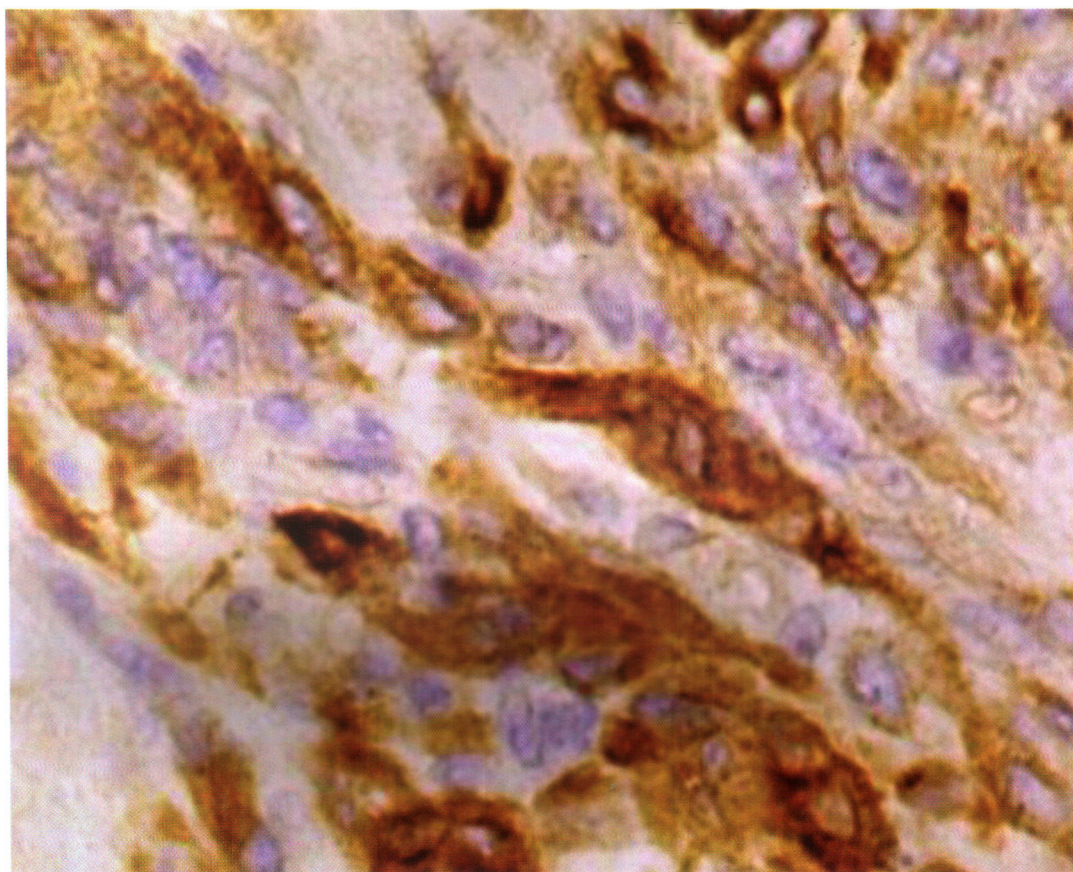


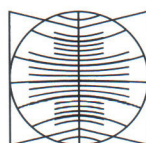
АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



2

2014 Том 76

Основан в 1935 г.



МедиаСфера

Новые подходы к классификации, градации и прогнозу почечно-клеточного рака

Л.В. МОСКВИНА¹, Ю.Ю. АНДРЕЕВА², П.Г. МАЛЬКОВ^{2,3}, Г.А. ФРАНК²

¹Отделение патологической анатомии ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; ²медико-биологический факультет, кафедра патологической анатомии ГОУ «ДПО РМАПО» Минздрава России; ³факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва

New approaches to the classification, grading, and prognosis of renal cell carcinoma

L.V. MOSKVINA¹, YU.YU. ANDREEVA², P.G. MALKOV^{2,3}, G.A. FRANK²

¹Department of Anatomical Pathology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; ²Department of Anatomical Pathology, Biomedical Faculty, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University

Почечно-клеточный рак — гетерогенная группа опухолей. Частые пересмотры гистологической классификации и классификации TNM осложняют ретроспективные исследования больших групп пациентов, затрудняют оценку выживаемости и качества жизни больных. В связи с развитием возможностей терапевтического лечения проблемы стадирования, морфологической диагностики, градации и определения прогностических факторов почечно-клеточных карцином приобрели особую значимость. Несмотря на длительную историю изучения почечно-клеточного рака, среди специалистов нет единого мнения по данным вопросам. Приведен обзор материалов конференции интернационального общества урологических патологов, проведенной в марте 2013 г. в Ванкувере (Канада).

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, классификация, градация, прогноз.

Renal cell carcinoma is a heterogeneous group of tumors. Frequent revisions of its histological classification and TNM staging system complicate the retrospective studies of large patient groups and hamper the estimation of survival rates and quality of life for patients. Due to improving therapeutic possibilities, the problems of the staging, morphological diagnosis, grading, and determination of prognostic factors of renal cell carcinomas have assumed a particular significance. Despite the long-term history of studies dealing with renal cell carcinoma, there is no general agreement among specialists at to these issues. The paper reviews the recent International Society of Urological Pathology Consensus held in Vancouver in March 2013.

Key words: renal cell carcinoma, classification, grading, prognosis.

Число вновь выявленных случаев почечно-клеточного рака (ПКР) увеличивается с каждым годом. Эта группа опухолей очень гетерогенна, включает около десятка нозологических единиц, отличающихся по морфологии, морфогенезу и клиническим характеристикам. Большинство (до 70%) ПКР представлено светлоклеточным вариантом. Классификация ПКР расширяется с каждым пересмотром, что связано с находками генетических различий и накоплением эпидемиологических данных. Однако среди специалистов нет единого мнения о градации ПКР: существующие системы критикуются, разрабатываются новые, не всегда получающие эпидемиологическое подтверждение. Неоднократный пересмотр классификаций (как гистологической, так и TNM) значительно осложняет проведение масштабных исследований и анализ материала. Интересно, что при оценке сопоставимых по численности групп пациентов разные авторы получают различные данные.

Несмотря на более чем двухсотлетнюю историю изучения ПКР, открытие существенных звеньев патогенеза этих опухолей произошло в последние 30 лет. В 1981 г. классификация опухолей почки включала 9 нозологий, в 2004 г. — уже 50, при этом исследователи продолжают описывать новые морфологические варианты [1]. Более 20 лет назад создано интернациональное общество урологических патологов (ISUP — International Society of Urological Pathology), регулярно проходят конференции по основным проблемам урологии. В 2013 г. состоялась конференция, посвященная раку почки, в рамках которой были рассмотрены следующие вопросы: классификация опухолей почки у взрослых; определение степени дифференцировки и факторов прогноза ПКР; стадирование ПКР; молекулярные и иммуногистохимические маркеры диагностики и прогноза ПКР. В конференции приняли участие 113 патологов из Северной Америки, 53 — из Европы, 14 — из Азии, 14 — из Австралии и Новой Зеландии,

9 — из Южной Америки, 3 — с Ближнего Востока. Среди участников встречи были ведущие специалисты по уропатологии: B. Delahunt, M. Amin, P. Argani, D. Bostwick, J. Cheville, J. Eble, J. Epstein, H. Moch, P. Oliveira, M. Zhou и др. [2].

