”
SDHA	2E3GC12FB2AE2	Novocastra	1:100	Мышь
NapsinA	IP64	Novocastra	1:200	”
NSE	22C9	Novocastra	RTU	”
TFE3	MRQ-37	Cell Marque	RTU	Кролик
INI-1	MRQ-27	Cell Marque	RTU	Мышь

Метод полукачественной оценки экспрессии маркеров в саркоматоидной ПКК. Для оценки экспрессии каждого антигена в карциноматозном и саркоматоидном компонентах были выделены четыре паттерна: позитивная экспрессия маркера в карциноматозном и саркоматоидном компонентах (K+/C+); позитивная экспрессия маркера в карциноматозных клетках и негативная экспрессия в саркоматоидных клетках (K+/C-); негативная экспрессия маркера в карциноматозных клетках и позитивная экспрессия в клетках саркоматоидного компонента (K-/C+); и негативная экспрессия маркера в клетках обоих компонентов (K-/C-) по Yu W с изменениями [2017]. Выраженность ИГХ-реакции в обоих компонентах оценивали по Rajcani J с изменениями [2013]. Для сравнения экспрессии каждого маркера в карциноматозной и саркоматоидных компонентах использовали критерий хи-квадрат (χ^2) или точный тест Фишера. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Список использованных антител в саркоматоидных ПКК представлен в **табл. 2**.

Метод полукачественной оценки экспрессии маркеров в гистологических вариантах и в молекулярных подтипах УК. Выраженность ИГХ-реакции оценивали по Rajcani J с изменениями [2013]. Для определения молекулярного подтипа УК учитывали гистологическое строение и иммунопрофиль каждой опухоли согласно последней классификации TCGA, США [2017] (**табл. 3 и 4**).

Метод полукачественной оценки экспрессии маркеров стволовых клеток в ПКК и УК. Выраженность экспрессии маркеров оценивали как 0 баллов при тотальном отсутствии экспрессии; 1 балл — положительная экспрессия от 0,1 до 25 % клеток опухоли; 2 балла — положительная экспрессия от 25 до 50 % клеток опухоли; 3 балла — положительная экспрессия от 50 до 75 % клеток опухоли; 4 балла — положительная экспрессия более 75 % клеток опухоли. При наличии от 0 до 2 баллов ИГХ-реакцию считали отрицательной или слабой, а выше 2 баллов сильной или выраженной по Zeng Z с изменениями [2012]. Плотность микроваскулярной сети (ПМВС) в ПКК оценивали на 10 «горячих точках» (в местах максимального числа положительно окрашенных сосудов в опухолевой ткани) препарата при реакции на CD105 при увеличении 200. При средних значениях менее 50 окрашенных сосудов ПМВС оценивали как слабую, от 50 до 110 окрашенных сосудов как умеренную, а более 110 — как сильную по Veselaj F [2014]. ПМВС в УК оценивали на 3–5 «горячих точках» опухолевой ткани при ИГХ-реакции на CD31, CD34 и CD105 при увеличении 200 по Miyata Y [2013] (**табл. 5**). Для выявления различий между сравниваемыми группами использовали непараметрический критерий согласия Пирсона (χ^2). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Панель использованных антител для диагностики саркоматоидной почечно-клеточной карциномы

Антитела	Клон	Производитель	Разведение	Источник
CK 7	RN7.	Novocastra	RTU	Мышь
CK 8/18	5D3	Novocastra	RTU	”
AE1/AE3	AE1+AE3	Novocastra	RTU	”
HMWCK	34βE12	Novocastra	RTU	”
EpCAM	VU1D9	Novocastra	1:100	”
EMA	E29	Cell Marque	RTU	”
CA9	M75	Dako	1:200	”
AMACR	13H4	Dako	RTU	”
PAX8	EP298	Cell Marque	RTU	Кролик
ULEX1	UEA1	Abcam	1:500	Мышь
Vimentin	V9	Novocastra	RTU	”
CD10	56C6	Novocastra	RTU	”
CD34	QBEND/10	Novocastra	RTU	”
CD99	12E7	Novocastra	RTU	”
CD117	T595	Novocastra	RTU	”
P53	BP53-12	Novocastra	RTU	”
Bcl2	BCL-2/100/D5	Novocastra	RTU	”
SMA	sm-1α	Novocastra	RTU	”
S100	S1/61/69	Novocastra	RTU	”
H-Cald.	CALD1/820	Novocastra	RTU	”
Desmin	D33	Novocastra	RTU	”
Calponin	26A11	Novocastra	RTU	”
STAT-6	YE361	Abcam	1:50	Кролик
TLE-1	Ab183742	Abcam	1:250	”

Таблица 3. Панель использованных антител для верификации гистологических вариантов уротелиальной карциномы

Антитела	Клон	Производитель	Разведение	Источник
CK 5/6	D5/16 B4	Dako	RTU	Мышь
CK 7	RN7	Novocastra	RTU	”
CK 14	LL002	Novocastra	1:40	”
CK 20	Ks20.8	Novocastra	RTU	”
HMWCK	34βE12	Novocastra	RTU	”
EMA	GP1.4	Novocastra	RTU	”
CEA	II-7	Novocastra	RTU	”
Uroplakin III	AU-1	Cell Marque	RTU	”
Vimentin	V9	Novocastra	RTU	”
GATA 3	L50-823	Cell Marque	RTU	”
CD10	56C6	Novocastra	RTU	”
CD44	MRQ-13	Cell Marque	RTU	”
CD117	T595	Novocastra	RTU	”
CD138	MI15	Dako	RTU	”
p63	7JUL	Novocastra	RTU	”
E-Cadherin	36B5	Novocastra	RTU	”
CDX2	DAK-CDX2	Dako	RTU	”
MUC 1	MRQ-17	Cell Marque	RTU	”
MUC 2	MRQ-18	Cell Marque	RTU	”
MUC 5AC	MRQ-19	Cell Marque	RTU	”

Таблица 4. Панель использованных антител для определения молекулярных подтипов уротелиальной карциномы

Антитела	Клон	Производитель	Разведение	Источник
CK 5/6	D5/16 B4	Dako	RTU	Мышь
CK 14	LL002	Novocastra	1:40	”
CK 17	Ks 17.E3	Dako	RTU	”
CK 18	DC10	Novocastra	RTU	”
CK 20	Ks20.8	Novocastra	RTU	”
CD 44	MRQ-13	Cell Marque	RTU	”
GATA 3	L50-823	Cell Marque	RTU	”
FOXA1	3A8	Novocastra	1:100	”
Uroplakin II	BC21	Novocastra	RTU	”
Uroplakin III	AU-1	Cell Marque	RTU	”
SNX31	PA5-55037	Novocastra	1:100	Кролик
Cyclin D1	P2D11F11	Novocastra	1:50	Мышь
Cyclin E1	HE12	Novocastra	1:50	”
Cyclin A	6E6	Novocastra	1:200	”
Cyclin B	D-1	Novocastra	1:50	”
p16	G175-405	Novocastra	RTU	”
Rb1	1F8	Dako	RTU	”
E-Cadherin	36B5	Novocastra	RTU	”
P-Cadherin	56C1	Novocastra	RTU	”
Vimentin	V9	Novocastra	RTU	”
ZEB2	E-11	Novocastra	RTU	”
TUBB2B	7B9	Novocastra	RTU	”
CHG	5H7	Novocastra	RTU	”

Таблица 5. Панель ИГХ-маркеров стволовых клеток

Антитела	Клон	Производитель	Разведение	Источник
ALDH1A1	EP1933Y	Abcam	RTU	Мышь
CD24	SN3b	Invitrogen	1:50	”
CD31	1A10	Novocastra	RTU	”
CD34	QBEND/10	Novocastra	RTU	”
CD82	ab66400	Abcam	1:80	”
CD105	SN6h	Invitrogen	1:100	”
CD133	ab19898	Abcam	1:200	Кролик
CXCR4	ab1670	Abcam	1:150	Мышь
NANOG	ab80892	Abcam	1:400	Кролик
OCT4	ab18976	Abcam	1:100	”
SOX2	ab97959	Abcam	1:1000	”

Ультроструктурное исследование. Для электронно-микроскопического исследования (ЭМИ) был использован архивный материал из Лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии при Централизованном патолого-анатомическом отделении Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, обработанный стандартным способом. Кусочки ткани опухолей почки фиксировали в 2,5 % глутаральдегиде на 0,1-М фосфатном буфере (pH 7,4) при температуре +4 °C в течение 10–12 часов, затем постфиксировали в 1 % растворе четырехокси осмия (OsO₄) в течение

1,5 часа при комнатной температуре. Дегидратацию материала и заливку образцов ткани проводили в ЭПОН-812 по общепринятой методике. Полутонкие срезы толщиной 1–2 м готовили на ультрамикротоме LKB-3 (Швеция), окрашивали толуидиновым синим, контрастировали ацетатом уранила и цитратом свинца, а затем исследовали в электронном микроскопе Philips TECNAI 12 BioTwinD-265 (Нидерланды).

Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Для проведения реакций флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH-реакции) использовались центромерные пробы CEP1 (D1Z5), CEP2 (D2Z1), CEP4, CEP9, CEP11 (D11Z1), CEP17 (D17Z1), CEP18 (D18Z1), CEP20 (D20Z1), конъюгированные с оранжевой флюоресцентной меткой (Spectrum Orange), и центромерные пробы CEP6 (D6Z1), CEP7 (D7Z1), CEP8 (D8Z2), CEP10, CEP12 (D12Z3), CEP15 (D15Z1), CEP16 (D16Z3), конъюгированные с зеленой флюоресцентной меткой (Spectrum Green) производства Abbott Vysis (США); локуспецифическая проба LSI 13/21 гибридизируется к хромосоме 13q14 (Spectrum Green) и 21q22.13-q22.2 (Spectrum Orange); теломерная проба TelVysion D14S1420 гибридизируется к хромосоме 14q (Spectrum Orange) фирмы Abbott Vysis; локуспецифическая LSI N25 /LSI ARSA — к хромосомам 22q11.2 (Spectrum Orange) и 22q13.3 (Spectrum Green) фирмы Abbott Vysis; двухцветная проба VHL/CEP3 гибридизируется к хромосоме 3 в областях центромеры (D3Z1, красная флюоресценция) и 3p25 (зеленая флюоресценция) фирмы Zytovision, ФРГ; пробы TFE3 Break Apart (Cytocell, Великобритания) и TFEB Break Apart (Empire Genomics, США). После депарафинирования стекла с гистологическими срезами высушивались на воздухе, после чего инкубировались в течение 10 минут в прогретом до 80 °С буфере для предварительной обработки (Vysis Pretreatment Solution). Затем после промывки дистиллированной водой стекла со срезами инкубировались в рабочем растворе протеазы при 37 °С в течение 15 минут. Далее срезы промывались в дистиллированной воде, высушивались на воздухе и дегидратировались в спиртах восходящей концентрации. Гибридизация проводилась в гибридайсере Abbott ThermoBrite: денатурация 5 минут при температуре 73 °С с последующей гибридизацией в течение 20 часов при температуре 37 °С. На второй день после завершения гибридизации препараты после снятия покровных стекол инкубировались в послегибридизационном промывочном буфере, высушивались и накрывались покровными стеклами. Для определения делеции VHL считали число сигналов на 100–150 опухолевых клеток при 1000-кратном увеличении с помощью флуоресцентного микроскопа (Zeiss AxioPlan, Германия) и вычисляли соотношение числа сигналов ген/центромера (3p25/CEP3). Критерием делеции считали

коэффициент $\leq 0,7$ по Wang L [2014]. Для оценки сигналов остальных проб вычисляли в процентах количество сигналов каждой пробы на 100–150 клеток в нормальной почечной паренхиме и опухолевой ткани каждого образца при увеличении 1000, после чего вычисляли в процентах среднее значение и среднеквадратическое отклонение (δ) каждого типа сигнала в нормальной почечной паренхиме. Пороговое значение каждого типа сигнала соответствовало сумме среднего значения и трехкратного среднеквадратического отклонения по Cossu-Rocca P [2006]. FISH-гибридизация гена TFE3 у лиц женского пола оценивалась как положительная при формировании 1 красного, 1 зеленого и 1 слитного сигналов, а у лиц мужского пола — при визуализации 1 красного и 1 зеленого сигналов на 100 опухолевых клеток при увеличении 1000 не менее чем в 10 % ядер по Ye H [2019]. FISH-гибридизация гена TFEB оценивалась положительной при формировании 1 красного, 1 зеленого и 1 слитного сигналов на 200 опухолевых клеток при увеличении 1000 не менее чем в 10 % ядер опухолевых клеток по Yin X [2016].

Статическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом гистологического строения все 607 (100 %) опухолей паренхимы почки были разделены на три большие группы: опухоли почки со светлой цитоплазмой — 264 (43,49 %) случая, опухоли почки с эозинофильной цитоплазмой — 294 (48,43 %) случая и саркоматоидные опухоли почки — 49 (8,07 %) образцов.

Из 498 (100 %) ПКК в 225 (45,18 %) случаях опухоль преимущественно состояла из клеток со светлой цитоплазмой, в 229 (45,98 %) наблюдениях новообразования составили группу ПКК с эозинофильной цитоплазмой, а в 44 (8,84 %) образцах опухоль имела саркоматоидную трансформацию.

ПКК со светлой цитоплазмой в свою очередь были представлены в четырех подгруппах: кистозные ПКК с низкой ядерной градацией; ПКК солидного и/или тубулопапиллярного строения с низкой ядерной градацией; ПКК с высокой ядерной градацией; и полифазные ПКК.

В подгруппу кистозных ПКК с низкой ядерной градацией вошли 33 (6,63 %) СПКК макрокистозного строения с регрессией и 1 (0,20 %) СППКК кистозного строения. Дифференциальная диагностика ПКК этой подгруппы проводилась с МКОПНПМ, кистозной нефромой и АКП. Во всех СПКК макрокистозного строения с признаками регрессии обнаружена положительная реакция на CK8/18, CD10, GST-α, PAX8 и полная мембранная экспрессия CA9 в сильно и выраженно позитивном диапазоне (табл. 6).

В отличие от кистозных ПКК во всех 21 МКОПНПМ выявлена коэкспрессия CK7, CK8/18, AE1/AE3, CAM5.2, HMWCK, EMA, PAX8 и полная мембранная экспрессия CA9 с преобладанием реакции в сильно и выраженно позитивном диапазоне (табл.7). Результаты сравнительного анализа показали, что электронно-микроскопические признаки МКОПНПМ соответствуют ультрафенотипу высокодифференцированной СПКК. При FISH-исследовании большинство МКОПНПМ демонстрировали аналогичное со СПКК молекулярно-генетическое изменение в виде делеции участка 3p25.

Таблица 6. ИГХ-профиль кистозной светлоклеточной почечно-клеточной карциномы с признаками регрессии

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
3–4		0–4	
CA9	PAX8	PAX2	CK19
GST-α		RCCm	EMA
CD10		AE1/AE3	Vimentin
CK8/18		CAM5.2	

Все 5 кистозных нефром демонстрировали выраженно позитивную реакцию на HMWCK, CK7, AE1/AE3, CAM5.2, CK8/18, CK19, PAX2, PAX8 и AMACR с варибельной экспрессией CD10 и EMA. Во всех наблюдениях клетки мезенхимального матрикса опухоли положительно реагировали на ER или PR (табл. 8).

Во всех 5 АКП обнаружена сильно и выраженно позитивная экспрессия CK7, AE1/AE3, CAM5.2, PAX2 и PAX8. В то же время в 2 АКП была выявлена выраженно позитивная мембранная экспрессия CA9, а в 1 случае из них коэкспрессия HMWCK, CD10 и EMA. В обоих случаях кисты были выстланы кубическими клетками со светлой цитоплазмой. В 2 АКП обнаружена сильно и выраженно позитивная реакция на AMACR,

а в 1 случае GST- α . В обоих наблюдениях кисты были выстланы оксифильными клетками с формированием внутрикистозных микропапиллярных структур. Matoso A с соавт. [2016], исследуя 29 образцов АКП, установили аналогичную связь между цитологическими особенностями клеток и иммунопрофилем АКП.

Таблица 7. ИГХ-профиль мультилокулярной кистозной опухоли почки с низким потенциалом малигнизации

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
CK7	EMA	PAX2	CD10*
CK8/18	CA9	CK19	
CAM5.2	PAX8	RCCm	
AE1/AE3	HMWCK	Vimentin	

Примечание. Характерна апикальная экспрессия CD10.

Таблица 8. ИГХ-профиль кистозной нефромы

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
4		0–4	
CK7	HMWCK		CD10
CAM5.2	PAX2		EMA
CK8/18	PAX8		
CK19	AMACR		
AE1/AE3	ER/PR*		

Примечание. Характерна экспрессия ER/PR в строме опухоли.

В подгруппе ПКК солидного и/или тубулопапиллярного строения с низкой ядерной градацией 59 (11,85 %) опухолей соответствовали СПКК, 35 (7,03 %) новообразований были диагностированы как ХПКК, а 4 (0,80 %) случая имели фенотип СППКК. Среди СПКК в 19 наблюдениях опухоль на светооптическом уровне напоминала классический вариант ХПКК, а в 12 случаях — СППКК.

В отличие от СПКК, в классическом варианте ХПКК во всех случаях была выявлена коэкспрессия EMA, CK7, CK8/18, EpCAM, Caveolin-1, MUC-1, DOG-1, E-Cadherin, KSC и

Parvalbumin с преобладанием реакции в сильно и выраженно позитивном диапазонах (табл. 9).

В 4 наблюдениях опухоль демонстрировала иммунофенотип СППКК и экспрессировала СА9, CK7, AE1/AE3, CAM5.2, HMWCK, EMA, E-Cadherin и PAX8. Во всех случаях наблюдалась выраженная базолатеральная мембранная экспрессия СА9 (табл. 10). Результаты сравнительного анализа показали, что электронно-микроскопические признаки СППКК соответствуют ультрафенотипу высокодифференцированной СПКК. При FISH-исследовании в СППКК в объеме использованных проб хромосомные aberrации не были обнаружены.

В подгруппу ПКК с высокой ядерной градацией вошли 88 (17,67 %) ПКК. Из них в 51 (10,24 %) наблюдении опухоль имела иммунофенотип СПКК, 25 (5,02 %) новообразований были диагностированы как комбинированные ППКК со светлоклеточным компонентом, а 7 (1,41 %) образцов иммуногистохимически были оценены как ПКК, ассоциированная с МiТ-транслокацией. В 2 (0,40 %) случаях морфоиммуногистохимическая картина опухоли соответствовала ПККАПКБП, а в 3 (0,60 %) наблюдениях — НПКК со светлоклеточным компонентом.

Таблица 9. ИГХ-профиль классической хромофобной почечно-клеточной карциномы

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
CK7	DOG-1	CAM5.2	PAX2
CK8/18	E-Cadherin	CK19	PAX8
EpCAM	KSC	AE1/AE3	
Caveolin-1	Parvalbumin	CD10	
MUC-1	EMA	CD117	

Из 51 СПКК в 21 (4,22 %) случае опухоль характеризовалась наличием эозинофильноклеточного компонента и участками псевдопапиллярного роста, а в 26 (5,22 %) наблюдениях — рабдоидной дедифференцировкой. В 7 наблюдениях из них в опухолевом инфильтрате помимо клеток с рабдоидной дифференцировкой визуализировались гистиоцитоподобные гигантские клетки с признаками эмпериполеза и клетки, напоминающие синцитиотрофобласты. Наши данные согласуются с результатами

исследований Rotterova P с соавт. [2018] и Trpkov K с соавт. [2019], показавших на большом биопсийном материале почки присутствие опухолевых клеток с эмпериполезом только в бифазной альвеолярной плоскоклеточной ПКК и СПКК с высокой ядерной градацией. В 4 (1,5 %) СПКК в популяции опухолевых клеток при отсутствии клеток с рабдоидной дедифференцировкой и эмпериполезом визуализировались многоядерные клетки синцитиального типа. В работе Berzal Cantalejo F [2004] в ходе исследования, включавшего 55 пациентов, было выявлено, что из 40 верифицированных СПКК только в 2 случаях в опухолевой ткани определялись многоядерные синцитиальные клетки. При ИГХ-исследовании во всех гистологических формах СПКК выявлена коэкспрессия CK8/18, GST- α , PAX8, CA9 и CD10 с преобладанием реакции в сильно и выражено позитивном диапазоне.

Из 25 комбинированных ППКК в 18 (3,61 %) случаях в опухолевом матриксе доминировал компонент 1-го типа, а в 7 (1,40 %) наблюдениях — 2-го типа. При иммунофенотипировании во всех наблюдениях в опухолевых клетках были выявлены классические маркеры обоих типов ППКК (табл. 21 и 22).

