

## ЯСНОКЛЕТОЧНАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА

**Хэ Минцзэ**

Аспирант, Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова  
hemingze1997@gmail.com

**Цзен Цзытун**

Аспирант, Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова  
zengzitong999@gmail.com

### CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

**He Mingze  
Zeng Zitong**

*Summary.* This article discusses clear cell papillary renal cell carcinoma (PPRC), which is a newly discovered cancer and the fourth most common type of renal cell carcinoma. In this article, the authors discuss the features of APPLIC, immunohistochemical and genetic profiling, and describe the prognosis of APPLIC based on a systematic literature review and content analysis. The performed study made it possible to determine the key features of PPCC, consider the differential diagnosis of this disease, and describe the optimal prognosis and treatment option.

*Keywords:* clear cell papillary renal cell carcinoma, renal cell carcinoma, differential diagnosis, prognosis, treatment, morphology.

*Аннотация.* В данной статье рассматривается ясноклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома (ЯППКК), которая представляет собой недавно открытое онкологическое заболевание, четвертый по распространенности вид почечно-клеточной карциномы. В данной статье авторы обсуждают особенности ЯППКК, ее иммуногистохимическое и генетическое профилирование, а также описывают прогноз ЯППКК на основании выполненного систематизированного литературного обзора и контент-анализа. Выполненное исследование позволило определить ключевые особенности ЯППКК, рассмотреть дифференциальную диагностику данного заболевания, описать оптимальный вариант прогноза и лечения.

*Ключевые слова:* ясноклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома, почечно-клеточная карцинома, дифференциальная диагностика, прогноз, лечение, морфология.

**Я**сноклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома (ЯППКК) — это недавно открытое онкологическое заболевание, которое представляет собой четвертый по распространенности вид почечно-клеточной карциномы (ПКК). Ясноклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома имеет уникальные морфологические и иммуногистохимические особенности и характеризуется индолентным клиническим поведением. Микроскопически она может имитировать другие ПКК, что осложняет диагностику. В неоднозначных случаях для обоснования диагноза ЯППКК необходима иммуногистохимия. В данной статье авторы обсуждают особенности ЯППКК, иммуногистохимическое и генетическое профилирование, а также прогноз ЯППКК.

Ясноклеточная папиллярная почечно-клеточная карцинома (ЯППКК) была выделена как новая опухолевая единица в классификации почечных неоплазий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года на основании ее уникальных морфологических, имму-

ногистохимических и генетических особенностей, а также индолентного клинического поведения [1–4]. Изначально ЯППКК рассматривалась в 2006 году в контексте конечной стадии болезни почек [5]. Однако спорадические случаи ЯППКК наблюдались у пациентов и без заболеваний почек [6]. Имеющиеся данные говорят о том, что ЯППКК составляет от 1% до 4% всех резецированных опухолей почек и представляет собой четвертый наиболее распространенный вариант ПКК [7].

Имеющиеся данные говорят о том, что ЯППКК схожа морфологически с другими подтипами ПКК, такими как низкосортная ясноклеточная ПКК, папиллярная ПКК с ясноклеточными изменениями и транслокационная ПКК [7, 8]. Важно отметить, что ЯППКК является индолентной опухолью с хорошими клиническими исходами, не имеющая рецидивов, метастазов или поражения лимфатических узлов [9]. Это обуславливает важность правильной дифференциальной диагностики ЯППКК от других подтипов ПКК, которые имеют гораздо худший прогноз. В неоднозначных случаях для постановки пра-

вильного диагноза поможет ряд иммуногистохимических исследований, включая изучение цитokerатина 7 (CK7),  $\alpha$ -метилацил-КоА рацемазы (AMACR), карбоновую ангидразы IX (CA IX), CD10 и транскрипционного фактора E3 (TFE3) [10].

Если говорить о клинических особенностях ЯППКК, развитие опухоли протекает бессимптомно, опухоль обычно обнаруживается случайным образом в нормально функционирующих почках или во время наблюдения за пациентами с конечной стадией заболевания почек. Возраст при выявлении варьирует от 18 до 88 лет, без половых предпочтений [1]. Рентгенологическая визуализация демонстрирует, что ЯППКК представляют собой гетерогенные образования с ровными краями, растущие в пределах или за пределами почечной коры [11]. Примечательно, что ЯППКК имеет индолентное клиническое поведение, и на сегодняшний день не было зарегистрировано рецидивов или метастазов.

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием позволяет представить ЯППКК в виде солидного гетерогенного образования с гладкими краями, растущего за пределы почечной коры.