На конференции были приняты поправки к классификации ПКР, в которую включено 5 новых нозологических единиц в этой группе:

- 1) тубулокистозный рак;
- 2) рак как исход хронических приобретенных кистозных болезней почки;
- 3) папиллярный рак со светлыми клетками (светлоклеточный тубулопапиллярный ПКР);
- 4) семейный синдром МiТ: рак, ассоциированный с транслокацией, включая t(6;11);
- 5) наследственный рак, ассоциированный с лейомиоматозом почки.

По трем нозологиям единого мнения достигнуто не было: фолликулярный рак; рак, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы В и транслокацией Alk.

Участники конференции приняли уточнения по ряду нозологий, существующих в классификации ВОЗ 2004 г. Решено при папиллярном раке выделять типы 1 и 2 и не выделять онкоцитарный вариант (тип 3).

По решению экспертов мультилокулярный кистозный ПКР был отнесен к опухолям с низким потенциалом злокачественности [3]. Большинство из них согласились, что мультилокулярный рак может быть отнесен ко 2-й степени злокачественности (G2).

Особое внимание уделено хромофобному ПКР и онкоцитарным/хромофобным опухолям. Так называемые гибридные опухоли почки, сочетающие признаки хромофобного рака и онкоцитомы, вызывают много споров и разногласий. Эта группа опухолей объединяет три нозологии со схожими морфологическими характеристиками, но разным генотипом: опухоли, ассоциированные с синдромом Берт—Хогг—Дьюба (БХД) и онкоцитозом, спорадические, связанные с длительным гемодиализом. Симптомы неспецифичны (кроме БХД). Макроскопически опухоль хорошо отграничена, не инкапсулирована, желто-бурого цвета, с очагами кровоизлияний. Очаги некроза не характерны, могут быть участки фиброобразования. При микроскопии выявляются клетки с обильной зернистой цитоплазмой, формирующие солидные поля и альвеолярные участки. Часто встречаются клетки с перинуклеарным просветлением, двоядерные клетки, однако полиморфизм, свойственный хромофобному раку, не характерен. Четких критериев диагностики не разработано, а иммуногистохимическое (ИГХ) исследование не позволяет достоверно судить о природе новообразования, чаще можно опираться только на клиническое поведение опухоли. Большинство экспертов уверены, что эти опухоли следует рассматривать в рамках группы хромофобного рака с возможным комментарием: «онкоцитарная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности».

Приняты критерии диагностики рака из протоков Беллини (РБ): вовлечение мозгового слоя хотя бы на некоторых участках опухоли, преобладание трубочек, десмопластическая реакция стромы, высокий грейд, инфилтративный рост, исключение других вариантов ПКР или уротелиального рака [2]. В качестве спорных обозначены следующие вопросы: определение опухолей, имею-

щих преимущественную (более 95%) морфологию РБ и небольшой компонент уротелиальной карциномы. Согласно консенсусу, диагноз в этом случае должен звучать как «уротелиальный рак с выраженной железистой дифференцировкой». Аргумент за — различие стромы мочевого пузыря и почки, против — возможное наличие уротелия в опухолях из протоков Беллини как компонента нормальной архитектуры. Второй спорный вопрос: диагностика недифференцированных карцином. Было решено, что при наличии в опухоли компонента РБ диагноз должен звучать как «низкодифференцированный рак из протоков Беллини», а не «недифференцированный (неклассифицируемый) рак почки». По консенсусу РБ не градируется, априори являясь низкодифференцированным.

При ИГХ-исследовании РБ экспрессирует PAX8, слабо — p63 (17–20% наблюдений), уротелиальный рак — PAX8 в небольшом проценте случаев, p63 — почти все наблюдения. ИГХ-уточнение диагноза крайне важно, так как пациентов с уротелиальным раком почки обязательно обследуют на предмет наличия опухоли в мочевом пузыре, что не выполняется при РБ. Кроме того, для последних характерно снижение экспрессии IN11, что имеет значение при дифференциальном диагнозе РБ и медуллярного ПКР [4].

В группе муцинозного тубулярного и веретенноклеточного ПКР описаны наблюдения с низким содержанием слизи (mucin-poor). С генетической точки зрения опухоли этой группы схожи с папиллярным ПКР, однако об общности их происхождения речи пока не идет.

С учетом результатов конференции был предложен проект новой классификации ВОЗ:

Почечно-клеточные опухоли

папиллярная аденома

онкоцитома

светлоклеточный ПКР:

мультилокулярный кистозный светлоклеточный ПКР низкой степени злокачественности*

папиллярный ПКР:

тип 1**

тип 2**

NOS**

хромофобный ПКР:

гибридная онкоцитарная хромофобная опухоль*

рак из протоков Беллини

медуллярный рак почки

рак почки, ассоциированный с МiТ транслокацией*:

рак почки, ассоциированный с транслокацией Xp11

ПКР, ассоциированный с транслокацией t(6;11)*

рак, ассоциированный с нейробластомой

муцинозный тубулярный и веретенноклеточный рак

тубулокистозный рак*

рак почки, ассоциированный с приобретенными кистозными болезнями*

папиллярный рак со светлыми клетками (светлоклеточный тубулопапиллярный ПКР)*

наследственный рак, ассоциированный с лейомиоматозом почки*

ПКР, неклассифицируемый

Метанефральные опухоли

метанефральная аденома

метанефральная аденофиброма

метанефральная стромальная опухоль

Нефробластические опухоли

нефрогенные гнезда

нефробластома
нефробластома с кистозно-папиллярной дифференцировкой

Мезенхимальные опухоли

преимущественно у детей:

- светлоклеточная саркома
- рабдоидная опухоль
- врожденная мезобластическая нефрома
- оссифицирующая опухоль почки детей

преимущественно у взрослых:

- лейомиосаркома (включая почечную вену)
- ангиосаркома
- рабдомиосаркома
- злокачественная фиброзная гистиоцитома
- гемангиоперицитома
- остеосаркома
- синовиальная саркома*
- ангиомиолипома
- эпителиоидная ангиомиолипома*
- лейомиома
- гемангиома
- лимфангиома
- юкстагломерулярная опухоль
- реномедулярная интерстициальная опухоль
- шваннома
- солитарная фиброзная опухоль

Смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли

- кистозная нефрома/смешанная эпителиальная стромальная опухоль

Нейроэндокринные опухоли

- карциноид (высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль)
- нейроэндокринная карцинома (высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль)
- примитивная нейроэндокринная опухоль
- нейробластома
- феохромоцитома

Гематопоэтические и лимфоидные опухоли

- лимфома
- лейкоз
- плазмоцитома

Герминогенные опухоли

- тератома
- хориокарцинома

Метастатические опухоли

Другие опухоли

(* — новые нозологии, по которым достигнут консенсус — 65% участников, ** — нозологии, выделение которых поддержано большинством участников).

Характеристики новых нозологий группы ПКР

Тубулокистозный ПКР (ТК-ПКР). Этот вариант рака был выделен из группы опухолей из собирательных трубочек. Первоначальное название ТК-ПКР — эпителиома Беллини [5]. Описано менее 70 наблюдений. Средний возраст пациентов составил 60 лет (18—94 года), соотношение мужчин и женщин — 7:1. Заболевание протекает бессимптомно, при макроскопическом исследовании обычно выявляются множественные многокамерные кисты. Эти опухоли часто локализованные (pT1—2), предпочтительна хирургическая тактика лечения — резекция почки или нефрэктомия.