У 7 пациентов молодого возраста (от 18 до 33 лет) ИГХ-верификация транслокационной ПКК была основана на обнаружении выражено позитивной экспрессии маркеров ядерно-транскрипционного фактора из семейства MiT. Так, в 4 (0,80 %) наблюдениях из них ядра опухолевых клеток положительно реагировали на TFE3, а в 3 (0,60 %) случаях — на TFEB. Проведенное FISH-исследование подтвердило характерные транслокации во всех случаях.

Таблица 10. ИГХ-профиль светлоклеточной папиллярной почечно-клеточной карциномы

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
CK7	EMA	Vimentin	
CAM5.2	PAX8	CK8/18	
AE1/AE3	HMWCK	CK19	
CA9*	E-Cadherin	PAX2	

Примечание. Характерна выражено позитивная базолатеральная экспрессия CA9.

ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3 характеризовалась коэкспрессией AMACR, PAX8, RCCm и Cathepsin K с преобладанием реакции в умеренно позитивном диапазоне. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в отличие от ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3 для ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена TFEB наиболее характерна коэкспрессия премеланомосомальных маркеров (табл. 11 и 12).

В нашем исследовании 2 карциномы почки, обнаруженные на фоне приобретенного поликистоза почек, морфологически соответствовали ПККАПКБП. При ИГХ-исследовании в обоих случаях обнаружена позитивная коэкспрессия AMACR, CD10, CAM5.2, AE1/AE3 и PAX8. (табл. 13). При ЭМИ в обоих случаях были обнаружены схожие со СПКК ультраструктурные признаки. Результаты FISH-анализа показали, что эти опухоли характеризуются хромосомной аберрацией в виде трисомии по хромосомам 1, 2, 6 и 10.

Таблица 11. ИГХ-профиль почечно-клеточной карциномы с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3

Положительная реакция		Вариабельная реакция
Диапазон экспрессии		
4	2–3	0–2
TFE3	PAX8 RCCm AMACR Cathepsin K	CD10 PAX2 MiTF Vimentin E-Cadherin

В нашем исследовании в 2 (0,40 %) случаях из 3 НПКК морфология соответствовала общепринятым критериям. При иммунофенотипировании в обоих наблюдениях опухолевые клетки демонстрировали почечно-клеточный фенотип. В 1 (0,20 %) случае опухоль микроскопически была представлена солидными и папиллярными структурами клеток со светлой цитоплазмой. Однако проведенное ИГХ-исследование с использованием широкой панели антител не выявило характерный иммунофенотип одного из гистологических вариантов ПКК. Данные ультраструктурного и FISH-исследования также не позволили определить нозологическую принадлежность новообразования, и опухоль была интерпретирована как НПКК.

Подгруппу ПКК полифазного строения составили 7 (1,41 %) образцов. Из них в 4 (0,80 %) наблюдениях основную массу стромального компонента новообразования формировали гладкомышечные элементы. В 3 (0,60 %) случаях опухоль была представлена в виде синхронного роста ПКК и мезенхимального новообразования. В нашем исследовании в 1 случае из 4 ПКК с лейомиоматозной стромой была обнаружена положительная реакция маркерных антигенов СПКК. Другая опухоль из них на фоне умеренно позитивной реакции с CK7 и CD10 демонстрировала коэкспрессию CK8/18, AE1/AE3, CA9, PAX2 и PAX8 в сильно и выраженно позитивном диапазоне, однако при этом экспрессия CA9 была представлена в виде полной мембранной экспрессии. Морфоиммуногистохимическая картина опухоли соответствовала ПКК, ассоциированной с мутацией TCEB-1. Тем не менее проведенное FISH-исследование не подтвердило наличие моносомии по хромосоме 8. Другие формы мутаций, наблюдаемые в других гистологических вариантах ПКК, также не были выявлены. В остальных 2 ПКК с лейомиоматозной стромой в эпителиальном компоненте была обнаружена коэкспрессия маркерных антигенов СПКК. В 3 опухолях полифазного строения в компоненте ПКК был обнаружен характерный иммунопрофиль СПКК. В 2 случаях из них морфоиммуногистохимическая картина мезенхимального компонента соответствовала классической АМЛ, а в 1 наблюдении сочетанный со СПКК отдельный опухолевый узел был оценен как СЭСО.

Таблица 12. ИГХ-профиль почечно-клеточной карциномы с транслокацией t(6;11) и слиянием гена TFEB

Положительная реакция	Варибельная реакция
Диапазон экспрессии	
3–4	0–3
TFEB	Vimentin
Cathepsin K	HBM-45
PAX8	Melan A
	AMACR
	MiTTF

Группа из ПКК с эозинофильной цитоплазмой в свою очередь была представлена в трех подгруппах: онкоцитарные опухоли, экспрессирующие классические маркеры

онкоцитомы и ХПКК; онкоцитарные опухоли, не соответствующие иммунофенотипам онкоцитомы и ХПКК; эозинофильноклеточные неонкоцитарные ПКК.

В подгруппу онкоцитарных опухолей, экспрессирующих классические маркеры онкоцитомы и ХПКК, вошли 59 (11,85 %) ЭХПКК. Дифференциальная диагностика ЭХПКК проводилась с онкоцитомой и ГОХО.

Проведенное ИГХ-исследование показало, что иммунопрофиль ЭХПКК соответствует иммунофенотипу классической ХПКК. В 9 случаях клетки ЭХПКК не реагировали на CD117. Вместе с тем в CD117-положительных случаях реакция на маркер преобладала в сильно и выраженно позитивном диапазоне. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от КХПКК в ЭХПКК экспрессия CK7 варьировала в широком диапазоне и в преобладающем большинстве случаев была отмечена умеренная реакция (табл. 14). Кроме того, в отличие от классической ХПКК в ЭХПКК на ультраструктурном уровне обнаруживается большое количество митохондрий с признаками полиморфизма. При FISH-исследовании в ЭХПКК были выявлены сочетанные хромосомные aberrации в виде моносомии по хромосомам 1, 2, 6, 9, 10, 13, 17, 20 и трисомии по хромосомам 2 и 17.

Таблица 13. ИГХ-профиль почечно-клеточной карциномы, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью почки

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
CAM5.2	AMACR	CK8/18	GST- α
AE1/AE3		Vimentin	CD57
PAX8		RCCm	
CD10		PAX2	

Таблица 14. ИГХ-профиль эозинофильноклеточного варианта хромофобной почечно-клеточной карциномы

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
Caveolin-1	Parvalbumin	CK7	CD117
EpCAM	DOG-1	CAM5.2	PAX2
MUC-1	E-Cadherin	CK19	PAX8
KSC		CD10	

При ИГХ-исследовании во всех онкоцитомах была обнаружена коэкспрессия KSC, DOG-1 и E-Cadherin с преобладанием реакции в сильнопозитивном диапазоне. Более того, в отличие от ЭХПКК во всех случаях наблюдалась преимущественно умеренно позитивная коэкспрессия EABA и S100A1. Схожие результаты с ЭХПКК были отмечены в отношении экспрессии CD117. В CD117-положительных случаях реакция на маркер преобладала в сильнопозитивном диапазоне (**табл. 15**). В отличие от ЭХПКК в онкоцитомах сочетанная моносомия и хромосомная аномалия в виде полисомии не определялась.

В нашем исследовании 5 ГОХО на светооптическом уровне были представлены диморфным клеточным составом: на фоне ареалов классической онкоцитомы определялись поля роста ХПКК. При иммунофенотипировании в зонах роста онкоцитомы и ХПКК были выявлены маркерные антигены этих опухолей. В 2 случаях клеточная популяция ГОХО состояла исключительно из клеток промежуточного типа. Иммунопрофиль опухоли также имел характерные особенности. Так, в обоих образцах на фоне выраженной экспрессии CK7 и негативной реакции на CD117 наблюдалась коэкспрессия MOC-31, EpCAM, E-cadherin и PAX8 с визуализацией реакции в умеренно и сильнопозитивном диапазонах. Полученные результаты согласуются с данными Petersson F с соавт. [2010] и Wu A с соавт. [2017]. При ЭМИ было выявлено, что клеточную популяцию ГОХО составляют клетки с ультрафенотипическими признаками ХПКК и онкоцитомы. При FISH-исследовании ГОХО демонстрировала сходие с ЭХПКК хромосомные aberrации в виде моносомии по хромосомам 1, 2, 6, 9, 10, 13, 17, 20 и трисомии по хромосомам 2, 10, 17 и 20.

Необходимо отдельно отметить важную диагностическую роль гистохимического метода с использованием коллоидного раствора железа в верификации опухолей этой подгруппы. Нами было установлено, что в отличие от онкоцитомы и ХПКК в ГОХО, состоящей исключительно из онкоцитов промежуточного типа, положительная реакция на коллоидное железо обнаруживается преимущественно на апикальной поверхности клеток.

Подгруппу онкоцитарных опухолей почки, не соответствующих иммунофенотипам онкоцитомы и ХПКК, составили 47 (9,44 %) ПКК. Из них в 22 (4,42 %) случаях морфоиммуногистохимическая картина опухоли соответствовала эозинофильно-клеточным и рабдоидным вариантам СПКК, в 8 (1,61 %) наблюдениях диагностированы онкоцитарный и уртинподобный варианты ППКК, а 4 (0,80 %) новообразования были оценены как ТКПКК. 3 (0,60 %) опухоли имели иммунофенотип ПККАПКБП, а по 2

(0,40 %) случая диагностированы СДГД ПКК и ЭСКПКК. По 1 (0,20 %) случаю новообразования были определены как ФКП, ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена TFEB и ФГД ПКК. В 3 (0,60 %) наблюдениях проведенное ИГХ-исследование не выявило их нозологическую принадлежность, что позволило верифицировать эти опухоли как НПКК с онкоцитарной дифференцировкой.

Во всех эозинофильноклеточных и рабдоидных СПКК визуализировались поля опухолевых клеток со светлой цитоплазмой, занимающих не более 10–15 % всего опухолевого ареала. Степень ядерной градации большинства ($n = 7$; 1,40 %) ЭСПКК соответствовала G3. Только в 2 (0,40 %) наблюдениях из них степень ядерной градации была оценена как G2. При ИГХ-исследовании все образцы демонстрировали характерный для СПКК иммунофенотип. Стоит подчеркнуть, что в отличие от классической СПКК в большинстве ЭСПКК выявлена положительная экспрессия MIA (табл. 16).

