



· 论 著 ·

透明细胞乳头状肾细胞癌7例报告并文献复习

丁 祺¹, 常玉清², 袁晓琪³, 方建晨¹

1. 宁波市临床病理诊断中心组织病理科, 浙江 宁波 315000 ;
2. 上海市静安区市北医院病理科, 上海 200040 ;
3. 宁波市妇女儿童医院小儿外科, 浙江 宁波 315000

[摘要] **背景与目的:** 透明细胞乳头状肾细胞癌是最近发现的一种少见的肾脏上皮源性恶性肿瘤, 其生物学行为惰性, 预后较好, 该研究旨在分析透明细胞乳头状肾细胞癌的临床及病理学特点, 与其他亚型鉴别, 以免过度治疗。**方法:** 收集7例透明细胞乳头状肾细胞癌病例, 应用组织病理学、免疫组织化学法并结合相关文献分析其镜下及临床特点。**结果:** 7例患者肿块均位于肾内, 切面灰红或灰黄色, 实性或囊实性, 镜下肿瘤组织呈腺管状、微囊状或乳头状结构, 肿瘤以一种结构为主或多种结构混合存在。细胞质透明, 细胞核圆形或卵圆形, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) /国际泌尿病理协会 (International Society of Urological Pathology, ISUP) 细胞核分级为1或2级。免疫表型: 7例均表达CK7、CK8、vimentin、PAX-8、CA9和CK34βE12, Ki-67增殖指数为5%~10%, 7例均不表达CD117、TFE3和CD10。对本组7例患者随访2个月至4年, 均无复发及转移。**结论:** 透明细胞乳头状肾细胞癌是一种少见的低度恶性肿瘤, 形态学上与多种具有透明细胞和 (或) 乳头状细胞的肾癌有重叠, 需要借助免疫组织化学进行鉴别。

[关键词] 透明细胞乳头状肾细胞癌; 免疫组织化学; 诊断; 鉴别诊断

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.008

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)11-0847-05

Seven cases of clear cell papillary renal cell carcinoma and review of literature DING Qi¹, CHANG Yuqing², YUAN Xiaoqi³, FANG Jianchen¹ (1. Department of Histopathology, Ningbo Clinical Pathological Diagnosis Center, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Pathology, Shanghai Jingan District North Hospital, Shanghai 200040, China; 3. Department of Pediatric Surgery, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China)

Correspondence to: CHANG Yuqing E-mail: cassy2005@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Clear cell papillary renal cell carcinoma is a rare renal epithelial malignant tumor which was recently discovered. Its biological behavior is inert, and its prognosis is good. The purpose of this article was to analyze the clinical and pathological features of clear cell papillary renal cell carcinoma, and differentiate it from other subtypes to avoid overtreatment. **Methods:** Seven cases of clear cell papillary renal cell carcinoma were collected and analyzed by histopathology and immunohistochemistry. **Results:** In 7 cases, the masses were all located in the kidneys. The incised surface was grayish red and grayish yellow, solid or cystic. Under the microscope, the tumor tissue was glandular tubular, microcystic, or papillary. The tumor could be a dominant structure or a variety of structures mixed presence. The cytoplasm was clear, the nucleus was round or ovoid, and WHO/ISUP grading was grade 1 or 2. Immunophenotype results showed that 7 cases all expressed CK7, CK8, vimentin, PAX-8, CA9, CK34βE12, and Ki-67 proliferative index 5% -10%. However, none of them expressed CD117, TFE3 or CD10. All the patients were followed up for 2 months to 4 years without recurrence or metastasis. **Conclusion:** Clear cell papillary renal cell carcinoma is a rare low-grade malignant tumor. Morphologically, it overlaps with a variety of renal cancers with clear cells and/or papillary cells, which can be differentiated by immunohistochemistry.

[Key words] Clear cell papillary renal cell carcinoma; Immunohistochemistry; Diagnosis; Differential diagnosis

近年来, 随着人们对免疫组织化学和分子生物学的深入研究, 已发现十几种肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 亚型^[1], 透明细胞乳头状肾细胞癌 (clear cell papillary renal cell carcinoma, CCPRCC) 是一种近几年刚认识的肾细胞癌^[2], 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 泌尿系统肿瘤分类 (2004) 中未见此类型。然而越来越多的研究发现, CCPRCC有其独特的形态学特点、免疫表型及生物学行为。2013年, 国际泌尿病理协会 (International Society of Urological Pathology, ISUP) 推荐对WHO肾肿瘤分类 (2004) 进行修改, 增加CCPRCC。目前国内文献报道较少, 现收集7例CCPRCC病例进行回顾性分析, 并结合相关文献复习其临床发病特征、病理学诊断及鉴别诊断特点, 以提高对CCPRCC的认识。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集宁波市临床病理诊断中心2011年1月—2017年12月确诊的7例CCPRCC患者, 所有切片均经2名以上主任医师阅片达成一致, 收集相应的临床资料并进行随访。