Опухоль располагается преимущественно в коре почки, хорошо отграничена от окружающих тканей, на раз-

резе имеет вид губки. При микроскопическом исследовании выявляются хорошо сформированные мелкие или среднего размера трубочки и кистозно-расширенные тубулы в разной пропорции. Просветы трубочек выстланы атипичными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, часто встречаются клетки типа обойных гвоздей (hobnail). Ядра опухолевых клеток увеличены. Ядрышки хорошо заметны (ядрышковый грэйд 3), митозы редки. Строма гипоклеточная, фиброзная, может быть воспалительная инфильтрация. При ИГХ-исследовании клетки опухоли экспрессируют CD10, рацемазу, СК8, 18, 19, реже — СК7 [6], менее чем в половине случаев — PAX2, карбоангидразу IX (CA-IX). В редких наблюдениях была отмечена экспрессия 34βE12. При ультрамикроскопическом исследовании в ТК-ПКР отмечены черты проксимального отдела извитого канальца и дистального отдела трубочек. Молекулярные исследования ТК-ПКР немногочисленны. Выявлено сходство генетических нарушений с папиллярным ПКР (увеличение числа копий 7-й и 17-й хромосомы, потери Y-хромосомы), в то время как со светлоклеточным и хромофобным раком общих черт отмечено не было [7].

Истинное происхождение ТК-ПКР все еще обсуждается: в ряде случаев отмечены общие характеристики с папиллярным раком (в том числе и симультанные опухоли), в других — с раком из протоков Беллини (участки сходного морфологического строения). При постановке диагноза ТК-ПКР следует исключить эти две нозологии.

В литературе описано 4 случая распространенного ТК-ПКР с метастазами в лимфатических узлах, печени, костях. Описано применение сунитиниба для лечения метастатического рака [8].

Рак почки, ассоциированный с приобретенными кистозными болезнями (ПКР-КБ). В результате консенсуса ISUP 91% участников проголосовали за выделение этой опухоли в самостоятельную нозологию. ПКР-КБ — наиболее распространенный вариант рака, развивающийся в «терминальной почке», особенно в результате приобретенных кистозных заболеваний. Большинство опухолей выявляется случайно при контрольном обследовании больного. Опухоль визуализируется как пристеночный солидный компонент в кисте, часто полностью выполняющий ее просвет, или как солидные массы, отделенные от кисты. Некистозные опухоли хорошо отграничены от окружающей ткани почки, возможно формирование фиброзной капсулы с кальцинатами. Мультифокальные и билатеральные поражения отмечаются более чем в 50 и 20% наблюдений соответственно.

При микроскопическом исследовании в ПКР-КБ выявляются ацинарные, тубулярные, солидно-альвеолярные, микрокистозные, папиллярные, солидные участки строения в различных комбинациях и пропорциях [6]. Опухоль характеризуется клетками с эозинофильной цитоплазмой, формирующими крибриформные структуры. Ядра клеток округлые или овальные с везикулярным хроматином и заметным ядрышком. Могут встречаться участки светлых клеток. Одним из важных признаков является наличие межклеточных просветов, определяющих крибриформную структуру опухоли и кристаллов оксалата [6]. В некоторых случаях отмечается саркоматоидная или рабдоидная дифференцировка.

Во многих наблюдениях ПКР-КБ выявляются участки папиллярного строения, из-за чего эти опухоли ранее ошибочно расценивались как папиллярный рак типа 2,

папиллярный рак считался наиболее распространенным вариантом ПКР, развивающимся в «терминальной почке». Наличие светлых клеток иногда приводило к ошибочному диагнозу светлоклеточного рака.

При ИГХ-исследовании ПКР-КБ диффузно экспрессирует рацемазу, фокально — СК7. Описаны позитивные реакции с CD10, RCC, CD57, GST- α [9], однако специфического ИГХ-профиля эти опухоли не имеют.

При генетическом исследовании отмечено увеличение копийности 7, 17, 1, 2, 3, 6, 7, 16-й, Y-хромосомы и потери некоторых из них [10].

ПКР-КБ имеют хороший прогноз, так как чаще всего выявляются на ранних стадиях. Однако по сравнению с другими опухолями «терминальной почки» характеризуются более агрессивным течением [6].

Папиллярный рак со светлыми клетками — ПРСК (светлоклеточный тубулопапиллярный рак). При макроскопическом исследовании ПРСК обычно представляет одиночный узел небольшого размера (не более 6 см), хорошо отграниченный от ткани почки, часто с наличием капсулы. На разрезе желто-белого цвета с участками фиброза, кистозными изменениями. ПРСК представлен светлыми клетками низкой степени злокачественности (G1—2), формирующими папиллярные, тубулярные, ацинарные, кистозные структуры. В отличие от классического папиллярного рака в ПРСК отсутствуют ксантомные клетки, а ядра опухолевых клеток расположены в одну линию, в центре клетки [11, 12]. Некроз не выявляется. Встречаются участки «скомканных» ацинусов, что имитирует солидный рост. Опухоли имеют специфический ИГХ-профиль: положительная реакция с антителами к СК7, CA-IX, высокомолекулярными цитокератинами, отрицательная — с CD10, рацемазой.

В ПРСК нет делеции 3p25, мутации VHL, гиперметилирования VHL, трисомии 7, 17 [13]. Однако по неизвестной еще причине в этих опухолях снижена экспрессия VHL-транскриптов.

В настоящее время считают, что ПРСК имеет благоприятный прогноз, не описано ни одного случая метастатической болезни. Если дальнейшие исследования подтвердят торпидное течение этой опухоли, возможно, ПРСК будет помещен в раздел опухолей с низким потенциалом злокачественности.

ПКР с транслокацией MiT. Подсемейство транслокационных факторов MiT включает TFE3, TFEB, TFEC и MiTF. Изменением генов, вовлекающих 2 из этих факторов, описаны при почечно-клеточном раке. ПКР с транслокацией Xp11, включенный в классификацию ВОЗ (2004), характеризуется изменениями в TFE3. ПКР t(6;11) вовлекает ген TFEB. По общности морфологических и иммуногистохимических характеристик эти опухоли, по мнению участников встречи, должны быть объединены в одну нозологическую подгруппу [2].

ПКР, ассоциированный с транслокацией t(6;11). Описано 30 наблюдений, подтвержденных генетически [6]. Опухоли характеризуются бифазной морфологией: выявляются крупные и мелкие эпителиоидные клетки, последние концентрируются вокруг эозинофильного материала, похожего по составу на компоненты базальных мембран, однако морфологический профиль этих опухолей еще неясен. При ИГХ-исследовании ПКР t(6;11) экспрессируют HMB-45, Melan-A, PAX8, катепсин-K, фокально — цитокератины.

Наследственный рак, ассоциированный с лейомиоматозом почки. Наследственный лейомиоматоз — аутосомно-доминантный синдром, обусловленный герминальной мутацией в гене FH, расположенном в хромосоме 1q42.3-q43 и содержащем 10 экзонов. Первый экзон кодирует митохондриальный сигнальный пептид, участвующий в цикле Кребса. Болезнь характеризуется предрасположенностью к доброкачественному лейомиоматозу кожи и матки, а также развитием двусторонних папиллярных почечно-клеточных карцином и ранних лейомиосарком матки. Ранее считалось, что при наследственном лейомиоматозе развивается папиллярный ПКР типа 2, однако на конференции был достигнут консенсус о выделении этих опухолей в самостоятельную нозологию [6].