В нашем исследовании в 3 из 6 случаев онкоцитарной папиллярной ПКК морфология соответствовала папиллярной ПКК 1-го типа, а в 2 наблюдениях были обнаружены гистологические признаки папиллярной ПКК 2-го типа. В 1 наблюдении диагностирована комбинированная папиллярная ПКК с онкоцитарной дифференцировкой. В 2 образцах в строме онкоцитарной папиллярной ПКК была определена выраженная мононуклеарная инфильтрация. Новообразование напоминало опухоль Уортина. Следует отметить, что при ИГХ-исследовании все онкоцитарные и уортинподобные ППКК демонстрировали схожий с классической ППКК иммунофенотип. Так, во всех случаях наблюдалась сильно или выраженно позитивная реакция с AMACR, S100A1, Vimentin и PAX8. Экспрессия CK7, CK8/18, CAM 5.2, CK19, AE1/AE3, EpCAM, CD10, PAX2, Parvalbumin, EABA, RCCm и E-Cadherin варьировала в широком диапазоне. Вместе с тем во всех наблюдениях обращала на себя внимание выраженно позитивная цитоплазматическая экспрессия MIA (табл. 17). Аналогичные результаты были получены Lefevre M с соавт. [2005] и Skenderi F с соавт. [2017], подробно описавшими онкоцитарные и уортинподобные ППКК на примере 10 образцов. Результаты ЭМИ и FISH-анализа подтвердили сходства онкоцитарной и уортинподобной папиллярных ПКК с классической ППКК.

Таким образом, полученные нами данные позволяют утверждать, что, несмотря на характерные гистологические особенности, онкоцитарная и уортинподобная ППКК по иммунофенотипу, ультраструктурным особенностям и молекулярному профилю соответствуют классической ППКК и должны рассматриваться как отдельные ее варианты.

В 4 опухолях этой подгруппы были обнаружены характерные морфологические признаки ТКПКК. Результаты ИГХ-исследования показали, что для ТКПКК наиболее характерна сильнопозитивная коэкспрессия AMACR, KSC, PAX8, CD10, Vimentin и RCCm (табл. 18). Результаты ЭМИ показали, что в клеточной популяции ТКПКК наблюдаются ультраструктурные признаки клеток как проксимального, так и дистального отдела канальцев. При FISH-исследовании из 4 ТКПКК в 3 случаях были обнаружены характерные для ППКК хромосомные aberrации в виде трисомии по хромосомам 7 и 17.

Таблица 15. ИГХ-профиль онкоцитомы почки

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
EABA	E-Cadherin	CyclinD1	MUC-1
KSC		Parvalbumin	CD117
DOG-1		CAM5.2	PAX2
S100A1		CK19	PAX8

Таблица 16. ИГХ-профиль эозинофильного и рабдоидного вариантов светлоклеточной почечно-клеточной карциномы

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4	0–4		
CA9	CAM5.2	EABA	PAX2
GST-α	EpCAM	RCCm	MIA
CK8/18	AE1/AE3	MUC-1	
CD10	EMA	Caveolin-1	
PAX8	S100A1	Vimentin	

В 3 образцах из 9 верифицированных нами ПККАПКБП клеточная популяция состояла из клеток с онкоцитарной дифференцировкой. При ИГХ-исследовании эти опухоли во всех наблюдениях демонстрировали характерный иммунофенотип. ИГХ-профиль опухоли отображен в табл. 13. На ультраструктурном уровне отличительной особенностью этой формы являлось наличие относительно большого числа митохондрий

в цитоплазме опухолевых клеток. При FISH-исследовании в ПККАПКБП наблюдалась трисомия по хромосомам 1, 2, 6 и 10.

Таблица 17. ИГХ-профиль онкоцитарной и уртинподобной папиллярных почечно-клеточных карцином

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
3–4	0–4		
AMACR	CK7	EpCAM	CD10
MIA	CK8/18	RCCm	EABA
PAX-8	CAM5.2	PAX2	
Vimentin	CK19	E-Cadherin	
S100A1	AE1/AE3	Parvalbumin	

Очередное новообразование с нехарактерной онкоцитарной дифференцировкой нам встретилось среди ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена TFEB. При ИГХ-исследовании на фоне выраженно позитивной ядерной экспрессии TFEB и очаговой реакции с ЕМА, RCCm и Cathepsin К была обнаружена умеренно позитивная коэкспрессия НМВ-45, MelanA и AMACR. Проведенное FISH-исследование подтвердило наличие транслокации в хромосоме 11q12. При ЭМИ, в отличие от 2 других ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена TFEB, обращало на себя внимание наличие большого числа митохондрий в цитоплазме.

Таблица 18. ИГХ-профиль тубулокистозной почечно-клеточной карциномы

Положительная реакция		Вариабельная реакция		
Диапазон экспрессии				
3		0–4		
AMACR	KSC	CAM5.2	CK7	CA9
Vimentin		EpCAM	CK19	
CD10		HMWCK	EMA	
PAX8		AE1/AE3	PAX2	
RCCm		CK8/18	Parvalbumin	

При сравнительном анализе клинико-морфологических параметров было определено, что в отличие от ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3 в этих новообразованиях во всех наблюдениях стадия опухоли соответствовала pT1. Данный факт позволяет предположить, что ПКК с транслокацией t(6;11) и слиянием гена TFEB является менее агрессивным гистологическим вариантом, чем ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3.

В ходе нашего исследования среди онкоцитарных опухолей почки была выявлена 1 ФГД ПКК. При ИГХ-исследовании на фоне негативной реакции с FН была обнаружена выраженно позитивная экспрессия 2SC и сильнопозитивная коэкспрессия GLUT-1, p53, PAX8, CD10 и Vimentin. На светооптическом уровне опухоль была представлена солидными полями мономорфных клеток с онкоцитарной дифференцировкой. Несмотря на нехарактерную гистологическую картину, на основании иммунофенотипических данных диагноз был верифицирован как ФГД ПКК (табл. 23). На электронно-микроскопическом уровне характерным ультраструктурным признаком опухоли являлось наличие опухолевых клеток с аномальными отечными митохондриями. При FISH-исследовании в ФГД ПКК в объеме использованных проб хромосомные aberrации не были обнаружены.

В нашем исследовании одна инкапсулированная ФКП на светооптическом уровне напоминала паренхиму щитовидной железы. При ИГХ-исследовании на фоне отрицательной реакции на TTF1 и TG опухолевые клетки демонстрировали почечноклеточный фенотип и положительно реагировали на AE1/AE3, PAX8 в сильнопозитивном диапазоне. Кроме того, в единичных опухолевых клетках наблюдалась положительная экспрессия PAX-2 и CK7. Между тем проведенное ультраструктурное исследование и FISH-анализ не обнаружили в опухоли специфических электронно-микроскопических и молекулярных особенностей. На сегодняшний день самый большой набор случаев на примере 6 ФКП был исследован и опубликован группой ученых во главе с Amin M [2009]. Результаты данного исследования согласуются с нашими данными.

В нашем исследовании у 2 пациентов женского пола ЭСКПКК на светооптическом уровне была представлена солидными и кистозными ареалами эозинофильных клеток с онкоцитарной дифференцировкой. При иммунофенотипировании на фоне сильнопозитивной коэкспрессии премеланомосомальных маркеров — MiTF, MelanA, HMB-45 и Cathepsin K — в опухолевых клетках наблюдалась выраженная реакция на CK20 (табл. 19). На электронно-микроскопическом уровне характерным ультраструктурным признаком опухоли являлось наличие развитой эндоплазматической

сети с обилием электронно-плотного зернистого вещества в ее цистернах и канальцах. При FISH-исследовании в ЭСКПКК в объеме использованных проб хромосомные aberrации не были обнаружены. Результаты нашего исследования согласуются с опубликованными данными Trpkov K [2016], Guo J [2018] и Wang G [2018].

В нашем исследовании 2 ПКК с онкоцитарной дифференцировкой демонстрировали иммунофенотип СДГД ПКК и на фоне тотальной негативной экспрессии SDHB и выраженной положительной реакции с SDHA в сильнопозитивном диапазоне реагировали на PAX8 и KSC (**табл. 20**). На электронно-микроскопическом уровне характерным ультраструктурным признаком опухоли являлось наличие опухолевых клеток с аномальными отечными митохондриями. При FISH-исследовании в СДГД ПКК в объеме использованных проб хромосомные aberrации не были обнаружены.

В нашем исследовании 3 ПКК с наличием большого количества митозов и опухолевого некроза были представлены исключительно мономорфными оксифильными клетками с онкоцитарной дифференцировкой. Проведенное ИГХ-исследование подтвердило лишь почечно-клеточную природу этих новообразований. Так, во всех образцах была выявлена только умеренно позитивная коэкспрессия AE1/AE3 и PAX8, а в 1 случае из них опухолевые клетки в умеренно положительном диапазоне реагировали с RCCm, CK8/18 и p53. Для определения нозологической принадлежности ПКК при дополнительном исследовании результаты ультраструктурной интерпретации и FISH-анализа также оказались неинформативными, вследствие чего опухоль нами была диагностирована как НПКК.

Подгруппу эозинофильноклеточных неонкоцитарных ПКК составили 116 (23,29 %) ПКК. Из них в 89 (17,87 %) случаях была верифицирована ППКК классического строения, а в 6 (1,21 %) и 1 (0,20 %) наблюдениях диагностированы солидный и бифазный альвеолярный плоскоклеточный варианты ППКК соответственно. 8 (1,61 %) ПКК оценены как КСТ, а у 4 (0,80 %) пациентов морфология опухоли соответствовала ПКАПКБП. По 2 (0,40 %) образца были верифицированы МТВПКК и ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3. В 3 (0,60 %) случаях обнаружена МК, а в 1 (0,20 %) наблюдении — ФГД ПКК.