1.2 方法

所有标本均经4%的甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4 μm厚连续切片, H-E染色, 光镜观察, 免疫组织化学采用EnVision两步法。所用抗体包括CD10、CK7、CK8、CD117、TFE3、Ki-67、vimentin、PAX-8、CA9和CK34βE12等试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司, 用PBS代替一抗作阴性对照。

2 结 果

2.1 临床资料

病例1, 男性, 51岁, B超检查发现左肾占位性病变, 体检: 腹软, 无压痛, 行左肾部分切除术。病例2, 男性, 75岁, B超检查发现右肾占位性病变, CT示右肾下极肿块, 肾癌可能性大, 行右肾部分切除术。病例3, 女性, 49岁, 尿频、

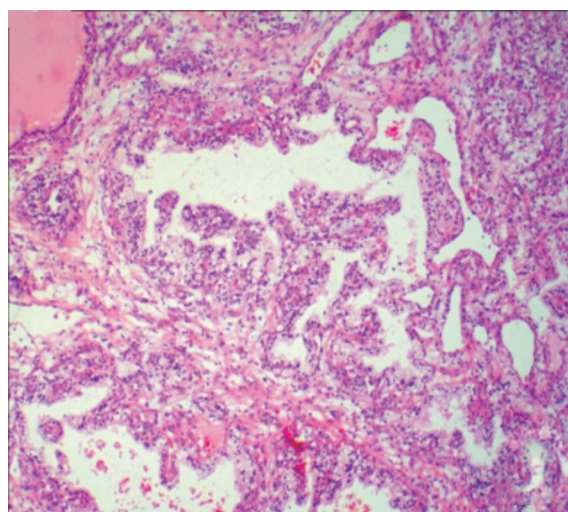
尿急、尿痛1个月, 上腹部不适, CT示左肾占位性病变, 行左肾根治性切除术。病例4, 男性, 36岁, 体检发现左肾占位性病变, 1个月后入院, 全腹软, 无压痛, 双肾区叩击痛阴性, 行肾部分切除术。病例5, 男性, 43岁, 左肾绞痛, 体检无殊, CT示左肾囊实性占位性病变, 行左肾部分切除。病例6, 男性, 53岁, 体检发现左肾占位性病变, 行左肾部分切除术。病例7, 男性, 44岁, 因“结肠多发息肉”住院治疗, 行CT检查示左侧肾脏中部肿瘤, MRI提示左肾上极肿瘤伴出血, 肾癌可能性大。

2.2 大体

7例肿块均位于肾内, 与周围组织界限清楚, 切面部分呈实性, 部分呈囊实性, 灰红或灰黄色, 肿块最大径0.8~3.6 cm。无出血及坏死。

2.3 镜下

肿块与周围组织境界清楚, 可见厚的纤维包膜, 间质纤维组织增生伴出血, 可见散在厚壁血管, 肿瘤细胞显示多种生长方式: 大部分为腺管状结构、微囊结构及数量不等的以纤维血管间质为轴心的真性乳头状结构, 其中有2例可见肾小球样结构, 肿瘤细胞小至中等大小, 立方或柱状, 细胞质透明, 细胞核圆形或卵圆形, 远离基底膜呈线性排列, 核分裂像罕见, 3例为1级, 4例为2级。7例均未见肾盂累及, 未见神经及脉管累及 (图1~6)。



(H-E, ×100)

图1 肿瘤细胞腺管状结构

Fig. 1 Glandular tubular structure of the tumor cells

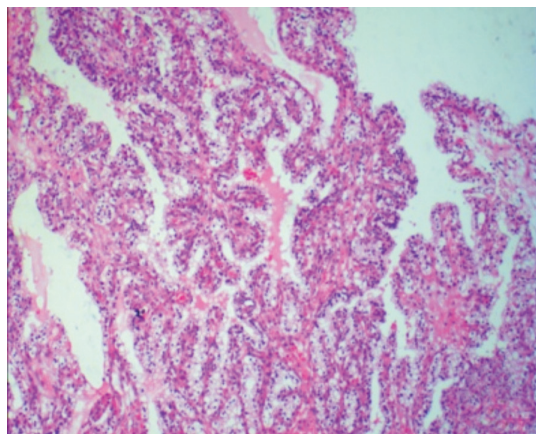


图2 可见肾小球样结构 (H-E, ×100)