Возможные новые нозологии группы ПКР

По некоторым нозологическим вариантам консенсус не был достигнут и их включение в классификацию еще будет обсуждаться.

Фолликулярный ПКР описан в 2004 г. Опухоль состоит из клеток с амфифильной или эозинофильной цитоплазмой, формирующих микро- и макрофолликулярные структуры, напоминающие по строению щитовидную железу. Примерно в половине фолликулов обнаруживается коллоидоподобное вещество. Папиллярные структуры и светлоклеточный компонент не описаны. При ИГХ-исследовании в части опухолей выявляется СК7, CD10, CD56, CD57, виментин, RCC. Экспрессия TTF1 не описана [6].

ПКР, ассоциированный с мутацией сукцинатдегидрогеназы В. ПКР с врожденной мутацией сукцинат дегидрогеназы В, который ассоциирован с синдромом феохромоцитомы/параганглиомы типа 4 (PGL4). Описано менее 10 наблюдений. Опухоли хорошо отграничены от окружающей ткани почки. При микроскопии выявляются гнезда эозинофильных полигональных клеток. Клетки могут содержать вакуолизированную цитоплазму или эозинофильные включения, которые соответствуют структурам митохондрий при электронной микроскопии [2].

ПКР с транслокацией ALK. Описано два наблюдения t(2;10)(p23;22), генетические повреждения соответствуют генетическим нарушениям киназы анапластической лимфомы [14]. Оба наблюдения зарегистрированы у молодых пациентов с серповидно-клеточной анемией. При микроскопии в опухоли выявлены полигональные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и внутрицитоплазматическими просветами.

Рекомендации по другим группам опухолей почки

Обсуждались все опухоли из группы РЕС, включая классические трехфазные ангиомиолипомы (АМЛ), микроскопические АМЛ, АМЛ с преобладанием жировой ткани, интрагломерулярные поражения, онкоцитомоподобные и эпителиоидные АМЛ, АМЛ с эпителиальными кистами. По решению конференции эпителиоидные АМЛ должны быть разделены на эпителиоидные с атипией и эпителиоидные без атипии, хотя критерии оценки достаточно субъективны [15].

В одном из исследований были выделены неблагоприятные прогностические факторы: ассоциация с туберозным склерозом, наличие в опухоли некроза, участков карциномоподобного роста, размер опухоли более 7 см, экстракapsулярное распространение и/или вовлечение почечной вены. При оценке выживаемости пациентов опу-

Таблица 1. Варианты оценки степени дифференцировки ПКР

Год	Автор	Критерии (число степеней дифференцировки)
1932	J. Hand, A. Brodes	Клеточная дифференцировка 1-й градации: G1>75% нормальных клеточных структур, G4<25% нормальных клеточных структур (3)
1949	I. Griffiths, A. Thackray	Морфология клеток, архитектура опухоли, ядерный полиморфизм, митотический индекс (3)
1958	E. Riches	Гистоархитектоника, ядерная гиперхромазия, митозы (3)
1965	W. Mathisen	Гистоархитектоника, ядерная атипия (3)
1965	O. Arner	Гистоархитектоника, тип клеток (4)
1976	P. Hermanek	Гистоархитектоника, тип клеток (3)
1979	R. Boxer	Общее впечатление при микроскопии (3)
1980	W. Hop, B. van der Werf Messing	Степень дифференцировки (3)
1981	D. McNichols	Гистоархитектоника, ядерная атипия, митозы, некроз (3)
1983	C. Selli	Ядерные характеристики, формирование тубулярных структур (4)

холи, содержащие менее 2 описанных параметров, были отнесены к группе низкого риска прогрессии, 2–3 параметра — к группе промежуточного риска, более 4 — к группе высокого риска. Наиболее значимыми факторами оказались участки карциномоподобного строения и экстраклеточное распространение опухоли [16]. На конференции в Ванкувере специалисты не пришли к единому мнению о принятии этих параметров прогноза (64% при принятом уровне консенсуса 65%).

Кистозная нефрома и смешанная эпителиально-стромальная опухоль в действующей классификации представлены как две нозологические единицы в одной группе (смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли), однако наблюдения позволили выявить общность этих заболеваний. Во-первых, обе нозологии развиваются преимущественно у женщин, характерны для одной возрастной группы. Кроме того, описаны случаи сочетания этих опухолей. При ИГХ-исследовании клетки стромы характеризуются сходной экспрессией ER, PgR, в некоторых работах отмечен их общий генотип [17]. 72% участников встречи считают, что новообразования являются одним заболеванием. Противники этой точки зрения напоминают, что многие опухоли почки имеют сходные морфологические черты и иммуногистохимический профиль.

Синовиальная саркома почки перенесена в категорию мезенхимальных опухолей (из группы смешанных мезенхимальных и эпителиальных опухолей): эпителиальный компонент представляет собой предсуществующие собирательные трубочки [16].

Градация и другие прогностические факторы ПКР

В развитии представлений о градации ПКР можно выделить два этапа: «структурный» и «ядерный». Первые попытки разработки шкалы оценки степени дифференцировки ПКР относятся еще к началу XX века. В 1932 г. J. Hand и A. Broders в определении степени злокачественности рака почки применили подход, описанный в 1920 г. A. Brodes и соавт. в отношении плоскоклеточного рака: опухоли присваивалась высокая степень дифференцировки в том случае, если более 75% ее объема представлено структурами, напоминающими нормальную ткань почки, низкая степень (G4) дифференцировки, если «нормальных» структур менее 25%. Промежуточным значениям степени злокачественности соответствовало сохранение структурности в 50–75% (G2) и 25–50% (G3) объема опухоли. Данная схема просуществовала более 15 лет, однако

оказалось, что в ПКР крайне редко встречаются структуры нормальной почки, что сделало эту классификацию неприменимой [18].

Следующие авторы предлагали градацию ПКР уже по статистическим данным — выживаемости больных с опухолями разного строения, учитывая гистоархитектонику, наличие некроза, ядерный полиморфизм, митотический индекс, в некоторых случаях — наличие собственной капсулы опухоли и другие признаки. Данный этап длился до 1980-х годов (табл. 1).

В 1971 г. с работы D. Skinner и соавт. начался «ядерный» этап градации ПКР (табл. 2). Градация опухоли по ядерному полиморфизму лучше соотносилась с кумулятивной выживаемостью. Наиболее успешной оказалась система, предложенная S. Fuhrman и соавт. в 1982 г., она имела хорошую прогностическую значимость при оценке кумулятивной выживаемости больных. В классическом варианте эта схема разрабатывалась для оценки степени дифференцировки светлоклеточного рака и включала морфометрические признаки — размер ядра в мк. Спустя некоторое время критерии S. Fuhrman получили широкое распространение, были включены в рекомендации ВОЗ по оценке ПКР. В середине 1990-х — 2000-х годов было проведено множество исследований по оценке возможности использования критериев S. Fuhrman для определения степени дифференцировки несветлоклеточных вариантов ПКР [19].