Из 89 ППКК классического строения в 28 (5,62 %) наблюдениях морфология опухоли соответствовала 1-му типу. Число больных со 2-м типом составило 61 (12,25 %) случай. При иммунофенотипировании во всех ППКК 1-го и 2-го типов была выявлена сильно и выражено позитивная коэкспрессия AMACR, AE1/AE3, CK8/18, PAX8 и Vimentin. Было установлено, что в отличие от ППКК 2-го типа опухолевые клетки 1-го типа наиболее

чувствительны к CK7, CK19 и ЕМА. Все ППКК 1-го типа в сильно и выраженно позитивном диапазонах реагировали на эти маркеры. В то же время в ППКК 2-го типа экспрессия CK7 в 25 (5,02 %) наблюдениях визуализировалась в умеренно позитивном диапазоне, а в остальных образцах наблюдалась негативная экспрессия или положительная реакция в единичных клетках. Экспрессия CK19 в ППКК 2-го типа в большинстве случаев была оценена как негативная или слабая, и только в 28 (5,62 %) образцах опухолевые клетки в умеренно позитивном диапазоне реагировали на этот маркер. В подавляющем большинстве наблюдений в ППКК 2-го типа экспрессия ЕМА обнаружена в единичных клетках, а в 15 случаях реакция была негативной, и лишь в 17 опухолях выявлена умеренно позитивная экспрессия. Противоположная картина наблюдалась с экспрессией CD10 (табл. 21 и 22). При FISH-исследовании большинство ППКК 1-го и 2-го типов демонстрирует хромосомные aberrации в виде трисомии по хромосомам 7 и 17.

Таблица 19. ИГХ-профиль эозинофильной солидно-кистозной почечно-клеточной карциномы

Диапазон положительной экспрессии		
4	3	2
CK20	MiTf Melan A HBM-45 Cathepsin K	PAX2 PAX8 CK8/18 AE1/AE3 Vimentin

Таблица 20. ИГХ-профиль сукцинатдегидрогеназа В-дефицитной почечно-клеточной карциномы

Диапазон положительной экспрессии	
4	3
SDHA	KSC PAX8

В нашем исследовании солидная и альвеолярная плоскоклеточная папиллярные ПКК по иммунофенотипическим признакам соответствовали ППКК 1-го типа. Наши результаты согласуются с данными Renshaw A с соавт. [1997] и Petersson F с соавт.

[2012]. Результаты ЭМИ и FISH-анализа подтвердили сходства солидной и бифазной альвеолярной плоскоклеточной папиллярных ПКК с ППКК 1-го типа.

2 ПКК диморфного строения были диагностированы как МТВПКК. При ИГХ-исследовании эти опухоли демонстрировали иммунофенотипическое сходство с ППКК 1-го типа. Вместе с тем в отличие от ППКК 1-го типа в обоих случаях визуализировалась умеренно позитивная экспрессия NSE. При FISH-исследовании в обоих случаях обнаружены хромосомные аномалии в виде сочетанной моносомии. Так, в 1 случае из них была обнаружена синхронная моносомия по хромосомам 1, 3, 13, 15 и 22, а в другом — по хромосомам 3, 6, 9, 15 и 22.

Таблица 21. ИГХ-профиль папиллярной почечно-клеточной карциномы 1-го типа

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
3–4		0–4	
CK7	EMA	CAM5.2	RCCm
CK19	PAX8	HMWCK	S100A1
CK8/18	AMACR	EpCAM	PAX2
AE1/AE3		Napsin A	
Vimentin		E-cadherin	

В 2 ПКК, вошедших в эту подгруппу, при иммунофенотипировании во всех опухолевых клетках наблюдалась ядерная экспрессия TFE3. На ИГХ-уровне и при FISH-исследовании оба случая были интерпретированы как ПКК с транслокацией Xp11 и слиянием гена TFE3. На электронно-микроскопическом уровне в опухолевых клетках определялись аналогичные изменения, обнаруженные в других образцах этого варианта, однако в отличие от них в этих новообразованиях обращало на себя внимание наличие большого числа митохондрий.

В 4 образцах на фоне поликистоза почки, обусловленного терминальной стадией хронической почечной недостаточности, опухоль микроскопически была представлена эозинофильными клетками и формировала криброзные, микрокистозные и папиллярные структуры с наличием депозитов оксалата кальция в строме. При ИГХ-исследовании во всех наблюдениях опухоль демонстрировала иммунопрофиль ПККАПКПБ. При ЭМИ и FISH-анализе обнаруженные изменения соответствовали диагнозу.

Одна опухоль из этой подгруппы по гистологическим признакам и иммунофенотипическим показателям вписывалась в рамки ПКК, ассоциированной с наследственным лейомиоматозом (табл. 23). На электронно-микроскопическом уровне характерным ультраструктурным признаком опухоли являлось наличие опухолевых клеток с аномальными отечными митохондриями.

Таблица 22. ИГХ-профиль папиллярной почечно-клеточной карциномы 2-го типа

Положительная реакция		Вариабельная реакция		
Диапазон экспрессии				
2–4		0–4		
CK8/18	CD10	CAM5.2	CK7	EMA
AE1/AE3		HMWCK	CK19	
PAX8		EpCAM	RCCm	
AMACR		Napsin A	PAX2	
Vimentin		E-Cadherin	S100A1	

В этой подгруппе после классической ППКК наибольшее количество случаев составила КСТ ($n = 8$; 1,61 %). Эти опухоли отличались высокой агрессивностью и демонстрировали характерный иммунофенотип (табл. 24). При ЭМИ опухолевые клетки имели ультраструктурные признаки эпителиальных клеток собирательных трубочек. При FISH-исследовании из 8 КСТ в 5 образцах была определена моносомия по хромосомам 1, 2, 6, 14 и 15. Ни в одном случае синхронная моносомия по вышеуказанным хромосомам не наблюдалась.

Верификация 3 МК была основана на тотальной негативной экспрессии INI-1 в ядрах опухолевых клеток (табл. 25). При ЭМИ характерным ультраструктурным признаком МК являлось наличие внутриклеточных железистых просветов, содержащих микроворсинки. При FISH-исследовании в МК в объеме использованных проб хромосомные aberrации не были обнаружены.

Из 44 ПКК с саркоматоидной трансформацией в 24 (4,82 %) случаях диагностирована СРСПКК, в 9 (1,81 %) наблюдениях опухоль соответствовала СРХПКК, а в 8 (1,61 %) образцах верифицирована СРПКК. В 1 (0,20 %) случае обнаружена КСТ с саркоматоидной дедифференцировкой, а в 2 (0,40 %) опухолях морфоиммуногистохимическая картина соответствовала НСРПКК. Дифференциальная диагностика СРПКК проводилась с первичными лейомиосаркомами, монофазными синовиальными саркомами и солитарными фиброзными опухолями почки.

При анализе возможной ассоциации между морфологическими и клиническими параметрами СКП имелаась явная связь между количеством саркоматоидных клеток и стадией опухоли. Было определено, что количество саркоматоидных клеток в стадиях pT3–pT4 ($n = 28$; 64 %) в подавляющем большинстве случаев ($n = 27$; 96 %) составляет более 50 % от всей опухолевой популяции.

Таблица 23. ИГХ-профиль фумаратгидратаза-дефицитной почечно-клеточной карциномы

Диапазон положительной экспрессии		
3–4		
2SC	CD10	GLUT-1
p53	PAX8	Vimentin

При сравнительной оценке частоты экспрессий исследуемых маркеров в карциноматозном и саркоматоидном компонентах СКП было установлено, что среди эпителиальных маркеров для саркоматоидного компонента в независимости от гистологического варианта СКП наиболее характерна экспрессия CK8/18 и AE1/AE3. Положительная экспрессия CK8/18 и AE1/AE3 в саркоматоидном компоненте была выявлена в 34 (77 %) и 28 (64 %) случаях соответственно. В преобладающем большинстве образцов наблюдалась синхронная экспрессия маркеров в обоих компонентах. При сравнительной оценке частоты экспрессий мезенхимальных маркеров было обнаружено, что позитивная реакция на Vimentin в саркоматоидном компоненте наблюдалась во всех СКП. В большинстве случаев ($n = 26$; 59 %) визуализировалась одновременная экспрессия маркера в обоих компонентах. При сравнительной оценке частоты почечноклеточных маркеров было определено, что частота экспрессии CA9 в саркоматоидном компоненте СКП доминировала над остальными. Положительная реакция на CA9 была выявлена в 39 (89 %) наблюдениях. Из них синхронная экспрессия маркера в обоих компонентах обнаружена в 22 (50 %) СРСПКК. Положительная экспрессия CA9 в саркоматоидном компоненте ПКК описана в работах Takasova M с соавт. [2013] и Yu W с соавт. [2017]. Среди почечноклеточных маркеров по частоте положительной экспрессии в саркоматоидном компоненте следующие позиции заняли CD10 и PAX8. Позитивная реакция на CD10 в саркоматоидном компоненте была обнаружена в 29 (66 %) случаях. Положительная экспрессия PAX8 в саркоматоидном компоненте была выявлена в 28 (64 %) наблюдениях. Убедительные доказательства высокой частоты экспрессии CD10 и

PAX8 в саркоматоидном компоненте разных гистологических вариантов ПКК представлены в работах Martignoni G с соавт. [2004] и Chang A с соавт. [2013]. При сравнительной оценке экспрессии ряда прогностических маркеров, использованных в исследовании, было определено значительное отличие частоты экспрессии Bcl-2 в карциноматозном и саркоматоидном компонентах. В 25 (75 %) случаях положительная экспрессия Bcl-2 визуализировалась в карциноматозном компоненте, и лишь в 9 (20 %) образцах клетки саркоматоидного компонента позитивно реагировали на маркер. Противоположная картина наблюдалась с экспрессией p53.

Таблица 24. ИГХ-профиль карциномы из собирательных трубочек

Положительная реакция		Вариабельная реакция	
Диапазон экспрессии			
2–4		0–4	
CK7	EMA	CAM5.2	p53
CK19	PAX8	EpCAM	PAX2
CK8/18	Ulex-1	AE1/AE3	
S100A1		HMWCK	
Vimentin		CD117	

Таблица 25. ИГХ-профиль медуллярной карциномы почки

Положительная реакция		Негативная реакция	Вариабельная реакция
Диапазон экспрессии			
2–3		0	0–3
CK7	p53	INI-1	CK8/18
CK20	EMA		CK19
CAM5.2			PAX8
AE1/AE3			Vimentin

Результаты сравнительного анализа показали, что ИГХ-профиль и электронно-микроскопические признаки СПКК, МКОПНПМ, СППКК, ППКК, ПККАПКБП и транслокационных ПКК соответствуют иммуно- и ультрафенотипу эпителиальных клеток проксимальных извитых канальцев. Обнаруженные изменения в онкоцитомах и ХПКК свидетельствовали о том, что эти опухоли развиваются из эпителия дистальных извитых канальцев. Из-за аберрантного иммунофенотипа и бифазной ультраструктуры гистогенетический статус клеток МТВПКК наиболее всего соответствует эпителиальным

клеткам петли Генле. Обнаруженные ИГХ-данные и ультраструктурные признаки указывают на то, что КСТ, МК и ТКПКК являются результатом злокачественной трансформации эпителиальных клеток собирательных канальцев.