Рассматривая патологию ЯППКК, необходимо отметить, что ЯППКК представляет собой опухоли небольшого размера, их средний размер составляет 2,6 см. ЯППКК обычно инкапсулированы, имеют хорошо выраженную, тонкую, фиброзную капсулу. Поверхность среза изменчива, часто розово-загорелая с кистозными изменениями без участков некроза. ЯППКК в преимущественном количестве случаев проявляется в виде небольшой одиночной опухоли, однако нередко у пациентов могут быть мультифокальные и/или двусторонние опухоли, или он может сосуществовать с другими почечными опухолями [12, 13]. Подавляющее большинство опухолей на момент презентации находятся на I стадии.

Микроскопически ЯППКК обычно имеют четкий контур, который хорошо видно и фиброзную капсулу. Общая архитектура может быть тубулярной, папиллярной, солидной, кистозной, ацинарной или их комбинацией, наиболее часто встречается тубулярно-папиллярная архитектура с характерными ветвящимися канальцами. В некоторых опухолях небольшие ацинусы или тесно упакованные клетки со скудной цитоплазмой создают впечатление солидной опухоли. Неопластические клетки имеют кубовидную или столбчатую форму с прозрачной цитоплазмой.

Ядра часто маленькие, круглой или овальной формы, с регулярными ядерными мембранами и незаметными или маленькими нуклеолами, что соответствует 1 или 2 классу ВОЗ/Международного общества урологической

патологии (ISUP). Характерно, что ядра обычно располагаются линейно по направлению к люминальной поверхности и в сторону от базальной мембраны, а именно с обратной полярностью.

Опухоль имеет различное количество фиброзной, коллагеновой или гладкомышечной стромы и рассеянные мелкие кровеносные сосуды. В строме ЯППКК присутствуют кальцификаты, отложения гемосидерина, лимфоплазматический воспалительный инфильтрат или некротизирующие гранулемы. Некоторые опухоли могут иметь преобладающий гладкомышечный компонент и ранее назывались ангиомиоаденоматозными опухолями почек (АОДП) [14, 15]. До настоящего времени не было зарегистрировано агрессивного поведения, такого как экстраренальная инвазия, лимфоваскулярная инвазия, некроз или саркоматоидные/рабдоидные изменения.

Для точной дифференциальной диагностики ЯККПП выполняется иммуногистохимическое окрашивание [4]. Опухоль характеризуется диффузной и равномерной иммунореактивностью для CK7 и имеет характерный мембранный рисунок для CA IX [1–3, 7]. Недавно GATA-3 был признан специфическим маркером ЯППКК, он окрашивается положительно примерно в одной трети случаев [16]. Также ЯППКК маркирует высокомолекулярный цитокератин (34 $\beta$ E12), ген парного бокса 2 (PAX2), PAX8, виментин, E-кадхерин,  $\beta$ -катенин, c-MET, CK19, p27, p53, HIF1 и GLUT-1 [17].

Опухоль обычно отрицательна для CD10, RCC антигена, AMACR, TFE3 и фактора транслокации EB (TFEB). Таким образом, ссрRCC имеет уникальный иммуногистохимический фенотип (CK7+, CA IX+ [cuplike], AMACR-, 34 $\beta$ E12+, CD10-, TFE3-), 1,10 что позволяет дифференцировать эту опухоль от других типов рака почки с совпадающими гистологическими особенностями.

Генетически ЯППКК имеет молекулярный профиль, отличный от других видов ПКК, она не имеет делеции хромосомы 3p и мутации гена VHL, которые являются типичными находками для ссрRCC [17, 18]. ЯППКК не имеет нарушений числа копий хромосом 7, 17 и Y [17, 18].

Некоторые соматические мутации, такие как MET, PTEN, ERBB4 и STK11, были выявлены в ЯППКК с помощью секвенирования следующего поколения [19, 20]. Профилирование некодирующих РНК выявило сверхэкспрессию семейства miR-200 в ссрRCC [20, 21]. Недавнее исследование показало, что ЯППКК имеет профиль экспрессии микроРНК, отличный от других видов ПКК, что подтверждает, что ЯППКК является уникальным образованием [21]. Клиническое значение имеющихся результатов неясно, необходимы дальнейшие исследования

для понимания роли этих изменений в патогенезе и клиническом поведении ЯППКК.

Особого внимания заслуживают прогноз и лечение ЯППКК. По результатам наблюдений за 362 пациентами с ЯППКК в литературе (в среднем 38 месяцев), до настоящего времени не сообщалось о рецидиве опухоли, метастазировании или смерти от заболевания [17].