Однако критерии, предложенные S. Fuhrman, спорны: в рутинной практике патологоанатом не использует

Таблица 2. Ядерные классификации ПКР

Год	Автор
1971	D. Skinner
1978	K. Syrjanen
1979	R. Boxer
1981	M. Lieber
1982	S. Fuhrman
1986	N. Myers
1986	G. Kloppe
1986	N. Thoenes
1987	B. Delahunt, J. Necey
1989	S. Störkel
2000	Y. Onodera
2002	C. Lohse
2010	G. Paner

методы морфометрии для определения размера ядра, этот параметр может значительно варьировать в зависимости от условий обработки ткани, типа опухоли, артефициальных изменений. Критерий ядерного полиморфизма субъективен. Кроме того, в классификации нет указаний о способе определения конечной степени дифференцировки: по преобладающему компоненту, наиболее злокачественному или среднему результату.

В 2002 г. в клинике Mayo (США) в результате масштабного исследования более 2000 случаев ПКР была предложена оригинальная «ядерная» градация этих опухолей [20], получившая широкое распространение и вошедшая в некоторые прогностические шкалы (алгоритм определения времени безрецидивной выживаемости Mayo Clinic, SSIGN) (табл. 3). Данная классификация четко определяет порядок градации ПКР: по наихудшему компоненту, занимающему не менее одного поля зрения.

Несмотря на общность параметров оценки, при сопоставлении результатов применения этих классификаций в одной группе опухолей были выявлены значительные расхождения (до 46%) преимущественно с понижением степени дифференцировки [21].

Отказ от морфометрических показателей значительно упростил градацию ПКР, однако система Mayo Clinic сохранила ряд существенных недостатков. В частности, она не исключает артефициальные изменения ткани, является достаточно субъективной, а выявление ядрышек при большом (ув. 400) и малом (ув. 100) увеличении может зависеть от навыка специалиста. Кроме того, при сопоставлении градации с показателями выживаемости больных авторы не всегда находят разницу между высоко (G1)- и умереннодифференцированными (G2) опухолями [21]. После 2002 г. в литературе в разное время появлялись противоречивые данные о большей прогностической значимости критериев S. Fuhrman или Mayo Clinic [22].

Одновременно с этим велись активные поиски критериев градации разных гистологических вариантов ПКР. Появляются работы по оценке грейда папиллярного рака: попытки валидации критериев S. Fuhrman, оценка ядерного грейда, поиски собственных критериев.

В частности, в 2006 г. были опубликованы результаты исследования, согласно которым для папиллярного рака более адекватной является оценка ядрышкового полиморфизма, а не критерии S. Fuhrman. Позже аналогичный подход был рекомендован и для светлоклеточного рака [22]. Под ядрышковым полиморфизмом понимают изменения размера продольной оси, периметра, формы ядры-

шек, а не их формальное наличие. Однако морфометрические критерии снова не прижились в рутинной практике. Согласно современным представлениям, наиболее значимым для папиллярного рака является использование «ядерного» грейда, хотя в классификации ВОЗ прописаны критерии S. Fuhrman.

На протяжении всего периода работы над критериями оценки степени дифференцировки ПКР авторы обращали внимание на обособленность хромофобного рака: опухоли этой группы традиционно характеризуются благоприятным прогнозом при небольшом количестве высокодифференцированных карцином в выборке, что связано с их высоким ядерным полиморфизмом. В 2007 г. В. Delahunt и соавт. опубликовали статью «Схема градации S. Fuhrman не применима к хромофобному почечно-клеточному раку». После этого в исследованиях чаще стали использовать «ядерную» градацию, а также новые критерии [23].

В 2010 г. G. Paner и соавт. представили новую систему оценки степени дифференцировки хромофобного рака, в которой постарались нивелировать выраженный ядерный полиморфизм:

G1 — клетки с мономорфными ядрами и равномерным распределением хроматина независимо от степени его конденсации;

G2 — ядерный полиморфизм, выраженная конденсация хроматина, неравномерное его распределение, кластеризация ядер;

G3 — выраженная ядерная атипия, наличие дольчатых гигантских клеток или участков веретенчатого строения.

Определяют степень дифференцировки по наихудшему грейду независимо от занимаемого объема.

Действительно, при использовании предложенных критериев распределение опухолей по степени дифференцировки в группе хромофобных карцином смещалось в сторону высокодифференцированных. При последующей оценке степени дифференцировки хромофобного рака разными авторами (в том числе и нашей группой) было отмечено, что прогностическая значимость критериев G. Paner выше, чем критериев S. Fuhrman, однако их применение не добавляет ничего нового к стадированию опухоли по TNM или учету саркоматоидной дифференцировки.

В международных протоколах исследования ПКР нет четких рекомендаций по определению степени дифференцировки. Так, в протоколе CAP (Американской ассоциации патологов) от 2012 г. говорится, что критерии

Таблица 3. Сравнение критериев S. Fuhrman и «ядерной» градации Mayo Clinic

Группа	Признак	S. Fuhrman	Mayo Clinic
G1	Форма ядра	Круглые одинаковые	Мелкие круглые
	Ядрышко	Нет	Определяются только при ув. 400
G2	Форма ядра	Слабый полиморфизм	Округлые, низкий полиморфизм
	Ядрышко	Определяются при ув. 400	Умеренно увеличенные, определяются при ув. 200
G3	Форма ядра	Высокий полиморфизм	Округлые, полиморфные
	Ядрышко	Определяются при ув. 100	Выраженные, определяются при ув. 100
G4	Форма ядра	Причудливые многолопастные, веретеновидные клетки	Увеличенные плеоморфные или гигантские клетки
	Ядрышко	Выраженные	—
Определение грейда		По наихудшему независимо от занимаемого объема	По наихудшему, занимающему не менее одного поля зрения при большом увеличении (0,55 мм при ув. 400 для микроскопа Olympus BX40)

S. Fuhrman валидированы только для светлоклеточного ПКР, однако протоколом не возбраняется использование их для несветлоклеточных форм, а также возможно применение других классификационных систем при ссылке на критерии.

В протоколе Королевской ассоциации патологов (Англия) от 2006 г. рекомендовано использование критериев S. Fuhrman для светлоклеточного, папиллярного и хромофобного рака.

Рекомендации ISUP [24]. В 2013 г. в Ванкувере утверждена новая схема определения степени дифференцировки светлоклеточного и папиллярного ПКР (ISUP), частично схожая с градацией Mayo Clinic (2002):

G1 — слабо заметные ядрышки или полное их отсутствие при ув. 400 (см. рисунок, а);

G2 — ядрышки хорошо заметны при ув. 400, плохо — при ув. 100 (см. рисунок, б);

G3 — ядрышки выявляются при ув. 100 (см. рисунок, в);

G4 — опухоли с рабдоидной, веретенноклеточной дифференцировкой, гигантскими многоядерными клетками, выраженным ядерным полиморфизмом, скопленным хроматином (см. рисунок, г—е).