При анализе возможной взаимосвязи между уровнями экспрессии маркеров стволовости — ALDH1A1, CXCR4 — и клинико-морфологическими параметрами ПКК определено, что независимо от гистологического варианта ПКК по мере увеличения размера, стадии и ядерной градации опухоли процент положительно прореагировавших клеток на ALDH1A1 и CXCR4 возрастет. Наши результаты согласуются с данными Hassan A с соавт. [2017] и D'Alterio C с соавт. [2010].

При анализе возможной взаимосвязи между экспрессией CD24 и клинико-морфологическими параметрами ПКК была определена положительная корреляционная связь между выраженностью реакции, стадией и степенью ядерной градации опухоли. В работах Н. Lee [2008] выраженность экспрессии CD24 в СПКК ассоциировалась со стадией и степенью ядерной градации. D. Arık с соавт. [2017] на примере 133 ПКК показали, что интенсивность экспрессии CD24 коррелирует со стадией и рецидивом опухоли.

При анализе возможной взаимосвязи между экспрессией CD82 и гистологическими вариантами ПКК было определено, что в подавляющем большинстве случаев оба варианта ХПКК в сильно и выражено позитивном диапазоне экспрессируют CD82. Дифференциально-диагностическая значимость CD82 на примере большого количества ХПКК и онкоцитом описана в работах Yusenko M с соавт. [2009] и Kauffman E с соавт. [2009].

При анализе возможной взаимосвязи между экспрессией CD133 и гистологическими вариантами ПКК только во всех СППКК наблюдалась сильная экспрессия маркера. По частоте положительной экспрессии следующую позицию заняла СПКК. При этом сильная или выраженная реакция на CD133 визуализировалась менее 50 % СПКК. Дифференциально-диагностическая значимость CD133 на большой выборке образцов СППКК и СПКК описана в работах Schwartz J с соавт. [2013] и Deml K с соавт. [2015].

При анализе возможной взаимосвязи между экспрессией SOX-2 и клинико-морфологическими параметрами ПКК достоверная связь была определена лишь со стадией опухоли. Полученные нами данные согласуются с результатами Li W с соавт. [2014] и Gu W с соавт. [2018].

При анализе возможной взаимосвязи между экспрессией NANOG, OCT4 и клинικο-морфологическими параметрами ПКК достоверно значимые результаты не были обнаружены. Полученные результаты согласуются с данными Rasti A с соавт. [2018] и Cane R с соавт. [2019].

Наше исследование показало, что частота и выраженность опухолевой и эндотелиальной экспрессии CD105 в гистологических вариантах ПКК отличается. Так, в СПКК определены значимые прямые корреляционные связи между опухолевой экспрессией маркера, стадией и степенью ядерной градации. Между тем выявленная тенденция к уменьшению ПМВС по мере увеличения размера, стадии и степени ядерной градации опухоли является отличительной особенностью СПКК среди других вариантов ПКК. Аналогичные результаты были получены в работах Sandlund J [2006], Saroufim A [2014] и Saeednejad Zanjani L [2017].

На основании проведенного гистологического исследования было выявлено, что среди опухолей почечной лоханки и мочевого пузыря 68 (34,7 %) опухолей соответствуют поверхностному типу УК, а остальные 128 (65,3 %) новообразований были диагностированы как МИУК.

Среди поверхностных УК преобладали опухоли с локализацией в мочевом пузыре ($n = 55$; 28,1 %). Из 68 поверхностных УК в 49 (25,0 %) случаях верифицирована НПУК, а в 19 (9,7 %) наблюдениях — НМУК.

Среди МИУК преобладали опухоли с локализацией в почечной лоханке ($n = 87$; 44,4 %). Из 129 МИУК в 64 (32,7 %) случаях стадия опухоли соответствовала pT2, а в 54 (27,6 %) наблюдениях — pT3. В 10 (5,1 %) МИУК уровень инвазии был оценен как pT4.

При ИГХ-исследовании во всех поверхностных УК и МИУК классического строения коэкспрессия CK7 и GATA-3 наблюдалась в сильно и выраженно позитивном диапазоне. Экспрессия CK14, CK20, CEA и CD44 в неинвазивных УК варьировала в широком диапазоне с преобладанием реакции в умеренно и сильнопозитивном диапазоне. Кроме того, обращал на себя внимание инвертированный вариант поверхностной УК, отличающийся от других гистологических вариантов наличием аберрантной экспрессии CK20 в инвертированном компоненте. Между тем было установлено, что в МИУК по мере нарастания стадии опухоли и степени клеточной анаплазии выраженность экспрессии p63, Uroplakin III, CD44 и E-Cadherin уменьшается. Иммунопрофиль дивергентных МИУК также имел ряд особенностей. Так, было определено, что для микропапиллярного

варианта МИУК характерна коэкспрессия MUC-1, MUC-2 и MUC-5AC. Кроме того, эти опухоли в ряде случаев позитивно реагируют на CEA и CK20. Положительная коэкспрессия MUC-1 и CEA была обнаружена во всех микротубулярных МИУК, а для МИУК с плоскоклеточной дифференцировкой свойственна коэкспрессия CK14 и HMWCK.

Результаты нашего исследования показали, что из 36 (52,9 %) ППУК с люминальным фенотипом в 24 (35,3 %) случаях опухоль соответствовала I молекулярному классу, и в большинстве случаев ($n = 22$; 32,4 %) стадия опухоли была оценена как pTa. Остальные 12 (17,6 %) новообразований составили II молекулярный класс и соответствовали стадии pT1. Из 32 (47,1 %) ППУК, соответствующих III классу, в 26 (38,2 %) наблюдениях стадия опухоли была оценена как pTa. В остальных 6 (8,82 %) образцах стадия опухоли соответствовала pT1.

МИУК с люминальным фенотипом преобладает над базально-плоскоклеточной и нейрональной молекулярными подтипами (**рис. 1**).

При сравнительном анализе возможной взаимосвязи между молекулярными подтипами и стадией опухоли было обнаружено, что преобладающее большинство МИУК в стадии pT2 составляют новообразования с люминально-папиллярным молекулярным подтипом ($n = 44$; 69 %). При сравнительном анализе возможной взаимосвязи между молекулярными фенотипами УК и полом пациентов было определено, что, несмотря на численное преобладание мужчин над женщинами (1,84 раза), среди ППУК и МИУК базального фенотипа преобладали пациенты женского пола.

Результаты иммунофенотипирования показали, что экспрессия ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD82, CD133, SOX-2, NANOG и OCT4 в обоих молекулярных типах УК варьировалась в широком диапазоне, однако связи между частотой и/или выраженностью экспрессии вышеуказанных маркеров стволовых клеток в люминальном и базальном типах УК установлено не было.

При анализе возможной ассоциации между экспрессией маркеров стволовости и клинично-морфологическими параметрами опухоли было выявлено, что в УК независимо от органной принадлежности, а также молекулярного типа по мере увеличения уровня инвазии и степени клеточной анаплазии частота и выраженность экспрессии ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD133, SOX-2, NANOG и OCT4 возрастает (**рис. 2 и 3**). Наши результаты согласуются с литературными данными. Так, Liu J и соавт. [2015] на примере 114 УК

почечной лоханки показали, что между экспрессией ALDH1A1, стадией опухоли и степенью клеточной анаплазии имеется положительная корреляционная связь. В своей работе Retz M [2005] указал, что в УК мочевого пузыря по мере увеличения глубины инвазии и степени клеточной анаплазии количество положительно прореагировавших клеток на CXCR4 возрастает.

Аналогичные результаты были получены Winkler A с соавт. [2006] и Farid R с соавт. [2019] при изучении CD24 и CD133.

В работе Migita T [2017] была отмечена прямая корреляционная связь между уровнями экспрессии SOX-2 и NANOG, стадией опухоли и степенью клеточной анаплазии в УК. Аналогичные результаты в отношении экспрессии SOX-2 описаны в работах Gayyed M с соавт. [2015] и Bao Z с соавт. [2019]. Статистически значимые результаты в отношении связи между экспрессией OCT-4, стадией опухоли и степенью клеточной анаплазии описаны в работе Asar A [2017].

При анализе возможной взаимосвязи экспрессии CD82 и клинико-морфологическими показателями УК была выявлена обратная корреляционная связь между частотой положительной экспрессии маркера, стадией опухоли и степенью клеточной анаплазии. Эти результаты согласуются с данными Ai X с соавт. [2007].

При сравнительной оценке экспрессии CD31, CD34 и CD105 в УК было определено, что в отличие от CD31 и CD34 по мере увеличения стадии опухоли и степени клеточной анаплазии количество CD105-положительных сосудов пропорционально возрастает (**табл. 26**). Аналогичные результаты были получены Miyashi Y с соавт. [2013].



Рисунок 1. Процентное соотношение молекулярных подтипов МИУК по классификации TCGA (2017 г.)