Частичная или полная нефрэктомия является основным методом лечения ЯППКК. Если диагноз может быть поставлен до операции с помощью биопсии сердцевин, для лечения этой индолентной опухоли может быть

использован более консервативный подход, включая минимальные хирургические процедуры, такие как абляция, частичная нефрэктомия или активное наблюдение со строгим контролем [2, 17].

Таким образом, выполненное исследование позволило определить ключевые особенности ЯППКК и рассмотреть дифференциальную диагностику данного заболевания. Выполненный систематизированный литературный обзор и контент-анализ расширяет и систематизирует имеющиеся знания о ЯППКК, что представляет высокую ценность для международного научного сообщества.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon, France: 2016. WHO Classification of Tumours; vol 8.
2. Kuroda N, Ohe C, Kawakami F, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):7312–7318.
3. Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear cell papillary renal cell carcinoma: incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: a single institution study. *Pathol Res Pract.* 2014;210(4):234–241.
4. Williamson SR, Zhang S, Eble JN, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma-like tumors in patients with von Hippel-Lindau disease are unrelated to sporadic clear cell papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(8):1131–1139.
5. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):141–153.
6. Aron M, Chang E, Herrera L, et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(7):873–888.
7. Zhou H, Zheng S, Truong LD, Ro JY, Ayala AG, Shen SS. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45(1):59–64.
8. Dhakal HP, McKenney JK, Khor LY, Reynolds JP, Magi-Galluzzi C, Przybycin CG. Renal neoplasms with overlapping features of clear cell renal cell carcinoma and clear cell papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):141–154.
9. Williamson SR. What is the malignant potential of clear cell papillary renal cell carcinoma? *Urol Oncol.* 2016;34(9):420–421.
10. Alshenawy HA. Immunohistochemical panel for differentiating renal cell carcinoma with clear and papillary features. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(4):893–899.
11. Wang K, Zarzour J, Rais-Bahrami S, Gordetsky J. Clear cell papillary renal cell carcinoma: new clinical and imaging characteristics. *Urology.* 2017;103: 136–141.
12. Anderson DA, Tretiakova MS. Primary renal carcinoid with bilateral multiple clear cell papillary renal cell carcinomas. *Case Rep Pathol.* 2017;2017: 9672368.
13. Park JH, Lee C, Suh JH, Moon KC. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a report of 15 cases including three cases of concurrent other-type renal cell carcinomas. *Korean J Pathol.* 2012;46(6):541–547.
14. Hes O, Comperat EM, Rioux-Leclercq N. Clear cell papillary renal cell carcinoma, renal angiomyoadenomatous tumor, and renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma relationship of 3 types of renal tumors: a review. *Ann Diagn Pathol.* 2016;21:59–64.
15. Deml KF, Schildhaus HU, Comperat E, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and renal angiomyoadenomatous tumor: two variants of a morphologic, immunohistochemical, and genetic distinct entity of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(7):889–901.
16. Mantilla JG, Antic T, Tretiakova M. GATA3 as a valuable marker to distinguish clear cell papillary renal cell carcinomas from morphologic mimics. *Hum Pathol.* 2017;66:152–158.
17. Massari F, Ciccicarese C, Hes O, et al. The tumor entity denominated “clear cell-papillary renal cell carcinoma” according to the WHO 2016 new classification, have the clinical characters of a renal cell adenoma as does harbor a benign outcome. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(3):447–456.
18. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1608–1621.
19. Fisher KE, Yin-Goen Q, Alexis D, et al. Gene expression profiling of clear cell papillary renal cell carcinoma: comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2014;27(2):222–230.
20. Lawrie CH, Larrea E, Larrinaga G, et al. Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes. *J Pathol.* 2014;232(1):32–42.
21. Munari E, Marchionni L, Chitra A, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: micro-RNA expression profiling and comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45(6): 1130–1138.

22. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1345–1356.
23. Parihar A, Tickoo SK, Kumar S, Arora VK. Xp11 translocation renal cell carcinoma morphologically mimicking clear cell-papillary renal cell carcinoma in an adult patient: report of a case expanding the morphologic spectrum of Xp11 translocation renal cell carcinomas. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(3):234–237.
24. Armah HB, Parwani AV. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(1):124–129.
25. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(7):895–909.
26. Udager AM, Mehra R. Morphologic, molecular, and taxonomic evolution of renal cell carcinoma: a conceptual perspective with emphasis on updates to the 2016 World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(10):1026–1037.
27. Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, et al. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Mod Pathol*. 2015; 28(6):845–853.

© Хэ Минцзэ ( e-mail: hemingze1997@gmail.com ), Цзен Цзытун ( zengzitong999@gmail.com ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый МГМУ им. И.М. Сеченова