Хромофобный ПКР решено не градуировать, пока не будет разработана адекватная система оценки [24]. Кроме того, было рассмотрено включение некроза в градацию светлоклеточного ПКР [22]. При изучении 3017 наблюдений отмечена хорошая корреляция со стадией и выживаемостью, однако рекомендаций по широкому использованию этой системы пока нет. Широко обсуждалась прогностическая значимость гистологических вариантов ПКР, 98% участников считают, что основные варианты ПКР имеют разный прогноз, 73% уверены, что выделение папиллярного ПКР типа 1 и 2 необходимо и оправдано с точки зрения прогноза. Установлено, что прогноз папиллярного рака со светлыми клетками лучше, чем светлоклеточного и «чистого» папиллярного. По прогностической значимости генотипа опухолей из группы ПКР с мутацией MIT консенсуса не достигнуто. Другим известным фактором неблагоприятного прогноза ПКР является саркоматоидная (веретенноклеточная) дифференцировка. Рак, тесно ассоциированный с более плеоморфными веретеновидными или гигантскими злокачественными клетками, напоминающими саркому, определяется как карцинома с саркоматоидной дифференцировкой [24]. Несмотря на отсутствие саркоматоидного варианта ПКР в классификации, в ответе необходимо отражать наличие этого признака, так как веретенноклеточная дифференцировка ухудшает прогноз независимо от количества ее в опухоли. Активно обсуждались диагностические признаки веретенноклеточной дифференцировки: 1) вытянутые эпителиальные клетки; 2) веретеновидные клетки; 3) атипичные веретеновидные клетки, напоминающие саркому; 4) атипичные саркоматоидные клетки даже без веретеновидных признаков. Консенсуса не достигнуто, наибольшее число голосов получили пункты 3 и 4. Отмечено, что в заключении необходимо указывать гистологический вариант опухоли, а при преобладании веретенноклеточной дифференцировки в диагнозе следует указывать «недифференцированный почечно-клеточный рак». Аналогичные рекомендации даны и по рабдоидной дифференцировке. Рабдоидная дифференцировка чаще всего выявляется в светлоклеточном ПКР и ассоциирована с местно-распростра-

ненными опухолями низкой степени дифференцировки (описано 75 наблюдений ПКР с рабдоидной дифференцировкой). При изучении ультраструктуры рабдоидных клеток исследователи установили, что они не являются истинно мышечными, соответственно рабдоидная дифференцировка не может расцениваться как метаплазия. В отличие от рабдоидной опухоли, встречающейся у детей, участки рабдоидной дифференцировки в ПКР у взрослых характеризуются потерей биаллельной инактивации гена *hSNF5/IN11*. Кроме того, эти клетки экспрессируют белок IN11, что позволяет дифференцировать их от медуллярного ПКР. Рабдоидные клетки имеют сходный генотип с клетками ПКР (СК+, vim+, ЕМА+). На основании опубликованных данных эти клетки расценивают не как возникшие *de novo*, а как результат эволюции эпителиальных опухолевых клеток, изначально имеющих одинаковые генетические нарушения (один клон) [25].

Некротические изменения выявляются в 27—31% наблюдений ПКР [22]. Среди возможных причин некроза опухоли рассматриваются иммунная реакция, ответ на острую гипоксию из-за воспаления сосудов, наиболее вероятной причиной считается ремоделирование сосудов [24]. Возможно, в вариантах ПКР причины некроза различаются, что обуславливает разную частоту этого признака. Прогностическое значение некроза впервые было рассмотрено в 1974 г. Опубликовано множество работ, результаты которых часто противоречат друг другу. Согласно консенсусу, 72% участников описывают имеющийся некроз как прогностический признак для сПКР, 54% — для пПКР, 63% — для хПКР, 54% — для ПКР Беллини, 50% исследователей оценивают не только наличие, но и площадь некроза. В результате обсуждения было решено, что существование некроза в опухоли необходимо указывать в рутинной практике для сПКР, причем как при макроскопическом, так и микроскопическом описании. Для сПКР необходимо также указывать процент некроза от объема опухоли при микроскопическом исследовании препарата.

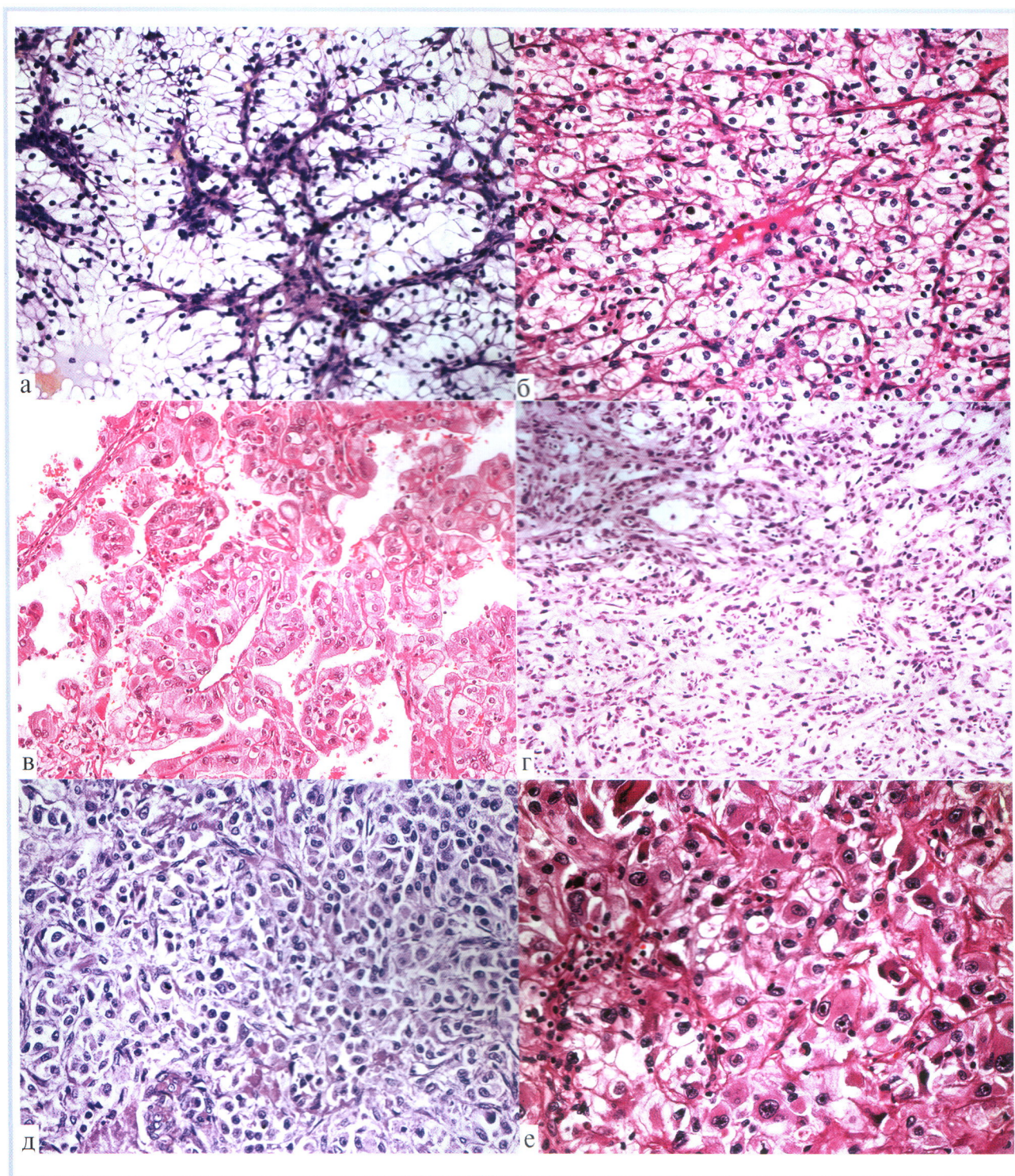
Прогностическое значение микроваскулярной инвазии в настоящее время не определено. При мультивариантном анализе установлено, что наличие микроинвазии не влияет на выживаемость больных, хотя данные приводят разные. На конференции в Ванкувере принято считать микроваскулярной инвазией вовлечение мелких сосудов паренхимы почки вблизи опухоли или псевдокапсулы, необязательно указывать в заключении наличие этого фактора, хотя большинство патологов его описывают, рекомендовано не включать микроваскулярную инвазию в классификацию TNM [24].

