

嫌色细胞肾细胞癌组织形态学及免疫组化研究

A Morphologic and Immunohistochemical Study of Chromophobe Renal Cell Carcinoma

LI Chang-shui, ZHAO Ming, ZHU Yin, et al.

李昌水, 赵明, 朱音, 郑江江, 余晶晶, 金洁, 诸炯

(宁波市鄞州第二医院/泌尿肾病医院, 浙江 宁波 315100)

摘要: [目的] 观察嫌色细胞肾细胞癌(CRCC)的形态学表现谱, 探讨免疫组化染色在鉴别诊断 CRCC 中的应用。[方法] 回顾性分析 30 例经手术切除病理确诊的 CRCC 的临床资料, 组织形态学表现, 免疫组化染色特征以及预后等信息。[结果] 30 例肿瘤患者中, 18 例肿瘤位于左肾, 12 例位于右肾。组织学上, 6 例为经典型 CRCC, 14 例为嗜酸细胞型, 10 例为混合型。所有病例肿瘤细胞均可见双核化和核周空晕。3 例和 7 例分别可见核内假包涵体及核沟。核分裂相从 0~8 个/10HPF 不等(平均 1 个/10HPF)。23 例肿瘤内可见间质玻璃样变, 17 例可见钙化, 12 例存在坏死。免疫组化染色, 100%CRCC 表达广谱 CK 和 CK7, 93.3%表达 CD117, 50%表达 CD10, 所有病例肿瘤细胞均不表达 Vimentin。[结论] CRCC 在组织构型, 生长方式及细胞形态上存在明显的异质性, 熟悉 CRCC 这些形态学特征以及在适当的情况下辅以免疫组化染色标记可将其与其它形态学类似的肾肿瘤区分开来。

关键词: 肾细胞癌; 嫌色细胞; 组织形态学; 免疫组化; 诊断; 鉴别诊断
中图分类号: R737.11 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2014)05-0437-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.05.B022

嫌色细胞肾细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma, CRCC)约占所有肾脏上皮性肿瘤的 8%~10%, 是继透明细胞肾细胞癌(CCRCC)和乳头状肾细胞癌(PRCC)之后第三常见的肾细胞癌亚型, 临床上具有相对较好的预后^[1]。与 CCRCC 和 PRCC 起源于近端肾细胞上皮不同, 一般认为 CRCC 起源于肾皮质远端集合管的插入细胞。CRCC 在组织形态学上具有明显的异质性, 存在多种生长方式和形态学构型。在目前的 WHO 分类中, CRCC 分为经典型 CRCC 和嗜酸细胞 CRCC 两种形态学亚型^[2]。经典型 CRCC 具有絮状的浅染胞浆, 清晰的细胞膜, 典型的皱缩的“葡萄干样”核以及核周空晕; 嗜酸细胞亚型 CRCC 则具有明显嗜酸性的胞浆, 而典型的 CRCC 核的特征却相对不明显, 容易与其它许多具有嗜酸性或颗粒状胞浆的肾肿瘤相混淆。基于明显不同的处理和预后, 准确地诊断 CRCC 具有重要的临床意义。本文旨在评估在日常实践诊断过程中 CRCC 常见的组织形态学特征, 并进一步研究广谱 CK、CK7、CD10、CD117 以及 Vimentin 等免疫组化标志物在鉴别诊断 CRCC 中的实践应用。

通讯作者: 李昌水, 副主任医师, 学士; 浙江省宁波市鄞州第二医院病理科, 浙江省宁波市鄞州区前河路 1 号(315100); E-mail: lcs3333@163.com

收稿日期: 2014-01-03; 修回日期: 2014-03-10

1 资料与方法

1.1 资料收集

收集浙江省宁波市鄞州第二医院/泌尿肾病医院 2006 年 1 月至 2013 年 6 月间切除的 CRCC 30 例。所有病例均重新回顾组织学切片, 依据 2004 年 WHO 肾肿瘤分类的诊断标准而确诊, 包括整合一系列的形态学表现以及免疫表型特征^[2]。