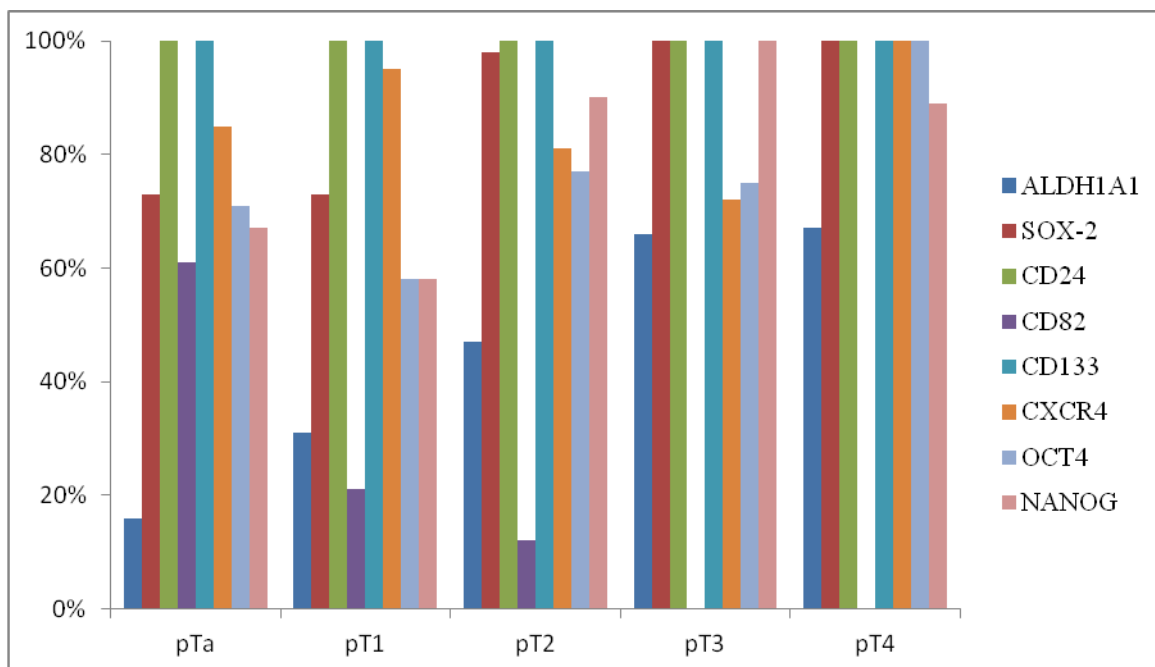


Рисунок 2. Частота экспрессии маркеров стволовых клеток в уротелиальной карциноме в зависимости от опухолевой стадии

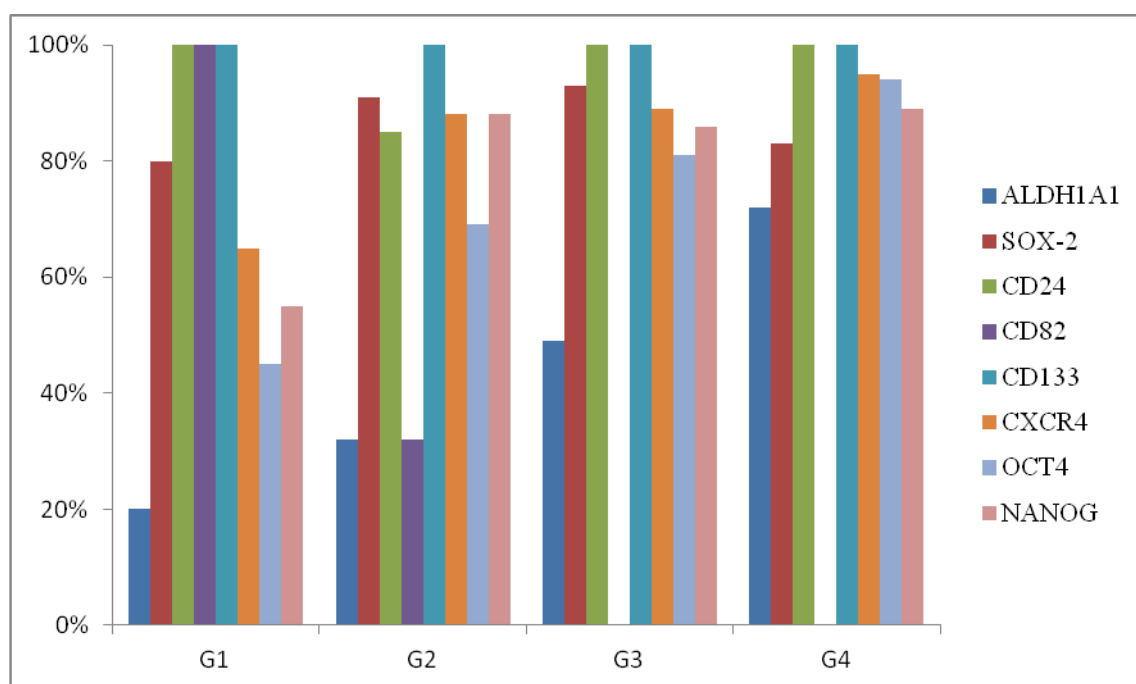


Рисунок 3. Частота экспрессии маркеров стволовых клеток в уротелиальной карциноме в зависимости от степени клеточной анаплазии

Таблица 26. Экспрессия эндотелиальных маркеров в уротелиальных карциномах в зависимости от опухолевой стадии и степени клеточной анаплазии

(среднее значение $\pm$ СО)

N	CD31-ПМВС	CD34-ПМВС	CD105-ПМВС
Стадия			
pTa — 49	33,3 $\pm$ 9,4	59,0 $\pm$ 9,9	9,7 $\pm$ 4,6
pT1 — 19	35,0 $\pm$ 9,0	62,0 $\pm$ 14,7	23,1 $\pm$ 5,3
pT2 — 64	49,3 $\pm$ 16,9	64,3 $\pm$ 13,6	37,0 $\pm$ 12,7
pT3 — 54	54,0 $\pm$ 17,3	87,0 $\pm$ 21,6	47,2 $\pm$ 11,6
pT4 — 10	72,5 $\pm$ 20,1	89,2 $\pm$ 11,3	59,4 $\pm$ 16,7
Степень анаплазии			
G1 — 20	26,3 $\pm$ 9,7	61,6 $\pm$ 7,8	16,3 $\pm$ 7,2
G2 — 70	54,1 $\pm$ 18,7	66,2 $\pm$ 18,1	27,6 $\pm$ 13,0
G3 — 88	45,0 $\pm$ 16,2	77,7 $\pm$ 9,4	39,0 $\pm$ 16,8
G4 — 18	51,5 $\pm$ 16,7	78,4 $\pm$ 18,9	52 $\pm$ 18,3

Примечание. ПМВС — плотность микроваскулярной сети; СО — среднее квадратическое отклонение среднего значения.

ВЫВОДЫ

1. Иммунофенотип атипичной кисты почки может соответствовать иммунопрофилю мультилокулярной кистозной опухоли с низким потенциалом малигнизации, светлоклеточной папиллярной ПКК или классической папиллярной ПКК. В связи с этим можно предположить, что атипичная киста почки является предшественником разных гистологических вариантов ПКК.
2. Многоядерные гигантские опухолевые клетки синцитиального типа наиболее часто обнаруживаются в светлоклеточной ПКК с рабдоидной дедифференцировкой и эмпериполезом. В то же время в редких случаях клетки синцитиального типа могут наблюдаться в опухолевой популяции классической светлоклеточной ПКК при отсутствии клеток с рабдоидной дедифференцировкой и эмпериполезом.
3. ПКК, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью почки, фумаратгидратаза-дефицитная ПКК и неклассифицируемая ПКК в ряде случаев приобретают онкоцитарную дифференцировку. Между тем опухолевая популяция ПКК с транслокацией $t(6;11)$ и неклассифицируемой ПКК может быть представлена исключительно мономорфными клетками со светлой цитоплазмой.
4. Результаты ИГХ-исследования и FISH-анализа демонстрируют, что светлоклеточная ПКК с лейомиоматозной стромой представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которые при схожих гистологических особенностях имеют различные иммунофенотипические и молекулярные признаки.
5. Несмотря на наличие отличительных гистологических особенностей, ультра-, иммуно- и молекулярный фенотипы онкоцитарной, уртиноподобной, солидной и бифазной альвеолярной плоскоклеточной ПКК соответствуют ультраструктурному, иммуногистохимическому и молекулярному профилям классической папиллярной ПКК.
6. На основании проведенного комплексного морфологического исследования установлено, что гибридную онкоцитарную/хромофобную опухоль, эозинофильную солидно-кистозную ПКК и фолликулярную карциному почки следует рассматривать в качестве новых нозологических единиц.
7. Имеется явная связь между количеством саркоматоидных клеток и стадией опухоли в саркоматоидных карциномах почки. Установлено, что количество саркоматоидных клеток

в стадиях pT3–pT4 ($n = 28$; 64 %) в подавляющем большинстве случаев ($n = 27$; 96 %) составляло более 50 % от всей опухолевой популяции.

8. Высокая частота положительной коэкспрессии Vimentin и цитокератинов в обоих компонентах саркоматоидной карциномы почки показывает, что в развитии этих опухолей участвует неполный тип эпителиально-мезенхимальной трансформации. Высокая частота положительной реакции на CA9 (84 %), p53 (64 %) в саркоматоидных клетках и положительной экспрессии Bcl-2 (57 %) в карциноматозном компоненте позволяет утверждать, что эти белки способствуют саркоматоидной трансформации ПКК.

9. Результаты сравнительного анализа показали, что ИГХ-профиль и электронно-микроскопические признаки мультилокулярной кистозной опухоли с низким потенциалом малигнизации, светлоклеточной папиллярной и транслокационных ПКК, а также ПКК, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью почки, соответствуют иммуно- и ультрафенотипу эпителиальных клеток проксимальных извитых канальцев. Гистогенетический статус клеток муцинозной тубулярной и веретенноклеточной ПКК наиболее всего соответствует эпителиальным клеткам петли Генле. Медуллярная карцинома почки и тубулокистозная ПКК являются результатом злокачественной трансформации эпителиальных клеток собирательных канальцев.

10. Выявлены взаимосвязи между экспрессией маркеров стволовости — ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD82, CD105, CD133, SOX-2 — и морфологическими параметрами ПКК: размером опухоли, ее стадией и степенью ядерной градации. Установлена достоверная связь между экспрессией CD82, CD133 и гистологическими вариантами ПКК, а именно хромофобной ПКК и светлоклеточной папиллярной ПКК соответственно.

11. Широкий спектр морфологических вариантов УК является одной из значимых особенностей рака почечной лоханки. Полученные результаты подтверждают, что в отличие от УК мочевого пузыря подавляющее большинство УК почечной лоханки низкодифференцированные и высокоинвазивные.

12. Среди поверхностных УК I и III молекулярные классы в основном составляют неинвазивные УК. Большинство опухолей в стадии pT1 соответствуют II молекулярному классу. В группе мышечно-инвазивных УК новообразования с люминальным фенотипом преобладают над опухолями базального и нейронального фенотипов. Наряду с этим УК мочевыделительной системы с базальным фенотипом наиболее часто встречается у лиц женского пола.

13. Экспрессия маркеров стволовости в УК базального и люминального фенотипов варьируется в широком диапазоне. Полученные результаты позволяют утверждать, что раковые стволовые клетки с базальным фенотипом не являются исключительной субпопуляцией в УК. В качестве раковых стволовых клеток могут выступать другие клетки-предшественники с иммунофенотипом промежуточных и/или зонтичных клеток.