Методические рекомендации по стадированию ПКР

Стадия опухоли является одним из наиболее значимых прогностических факторов. ПКР стадируется по 7-му изданию TNM (2009). В Ванкувере даны четкие методические рекомендации по работе с макропрепаратом при правильном диагнозе «почечно-клеточный рак»:

1. При выполнении нефрэдуректомии на препарате определяют положение надпочечника, мочеточника, сосудистой ножки почки. Следует пропальпировать опухоль. По возможности, максимально сохраняют паранефральную клетчатку и фасцию Героты.

2. Мочеточник рассекают вдоль от дистального края резекции до лоханки (без повреждения последней), оценивают состояние слизистой оболочки мочеточника.



Почечно-клеточный рак по критериям ISUP.

а — G1; б — G2; в — G3; г—е — G4. Окраска гематоксилином и эозином.

3. Почку вскрывают одним продольным разрезом по латеральному или медиальному краю через лоханку:

а) вскрытие по медиальному краю (через лоханку и собирательную систему) позволяет хорошо осмотреть соотношение опухоли и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), при необходимости делают дополнительные параллельные разрезы через почечную вену (чтобы осмотреть последнюю).

4. При подозрении на опухолевую инвазию фасции Героты последнюю необходимо окрасить на макропрепарате (зонально).

5. При выполнении резекции почки, если это необходимо (малое расстояние до опухоли), хирургический край также окрашивают.

6. Размер опухоли определяют по наибольшему показателю, учитывая компонент, выходящий под капсулой

или располагающийся в паранефральной клетчатке. При тромбозе почечной (полой) вены опухолевый тромб не учитывают в размере основного узла, описывают отдельно:

а) при мультицентричном раке почки детально указывают все крупные узлы, при микроскопии исследуют не менее 5.

7. При выборе блоков для микроскопии необходимо отразить не только специфические характеристики опухоли (наличие некроза, веретенноклеточной дифференцировки), но и соотношение опухоли с капсулой и синусом почки, надпочечником, лоханкой.

8. Для адекватной оценки необходимо исследовать не менее 3 блоков из расчета 1 блок на 1 см² опухоли.

9. При оценке поражения ипсилатерального надпочечника на макропрепарате крайне важно определить категорию: T4, если опухоль в него врастает; M1, если метастазирует.

10. Для оценки вовлечения паранефральной клетчатки выполняют несколько срезов через опухоль и жировую ткань перпендикулярно капсуле (при явных макроскопических признаках инвазии достаточно 1–2 блоков). При этом следует помнить, что наличие четко отграниченной опухоли в паранефральной клетчатке не является признаком инвазивного роста, в то время как размытая, фестончатая граница или наличие отсеков опухоли в клетчатке — вероятностный признак.

11. Инвазия синуса почки — важный фактор метастазирования опухоли, имеющий большее прогностическое значение, чем инвазия паранефральной клетчатки. Кроме того, наличие в синусе округлых диссеминатов опухоли является вероятным признаком инвазии ветвей почечной вены. При отсутствии макроскопических признаков инвазии синуса почки достаточно 1 блока для исследования; при подозрении инвазии синуса необходимо исследовать не менее 3 блоков.

12. Макроскопическая инвазия почечной вены стадируется как pT3a. Инвазию необходимо подтвердить микроскопически. При исследовании края резекции почечной вены необходимо помнить о сокращении ее стенки после фиксации. Позитивным краем резекции вены считается только микроскопически подтвержденная инвазия.

13. Дополнительно исследуют опухолевый тромб в месте его прикрепления (ножка тромба). При тромбозе нижней полой вены исследуют не менее 2 блоков для подтверждения наличия стенки сосуда и ножки тромба.

14. Исследуют лимфатические узлы ворот почки, если они определяются. Как показали проведенные исследования, лимфатические узлы в воротах почки выявляются не более чем в 10% случаев ПКР, при этом в 80% выявленных макроскопически узлах обнаруживаются метастазы. При микроскопическом исследовании лимфатические узлы выявляются в 25% наблюдений, данных о частоте их поражения нет. Согласно рекомендациям, тщательный по-

иск лимфатических узлов ворот почки при ПКР не оправдан.

15. Обязательно оценивается состояние окружающей ткани почки.

Все приведенные рекомендации необходимо выполнять для адекватной оценки стадии и других прогностических факторов, обуславливающих выбор оптимальной лечебной тактики [26].

Иммуногистохимическое и генетическое исследование ПКР

ИГХ-метод для диагностики опухолей почки применяется редко (87% опрошенных), более 80% опухолей диагностируется при световой микроскопии [27], при исследовании кор-биопсий лишь 14% врачей используют ИГХ-метод. Единого мнения о дифференциально-диагностической ценности ИГХ-маркеров среди экспертов нет, в приведенных ниже таблицах отражены основные антитела, используемые большинством авторов.

ИГХ-исследование необходимо для уточнения локализации опухоли при метастазе без выявленного первичного очага (табл. 4).

Таблица 5. Маркеры дифференциальной диагностики светлоклеточного и хромофобного рака

Маркер	Светлоклеточный	Хромофобный
CK7	—	+
RCC	+	—
CD10	+	—
Vimentin	+	—
CD117	—	+
Parvalbumin	—	+
E-cadherin	—	+
EMA	+	+
MUC1	+	+
CK20	—	—
P504	—	—

Таблица 6. Маркеры дифференциальной диагностики хромофобного рака и онкоцитомы

Маркер	Хромофобный ПКР	Онкоцитома
CK7	+ диффузно	—/фокально/+
MOC31	+	—
EpCam	+	—
Caveolin-1	+	—
EABA	—	+
CD82	+	—
S100A1	—	+
Parvalbumin	+	+
Ksp-cadherin	+	+
CD117	+ диффузно	+ фокально

Таблица 4. Маркеры при подозрении опухоли почки как источника метастаза без первичного очага

Морфология	Вариант	Маркер
Сосочки	Папиллярный	RCC, PAX2
Светлые клетки в ЦНС при подтвержденном синдроме VHL	Светлоклеточный ПКР	CK AE1/3, RCC, CD10, inhibin-a
Наиболее часто используемые маркеры при подозрении на метастаз ПКР		PAX2, PAX8, RCC, panCK, vim, CK7

Таблица 7. Иммунофенотип почечно-клеточных опухолей

Вариант опухоли	Положительный маркер	Отрицательный маркер
Светлоклеточный ПКР	Vim, keratin, EMA, CD10, RCC, Pax2,8, CAIX,	CK7, Ksp-cadherin, parvalbumin
Папиллярный ПКР	Keratin, CK7, p504, RCC	CD117, Ksp-cadherin, parvalbumin, WT1
Хромобластный ПКР	E-cadherin, Ksp-cadherin, CD117, EMA, CK, CK7	Vim, CAIX, p504
Папиллярный рак со светлыми клетками	CK7, Pax2, Pax8	P504, RCC
Рак с транслокацией	TFE3, TFEB, CD10, RCC	CK (или слабая экспрессия)
Онкоцитомы	Ksp-cadherin, parvalbumin, CD117, S100A	CK7, MOC31, EpCam, EABA, CD82, p504, RCC
Метанефральная аденома	S100, WT1, CD57	P504, RCC
ПКР с веретенноклеточной дифференцировкой	CK7, Pax2, Pax8, CD10, vim, p504	
Ангиомиолипома	HMB-45, melan-a, SMA	CK, CD10, RCC, Pax2, Pax8
Уротелиальный рак	CK, CK7, CK20, p63, тромбомодулин, уроплакин	RCC, CD10, Pax2, Pax8

Примечание. EABA — эндогенная активность авидин-биотинового комплекса.