Fig. 2 The glomerulus-like structure

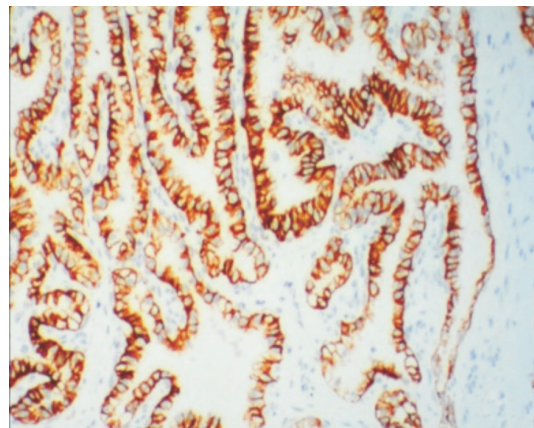


图5 CK7弥漫强阳性 (EnVision)

Fig. 5 Diffuse expression of strong positive CK7

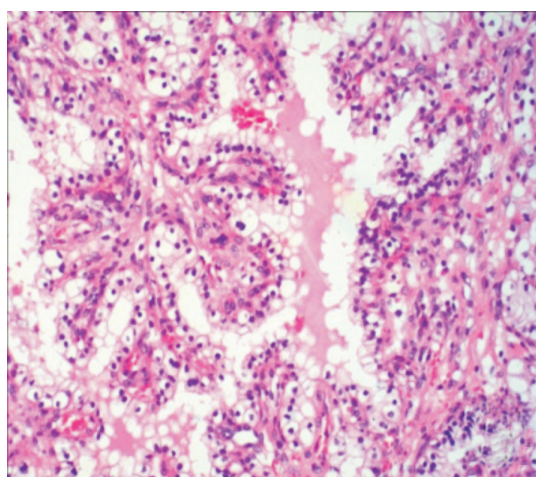


图3 腔内可见红染分泌物 (H-E, ×200)

Fig. 3 Red stained secretions were visible in cavity

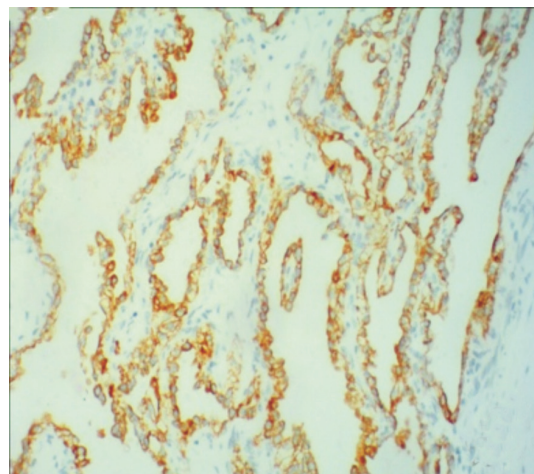


图6 CK34βE12弥漫阳性 (EnVision)

Fig. 6 Diffuse expression of positive CK34βE12

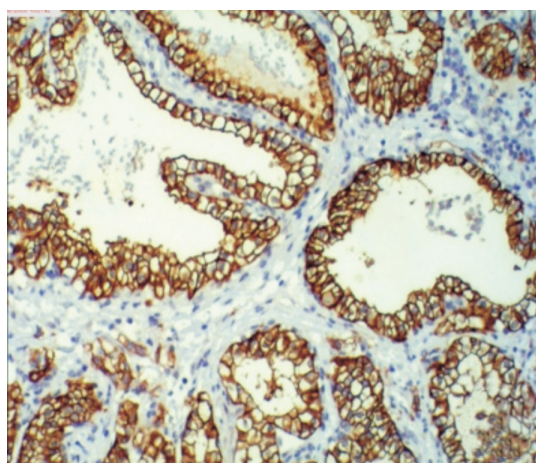


图4 CA9弥漫强阳性 (EnVision)