14. Установлена прямая корреляционная связь между экспрессией маркеров стволовости — ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD105, CD133, SOX-2, OCT4, NANOG — и морфологическими параметрами УК: стадией опухоли и степенью клеточной анаплазии. Противоположная картина наблюдается при экспрессии CD82.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дифференциальной диагностике эозинофильноклеточного варианта хромофобной ПКК и онкоцитомы рекомендуется проведение гистохимической реакции с использованием окраски по Моури. Установлено, что в хромофобной ПКК наблюдается диффузное цитоплазматическое окрашивание коллоидного железа, в то время как в онкоцитомах обнаруживается тотальная негативная реакция. В гибридной онкоцитарной/хромофобной опухоли из пограничных клеток определяется положительное окрашивание коллоидного железа на апикальной поверхности опухолевых клеток.

2. В дифференциальной ИГХ-диагностике опухолей почки с онкоцитарной дифференцировкой в качестве наиболее оптимальной ИГХ-панели рекомендуется использовать антитела к AMACR, CK7, CK20, CD10, CD82, CD117, EpCAM, S100A1, SDHB, FH, PAX8, TFEB, HBM-45 или Melan A.

3. Оптимальная панель ИГХ-окрасок для дифференциальной диагностики эозинофильноклеточных неонкоцитарных опухолей почки включает AMACR, CK5/6, CK7, CK20, CD34, Ulex-1, INI-1, FH, 2SC, GATA-3, TFE3, PAX-8, SMA и MiTF.

4. В ИГХ-диагностике кистозных опухолей почки рекомендуется исследование с антителами к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR), AMACR, HMWCK, CK7, CK20, CD10, CD57, CD133, CA9, SMA, HBM-45 или Melan A.

5. В дифференциальной диагностике светлоклеточных опухолей почки солидного или солидно-папиллярного строения с отсутствием или наличием эозинофильноклеточного компонента в качестве наиболее оптимальной ИГХ-панели рекомендуется

использовать антитела к CK7, CK20, CA9, CD10, CD34, TFE3, TFEB, Vimentin, GATA-3, SMA, HBM-45 или Melan A.

6. В дифференциальной диагностике веретенчатых опухолей почки в качестве наиболее оптимальной ИГХ-панели рекомендуется использовать антитела к AE1/AE3, AMACR, CK8/18, CA9, CD10, GATA-3, SMA, STAT-6, TLE-1 и PAX8.

7. Для окончательной верификации гистологического варианта ПКК с лейомиоматозной стромой рекомендуется оценивать полный спектр иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

8. Аберрантную экспрессию CK20 в инвертированном варианте инвазивной УК следует использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия с инвертированными папилломами мочевого пузыря и почечной лоханки.

9. В дифференциальной диагностике дивергентных УК помимо классических маркеров (GATA-3, CK7 и CK20) целесообразно использовать ряд неспецифических антигенов. Установлено, что для уротелиального рака с плоскоклеточной метаплазией характерна коэкспрессия CK14 и HMWCK, а для микропапиллярной УК и уротелиального рака с железистой метаплазией — MUC1, MUC2 и MUC5AC. В УК с тубулярным компонентом клетки тубулярных формаций экспрессируют MUC1 и CEA.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Османов, Ю.И. Морфологическая характеристика светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, подвергшейся интерстициальной лазерной коагуляции / Ю.И. Османов, О.В. Теодорович, С.А. Нарышкин, Ж.А. Гаيبов // Научно-практическая конференция с международным участием «Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии» // Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии. 2016. Т.16. № 4.
2. Osmanov, Y. Interstitial Laser Coagulation of Localized Renal Cell Carcinoma / O. Teodorovich, S. Naryshkin, G. Borisenko, Y. Osmanov, A. Kudil, D. Kochiev // The 35th World Congress of Endourology (Vancouver, Canada 2017) // Book of abstracts. 2017. P.339.

3. Османов, Ю.И. Иммуногистохимическая характеристика эпителиоидной ангиомиолипомы почки / Ю.И. Османов, Е.А. Коган // V Съезд Российского общества патологоанатомов. Челябинск, 2017. С. 250–251.
4. Османов, Ю.И. Определение степени инвазии уротелиальной карциномы в биопсиях мочевого пузыря / Ж.А. Гаибов, Ю.И. Османов, Е.А. Коган // V Съезд Российского общества патологоанатомов. Челябинск, 2017. С. 72–73.
5. Османов, Ю.И. Сравнительная морфологическая характеристика и иммунофенотип уротелиальных карцином почечной лоханки и мочевого пузыря / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаибов, Е.А. Коган и др. // **Архив патологии**. 2018; 5: 23–32.
6. Османов, Ю.И. Морфологические и иммуногистохимические аспекты диагностики инвазивных уротелиальных карцином мочевыделительной системы / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаибов, Х.З. Турсунов и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины**. 2018; 8(3): 96–101.
7. Османов, Ю.И. Современная морфологическая классификация и иммунофенотипическая диагностика неинвазивных карцином мочевыделительной системы / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаибов, Х.З. Турсунов и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины**. 2018; 8(4): 80–85.
8. Osmanov, Y. Stem cell markers in urothelial carcinomas and their prognostic value. / E. Kogan, Y. Osmanov, S.Demura // The 31st European Congress of Pathology (Nice, France 2019) // *Virchows Archiv*. 2019. P. 190.
9. Османов, Ю.И. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика молекулярных подтипов уротелиальных карцином / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаибов, Е.А. Коган и др. // **Архив патологии**. 2019; 81(5): 35–44.
10. Osmanov, U. Patient-Derived Non-Muscular Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-l1 Treatment Assessment. / E. Blinova, D. Roshchin, E. Kogan, E. Samishina, T. Demura, O. Deryabina, I. Suslova, D. Blinov, P. Zhdanov, U. Osmanov, M. Nelipa, A. Kaprin // **J Cells**. 2019; (8):1–13.
11. Османов, Ю.И. Иммунофенотипическая характеристика эмбриональных маркеров OCT4, NANOG и эндоглина в канцерогенезе уротелиального рака почечной лоханки и мочевого пузыря / Ю.И. Османов, Л.М. Рапопорт, Е.А. Коган и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины**. 2019; 9(1): 32–39.
12. Османов, Ю.И. Молекулярная характеристика уротелиальных карцином мочевыделительной системы / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаибов, Х.З. Турсунов и др. //

- Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** 2019; 9(2):76–83.
13. Османов, Ю.И. Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Л.О. Севергина и др. // **Онкоурология.** 2019;15(3):126–131.
 14. Османов, Ю.И. Значение иммуногистохимического исследования в диагностике уротелиального рака / Ю.И. Османов, Ж.А. Гаибов, Х.З. Турсунов // **Вестник Ташкентской медицинской академии.** 2019;3:115–119.
 15. Османов, Ю.И. Иммуногистохимическая верификация поверхностной и мышечно-инвазивной уротелиальных карцином в биопсиях мочевого пузыря / Ж.А. Гаибов, Х.З. Турсунов, Ю.И. Османов // **Клиническая и экспериментальная онкология** (Ташкент, Узбекистан). 2019; 3(9): 18–22.
 16. Османов, Ю.И. Клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики почечно-клеточных опухолей с эозинофильной цитоплазмой / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Г.А. Демяшкин и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** 2019;9(3):84–91.
 17. Османов, Ю.И. Морфологическая характеристика и иммунофенотип почечно-клеточных карцином с эозинофильной цитоплазмой / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, С.Г. Раденска-Лоповок // **Архив патологии.** 2020;82(2):20–29.
 18. Османов, Ю.И. Особенности морфологии и иммунофенотипа саркоматоидной почечно-клеточной карциномы / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Г.А. Демяшкин и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** 2020;10(1):35–46.
 19. Османов, Ю.И. Морфологическая характеристика и иммунофенотип светлоклеточных почечно-клеточных карцином / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Г.А. Демяшкин и др. // **Клиническая и экспериментальная морфология.** 2020;9(2):40–51.
 20. Османов, Ю.И. Морфологические особенности и иммунофенотипические аспекты гибридной опухоли / Е.А. Коган, Ю.И. Османов, В. Щекин и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** 2020;2:12–21.
 21. Османов, Ю.И. Особенности экспрессии маркеров стволовых клеток в почечно-клеточных карциномах / Ю.И. Османов, Е.А. Коган, Г.А. Демяшкин и др. // **Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.** 2020;2:28–39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКП — атипичная киста почки;

АМЛ — ангиомиолипома;

ГОХО — гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль;

ИГХ — иммуногистохимия;

КСТ — карцинома из собирательных трубочек;

МИУК — мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома;

МК — медуллярная карцинома;

МКОПНПМ — мультилокулярная кистозная опухоль почки с низким потенциалом малигнизации;

МТВПКК — муцинозная тубулярная и веретенноклеточная почечно-клеточная карцинома;

НМУК — немышечно-инвазивная уротелиальная карцинома;

НПКК — неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома;

НПУК — неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома;

ПККАПКБП — почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с приобретенной кистозной болезнью почки;

ПКК — почечно-клеточная карцинома;

ПМВС — плотность микроваскулярной сети;

ППКК — папиллярная почечно-клеточная карцинома;

ППУК — поверхностная папиллярная уротелиальная карцинома;

СДГД ПКК — сукцинатдегидрогеназа-дефицитная почечно-клеточная карцинома;

СКП — саркоматоидная карцинома почки;

СПКК — светлоклеточная почечно-клеточная карцинома;

СППКК — светлоклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома;

СРНПКК — саркоматоидная неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома;

СРПППК — саркоматоидная папиллярная почечно-клеточная карцинома;

СРСПКК — саркоматоидная светлоклеточная почечно-клеточная карцинома;

СРХПКК — саркоматоидная хромофобная почечно-клеточная карцинома;

СЭСО — смешанная эпителиальная и мезенхимальная опухоль;

ТКПКК — тубулокистозная почечно-клеточная карцинома;

УК — уротелиальная карцинома;

ФГД ПКК — фумаратгидратаза-дефицитная почечно-клеточная карцинома;

ФКП — фолликулярная карцинома почки;

ХПКК — хромофобная почечно-клеточная карцинома;

ЭМИ — электронно-микроскопическое исследование;

ЭСКПКК — эозинофильная солидно-кистозная почечно-клеточная карцинома;

ЭСПКК — эозинофильный вариант светлоклеточной почечно-клеточной карциномы;

ЭХПКК — эозинофильная хромофобная почечно-клеточная карцинома.