Для дифференциального диагноза светлоклеточного и хромофобного ПКР используют следующую панель антител (табл. 5).

Особые трудности вызывает дифференциальная диагностика эозинофильного варианта хромофобного ПКР и онкоцитомы. Следует отметить, что различия в иммунофенотипе этих новообразований незначительны (табл. 6).

Для дифференциальной диагностики эпителиальных, неэпителиальных и смешанных опухолей почки также была предложена панель антител (табл. 7).

Следует также отметить, что неклассифицируемый ПКР — это диагноз исключения, 72% опрошенных подтверждают этот диагноз по результатам ИГХ-исследования, при этом используется широкая панель кератинов, Pax2, Pax8.

Для определения прогноза ПКР наиболее часто используют CAIX и Ki-67, относительно новые — polybromo-1 (PBRM1), VHL. Результатом экспрессии PBRM1 является белок BAF180, снижение уровня которого по некоторым данным ассоциировано с агрессивным течением заболевания [27], однако 85% экспертов отметили, что клиницисты не обращаются к ним с просьбой определения маркеров прогноза. Генетические исследования не входят в рутинную практику и применяются редко.

Маркеры эффективности лечения для ПКР также не используются в рутинной работе и требуют валидации.

В качестве препаратов первой линии терапии большинства пациентов с метастатическим поражением получают антагонисты эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF). Несмотря на широкий спектр потенциальных белков, препараты второй линии не определены. При неэффективности препаратов первой линии назначают эверолимус (увеличение безрегрессирующей выживаемости по сравнению с плацебо доказано в рандомизированном исследовании III фазы). В исследовании AXIS III фазы показано, что акситиниб (селективный ингибитор второго поколения рецепторов VEGF типа 1, 2, 3) более эффективен, чем сорафениб (препарат первого поколения ингибиторов VEGFR и RAF) [27].

При ИГХ-исследовании экспрессии CAIX в опухоли (на этот белок возлагали большие надежды) отмечена ассоциация экспрессии белка со снижением размера опухолевого узла в ответ на химиотерапию, однако CAIX не является прогностическим белком или маркером эффективности лечения [27]. Показана ассоциация экспрессии CAIX, PTEN, phosS6, phosAkt с ответом на химиотерапию при лечении тенсиролимусом (селективный ингибитор mTOR). В настоящее время описаны характерные цитогенетические изменения светлоклеточного, папиллярного, транслокационного рака. 50% экспертов используют цитогенетику иногда, 48% — не используют никогда и лишь 3% — применяют в рутинной практике. Для определения прогноза цитогенетические исследования не проводятся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. Tumors of the system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. et al. ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am. J. Surg. Pathol. 2013; 37 (10): 1469—89.
3. Mazzucchelli R., Scarpelli M., Montironi R., Cheng L. et al. Multicentric cystic renal cell neoplasms of low malignant potential. Anal. Quant. Cytol. Histol. 2012; 34 (5): 235—8.
4. Gunia S., Erbersdobler A., Koch S., Otto W. et al. Protein gene product 9.5 is diagnostically helpful in delineating high-grade renal cell cancer involving the renal medullary/sinus region from invasive urothelial cell carcinoma of the renal pelvis. Hum. Pathol. 2013; 44 (5): 712—7.
5. Carrión López P., Martínez Ruiz J., Fernández Anguita P.J., Martínez Sanchiz C. et al. Tubulocystic renal carcinoma (low grade collecting duct carcinoma). Arch. Esp. Urol. 2012; 65 (9): 841—4.
6. Srigley J.R., Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod. Pathol. 2009; 22: 2—23.

7. Yang X.J., Zhou M., Hes O., Shen S. *et al.* Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32 (2): 177–87.
8. Amin M.B., MacLennan G.T., Gupta R., Grignon D. *et al.* Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (3): 384–92.
9. Ahn S., Kwon G.Y., Cho Y.M., Jun S.Y. *et al.* Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: further characterization of the morphologic and immunopathologic features. *Med. Mol. Morphol.* 2013; 46 (4): 225–32.
10. Kuroda N., Yamashita M., Kakehi Y., Hes O. *et al.* Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Med. Mol. Morphol.* 2011; 44 (4): 228–32.
11. Aydin H., Chen L., Cheng L., Vaziri S. *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): 1608–21.
12. Rohan S.M., Xiao Y., Liang Y., Dudas M.E. *et al.* Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod. Pathol.* 2011; 24 (9): 1207–20.
13. Wolfe A., Dobin S.M., Grossmann P., Michal M. *et al.* Clonal trisomies 7,10 and 12, normal 3p and absence of VHL gene mutation in a clear cell tubulopapillary carcinoma of the kidney. *Virchows. Arch.* 2011; 459 (4): 457–63.
14. Sukov W.R., Hodge J.C., Lohse C.M., Akre M.K. *et al.* ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (11): 1516–25.
15. Brimo F., Robinson B., Guo C., Zhou M. *et al.* Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34 (5): 715–22.
16. Srigley J.R., Delahunt B., Eble J.N. *et al.* ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (10): 1469–89.
17. Wilkinson C., Palit V., Bardapure M., Thomas J. *et al.* Adult multilocular cystic nephroma: Report of six cases with clinical, radio-pathologic correlation and review of literature. *Urol. Ann.* 2013; 5 (1): 13–7.
18. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2009; 22: 24–36.
19. Chéville J.C., Lohse C.M., Sukov W.R., Thompson R.H., *et al.* Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36 (6): 851–6.
20. Zigeuner R., Hutterer G., Chromecki T., Imamovic A. *et al.* External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur. Urol.* 2010; 57 (1): 102–9.
21. Christine M., Lohse M., Michael L. Blute, M.D. *et al.* Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 118 (6): 312–21.
22. Delahunt B., Sika-Paotonu D., Bethwaite P.B., William Jordan T. *et al.* Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 35 (8): 1134–9.
23. Lee W.K., Byun S.S., Kim H.H., Rha K.H. *et al.* Characteristics and prognosis of chromophobe non-metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study. *Int. J. Urol.* 2010; 17 (11): 898–904.
24. Delahunt B., Cheville J.C., Martignoni G. Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (10): 1490–504.
25. Leroy X., Zini L., Buob D., Ballereau C. *et al.* Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131 (1): 102–6.
26. Trpkov K., Grignon D.J., Bonsib S.M. *et al.*; members of the ISUP Renal Tumor Panel. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (10): 1505–17.
27. Tan P.H., Cheng L., Rioux-Leclercq N. ISUP Renal Tumor Panel. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (10): 1518–31.

Поступила 14.11.2013