Fig. 4 Diffuse expression strong positive CA9

2.4 免疫组织化学

7例均表达CK7、CK8、vimentin、PAX-8、CA9和CK34βE12, Ki-67增殖指数5%左右, 7例均不表达CD117、TFE3和CD10。

2.5 随访

本组7例患者术后随访2个月至4年, 均无瘤生存, 均无复发及转移。

3 讨论

CCPRCC由Tickoo等^[3]于2006年首次报道, 目前国外文献报道100余例, 国内饶秋等^[4]、马艺挥等^[5]、赖玉梅等^[6]、肖晓岚等^[7]、王功伟等^[8]、何珏^[9]、李磊^[10]、杨晓群等^[11]

及姬果等^[12]共报道共59例, 将其临床病理特点归纳如下: ① CCPRCC发病年龄较广, 以中老年人居多, 无性别倾向, 文献报道中男性多见, 男性33例, 女性26例, 本组7例患者的发病年龄为36~75岁, 男性6例, 女性1例。② 起初有学者认为CCPRCC主要见于终末期肾病, 后来发现也可见于非肾病^[2, 13], 国内文献报道中绝大多数患者无临床症状, 多系体检时发现占位性病变, 部分患者因腰疼或尿频、尿急、尿痛前来就诊, 李磊^[10]报道有1例伴有逢希伯林道(von Hippel-Lindau, VHL)病。本组7例患者中, 仅1例因尿频、尿急、尿痛前来就诊, 其余6例均无临床症状。③ 大部分肿瘤常单侧单发, 国内文献报道仅3例为双侧发生, 本组7例均为单发性肿瘤。切面灰红或灰黄色, 与周围组织边界清楚, 未见坏死及出血。④ 镜下有完整的包膜。

CCPRCC的肿瘤细胞排列结构包括:

① 管状及囊状: 肿瘤组织形成大小不等的管状及扩张的囊状结构, 囊腔内可见出血及粉染分泌物, 似甲状腺滤泡结构, 部分囊内壁可见乳头生长并突入囊腔; ② 乳头状: 部分乳头为纤细且复杂分支的乳头, 部分乳头为无分支的初级乳头结构, 文献报道中有2例可见肾小球样结构, 本组7例中有2例可见肾小球样结构; ③ 局部形成巢状或腺泡状结构。肿瘤细胞小至中等大小, 圆形、立方形或柱状, 细胞质丰富透明, 细胞核圆形或椭圆形, 典型形态时细胞核远离基底膜位于腔面呈线性排列, 似分泌早期子宫内膜腺体结构^[14], 复习国内文献报道中有1例缺乏核远离基底膜排列的特点, 反而细胞核排列较乱, 部分靠近基底膜^[15], 本组7例患者中, 有6例细胞核排列特点与文献相符, 仅1例出现细胞核排列结构杂乱, 部分远离基底膜位于腔面, 部分靠近基底膜, 表明核的排列特点虽然具有提示意义, 但并不足以作为诊断依据^[16]。WHO/ISUP细胞核分级低, 大部分为1或2级。本组7例患者中, 3例为1级, 4例为2级。CCPRCC间质中可有大量或局灶平滑肌组织, 平滑肌组织可包绕整个肿瘤形成被膜, 或穿插于肿瘤性上皮成分中。局灶可见厚壁血管。国内文献及本组7例患者中均未见肾盂

侵犯, 未见坏死及脉管内瘤栓。

免疫表型方面, 文献中CCPRCC免疫组织化学特征是CK7、CA9弥漫强阳性, 且CA9表达于肿瘤细胞的基底部分及侧缘, 而腔面不表达, 产生特征性的“杯状”着色模式, CD10阴性。本组7例患者一致性弥漫强表达CK7和CA9, 但是CA9均为膜着色, 未见文献报道中的“杯状”着色模式, 除此之外本组还均一致性表达CK34 β E12, 与文献报道^[17]相符, 可与CK7、CA9联合作为诊断CCPRCC的特征性免疫表型。本组还表达vimentin、CK8和PAX-8, Ki-67阳性率较低, 约5%。7例均不表达CD117、TFE3和CD10。在分子遗传学方面, 目前还没有发现CCPRCC有一致性的遗传学改变。所有的研究都显示, 该肿瘤没有肾透明细胞癌所特有的3P缺失、VHL基因的突变, 也没有乳头状肾癌的第7、17号染色体的获得和Y染色体的缺失。

CCPRCC需要与具有管状、乳头状生长的结构, 且细胞质淡染或透明的肾肿瘤鉴别^[1, 18]:

① 透明细胞肾细胞癌: 可伴有乳头状结构, 但是没有分支乳头状排列, 偶尔可见肿瘤细胞的细胞核远离基底部的线性排列, 但是透明细胞肾细胞癌的肿瘤细胞的细胞质更丰富, 透明或嗜酸性, 具有特征性的由小的薄壁血管构成的规则网状间隔, 且免疫组织化学CK7、34 β E12阴性、CD10阳性。② 乳头状肾细胞癌: 由具有纤细的纤维血管轴心的乳头状结构及管状结构构成, 纤维血管轴心可有泡沫状巨噬细胞、胆固醇结晶和砂粒体, 当乳头状肾细胞癌伴透明细胞结构, 并且部分患者CK7阳性, CD10阴性时很难与CCPRCC鉴别, 建议加做P504S以鉴别。③ Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌: 可形成乳头状、囊状及巢状结构, 细胞质透明或嗜酸性, 但是核级是高级别, 常见砂粒体及透明小体, 免疫组织化学TFE3阳性可以鉴别。④ 肾乳头状腺瘤: 由小管状、乳头状及小管乳头状结构构成, 细胞核圆形或椭圆形, 低级别核, 免疫组织化学CK7阳性, 肿瘤细胞的细胞质稀少, 不透明, 且乳头状腺瘤直径小于5 mm, 可以鉴别。

CCPRCC为低度恶性肿瘤, 生物学行为惰

性,预后很好,大多数行肾脏部分切除或根治性切除即可。国内文献报道59例中,43例为T_{1a},16例为T_{1b},平均随访10~132个月,均无复发及转移。本组TNM分期中6例为T_{1a},1例为T_{1b},行肾部分切除或根治性切除后随访2个月至4年,均未见肿瘤复发及转移。

参 考 文 献

- [1] SRIGLEY J R, DELAHUNT B, EBLE J N, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10): 1469-1489.
- [2] AYDIN H, CHEN L, CHENG L, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(11): 1608-1621.
- [3] TICKOO S K, DEPERALTA-VENTURINA M N, HARIK L R, 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 [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(2): 141-153.
- [4] 饶秋,沈勤,周晓军,等.透明细胞乳头状肾细胞癌的临床病理学分析[J].*中华病理学杂志*,2014,43(11):728-731.
- [5] 马艺琿,李国琛,台令华,等.透明细胞(管状)乳头状肾细胞癌1例[J].*临床与实验病理学杂志*,2015,31(5):599-600.
- [6] 赖玉梅,贺慧颖.透明细胞(管状)乳头状肾细胞癌1例报道[J].*诊断病理学杂志*,2015,22(4):247-249.
- [7] 肖晓岚,褚红娟,吴文川,等.透明细胞(管状)乳头状肾细胞癌1例并文献复习[J].*临床与实验病理学杂志*,2014,30(6):683-685.
- [8] 王功伟,沈丹华.透明细胞(管状)乳头状肾细胞癌的病理学诊断[J].*临床与实验病理学杂志*,2014,30(6):663-665.
- [9] 何珏.透明细胞管状乳头状肾细胞癌1例[J].*中国肿瘤临床*,2015,42(8):456-456.
- [10] 李磊.透明细胞管状乳头状肾细胞癌:特征性的低级别上皮性肾肿瘤36例分析[J].*临床与实验病理学杂志*,2011,27(7):726-726.
- [11] 杨晓群,苗娜,王朝夫,等.透明细胞乳头状肾细胞癌的临床病理特征[J].*中华病理学杂志*,2015,44(6):372-376.
- [12] 姬果,奚豪.透明细胞乳头状肾细胞癌1例报道[J].*诊断病理学杂志*,2017,24(7):537-541.
- [13] GOBBO S, EBLE J N, GRIGNON D J, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(8): 1239-1245.
- [14] ZHOU H, ZHENG S, TRUONG L D, et al. 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 [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(1): 59-64.
- [15] 赖玉梅,贺慧颖.透明细胞(管状)乳头状肾细胞癌1例报道[J].*诊断病理学杂志*,2015,22(4):247-249.
- [16] WILLIAMSON S R, EBLE J N, CHENG L, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(5): 697-708.
- [17] ALEXIEV B A, DRACHENBERG C B. Clear cell papillary renal cell carcinoma: incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: a single institution study [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(4): 234-241.
- [18] PRAMICK M, ZIOBER A, BING Z. Useful immunohistochemical panel for differentiating clear cell papillary renal cell carcinoma from its mimics [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2013, 17(5): 437-440.

(收稿日期:2018-05-03 修回日期:2018-07-28)