1.2 方法

标本经 4%甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μ m 切片, HE 染色。复习所有病例的临床病理资料, 记录临床数据(包括临床表现、年龄、性别)以及大体表现(肿瘤大小, 切面质地、纹理以及左、右, 单侧或双侧)。镜下主要观察肿瘤的组织学构型, 生长方式, 有无浸润性生长; 细胞和细胞核特征(核膜, 核周空晕, 核形态等); 核分裂计数, 继发性改变(如肿瘤性坏死, 出血性梗死, 囊性变等); 细胞外基质改变(水肿, 透明变/玻璃样变, 钙化等)。免疫组化染色采用 EnVision 两步法, 广谱 CK、CK7、CD10、CD117 以及 Vimentin 等一抗以及二抗、DAB 显色剂均为 Dako 公司产品。在免疫染色过程中均进行阳性和阴性对照。免疫组化染色依据是否存在染色信号而判断为阴性或阳性。广谱 CK、CK7、Vimentin 胞浆和胞膜着色为阳性, CD10 与 CD117 胞膜着色为阳性。染色范围依据阳性细胞的比例分别定义为阴性(0, -), 局灶/斑驳阳性(+, 0~75%), 弥漫阳性(++>75%)。随访采用电话询问或信件随访, 随访时间从初次手术确诊至 2013 年 12 月。

2 结果

2.1 临床特征

患者年龄 18~89 岁, 平均年龄 48.5 岁。其中男性 12 例, 女性 18 例。约半数患者为体检偶然发现(16 例), 其它则表现为腹痛(11 例), 血尿(9 例)或两者兼而有之(6 例)。所有肿瘤均完整切除, 其中 24 例经肾癌根治切除术, 6 例行腹腔镜下部分肾切除术。所有患者术后均未进行辅助治疗。

2.2 大体特征

肿瘤直径 3.5~18cm 不等, 平均直径为 6.8cm。所有病例均表现为单侧, 单灶性肿瘤, 18 例表现为左肾肿块, 另外 12

例肿瘤位于右肾。大多数肿瘤界限清楚,可见不同程度的包膜(21/30, 70%),少数病例表现为局灶不规则锯齿状边界。切面质地偏嫩,从土黄色至咖啡色不等,偶尔可见金黄色区域,未见实性灰白质硬区(Figure 1)。7例较大肿瘤可见坏死,8例可见出血,3例表现为局灶囊性变。

2.3 镜下表现

组织学上,6例(20%)为经典型 CRCC(80%以上肿瘤具有絮状胞浆,清晰的胞膜以及典型的“葡萄干样”核和核周空晕, Figure 2), 14例(46.7%)为嗜酸细胞型 CRCC(80%以上肿瘤细胞具有嗜酸性胞浆, Figure 3), 10例(33.3%)为混合的经典型和嗜酸细胞型 CRCC(Figure 4)。经典型 CRCC 表现为大的多形瘤细胞混合较小的细胞形成实性片状,或宽大的腺泡状结构,间质内可见散在的大型厚壁血管,血管壁常见玻璃样变性,较大的肿瘤细胞通常围绕血管壁生长。嗜酸细胞亚型 CRCC 肿瘤细胞相对较小,具有明显的颗粒状嗜酸性胞浆。组织构型中,最常见的是宽阔的腺泡状结构(21/30, 70.0%),其余依次为实性(15/30, 50.0%),巢状(8/30, 26.7%),小管状(6/30, 20.0%),梁状结构(6/30, 20.0%)。大多数病例(26/30, 86.7%)表现为上述两种或两种以上混合的

组织学生长方式。1例可见局灶乳头状结构,可能为肿瘤细胞缺血导致黏附性差而形成的假乳头状结构。另外2例肿瘤可见一种少见的生长方式,即微腺性增生伴局部筛状结构,均见于嗜酸细胞亚型 CRCC (Figure 5)。间质特征,23例(76.7%)肿瘤内可见玻璃样间质,17例(56.7%)可见钙化形成。15例(50.0%)肿瘤中,钙化与玻璃样变性有关。钙化多数为小的,粗糙的颗粒状钙化,仅2例(6.7%)为沙砾样钙化小体。12例(40.0%)肿瘤内存在坏死,其中8例为大体可见坏死,而其余4例为显微镜下的肿瘤性坏死。所有病例中均可见不同程度的双核细胞和核周空晕。核圆形或呈皱缩的“葡萄干样”,偶尔可见巨核细胞存在,但无明显的核仁。7例(23.3%)可见核沟,3例(10.0%)可见核内假包涵体形成。核分裂相从0~8个/10个高倍镜视野(HPF)不等,平均为1个/10HPF,未见非典型核分裂。20例肿瘤病理分期为 pT₂ 期,3例为 pT₁ 期,7例为 pT₃ 期。23例肿瘤诊断时局限于肾实质内。1例可见侵犯至肾周脂肪组织,2例可见肾窦血管浸润。

2.4 免疫组化染色结果

30例(100.0%)肿瘤细胞弥漫表达广谱 CK,斑驳或弥漫表达 CK7(Figure 6),28例(93.3%)局灶或弥漫表达 CD117



Figure 1 Gross appearance of eosinophilic variant CRCC, with circumscribed tan brown tumor and focal hemorrhage and cyst formation

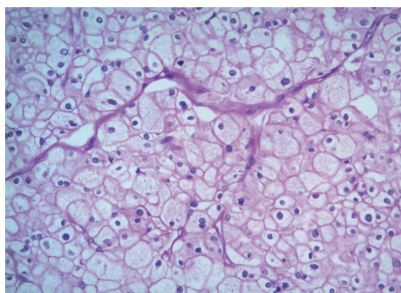


Figure 2 Classic CRCC with large pale cells showing distinct membranes and reticular cytoplasm and perinuclear halos (HE×200)

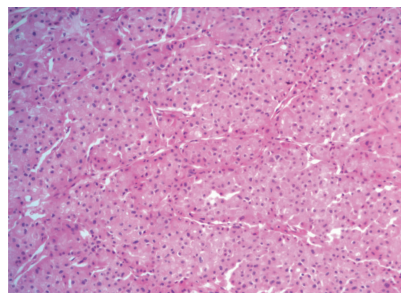


Figure 3 Eosinophilic CRCC with broad alveolar and nested growth patterns (HE×100)

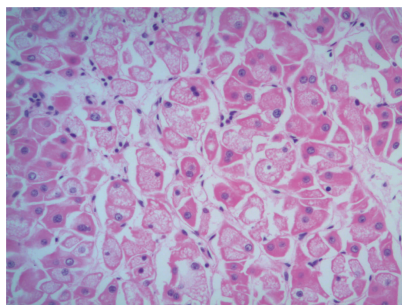


Figure 4 Mixed type CRCC showing larger cells with palely reticular cytoplasm and smaller cells with eosinophilic cytoplasm (HE×200)

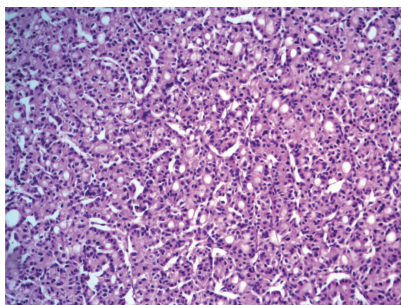


Figure 5 Distinctive microglandular growth pattern observed in eosinophilic subtype CRCC (HE×100)

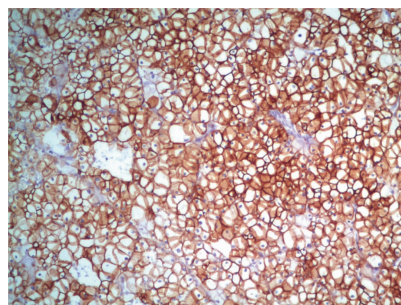
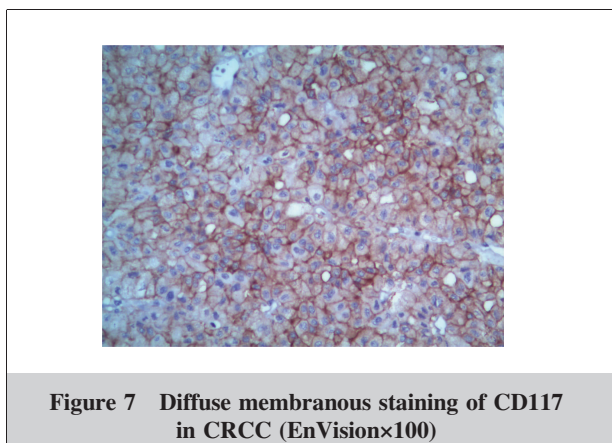


Figure 6 Diffuse staining with membrane accentuation of CK7 in CRCC (EnVision×100)

(Figure 7), 15 例 (50%) 局灶或弥漫表达 CD10, 所有病例肿瘤细胞均不表达 Vimentin。



2.5 随访结果

18 例患者获得随访资料, 随访时间从 5~48 个月不等, 平均随访时间为 29 个月。16 例患者无瘤存活; 1 例患者在术后随访至 33 个月发现肝转移, 该例肿瘤在诊断时存在血管内浸润; 另 1 例患者死于其他疾病。

3 讨论

CRCC 是一种独特的肾细胞癌类型, 组织学上分为经典型和嗜酸细胞亚型^[1,2]。基于其相对较好的预后, 认识这一类型的肾细胞癌具有重要的临床意义^[3]。经典型 CRCC 需要与侵袭性更强的普通型 CCRCC 鉴别, 而嗜酸细胞亚型 CRCC 需要与与之形态学存在明显重叠的嗜酸细胞腺瘤区别, 后者通常是一种良性肿瘤。

临床上大多数的 CRCC 为单侧性肿瘤, 将近 11% 可为双侧发生^[4]。本组研究病例均为单侧发生。增强 CT 及 MRI 显示 CRCC 通常是一种少血管的肾细胞癌, 明显不同于富于血管的 CCRCC^[5]。大体上, 典型的 CRCC 界限清楚, 瘤体可能较大, 直径从 1~30cm 不等; 常见纤维性假包膜, 切面呈均质的实性或略带分叶状, 表现为土黄色至黄褐色不等, 偶尔可见出血、坏死及囊性变^[6]。嗜酸细胞亚型 CRCC 切面常为深棕色或红褐色^[1,3]。7%~15% 的 CRCC 可见嗜酸细胞腺瘤常见的中央纤维性瘢痕, 因此这一大体特征对于鉴别两者并无实质性帮助^[3]。

组织学上, 经典型 CRCC 是实性成片的多角形肿瘤细胞组成, 瘤细胞胞膜清楚, 胞浆浅染呈网状或絮状; 常见混合有较小的嗜酸性瘤细胞。瘤细胞核核形不规则, 深染, 常见核周空晕和双核细胞。低倍镜下检查肿瘤细胞清楚的核膜使得瘤细胞呈现植物细胞样改变。与 CCRCC 丰富的血窦样间质不同, CRCC 的血管较厚, 常见玻璃样变性。多角形细胞常常靠近血管壁分布。嗜酸细胞亚型 CRCC 则由较小的具有颗粒状嗜酸性胞浆的瘤细胞组成, 核膜相对不是很清楚, 核周空晕也不甚明显。肿瘤细胞核分裂相罕见。CRCC 具有明显的形态

学异质性, 不同肿瘤之间, 甚至于同一肿瘤的不同区域可见多种不同的生长方式。文献中描述的 CRCC 形态学谱系包括宽阔的腺泡状, 致密的实性或巢状结构, 小管或小梁状, 罕见的情况下可见囊状扩张以及局灶乳头形成, 同一肿瘤通常具有多种生长方式^[3,6]。这与本组病例观察的结果基本一致。本组 2 例肿瘤内除了上述的结构特征之外, 还存在一种独特的微腺性增生伴局灶筛状结构, CRCC 的这一生长方式在文献中还未报告过, 在肾肿瘤鉴别诊断中可能造成混淆。此外, 本组研究还发现少数 CRCC 的肿瘤细胞可表现为具有明显的纵行核沟以及核内假包涵体形成, CRCC 的这些细胞学改变在文献中也很少被提及, 其所潜含的诊断意义尚不十分明确, 需要更大宗的研究来进一步阐明。总之, CRCC 这些少见的组织形态学特征提示我们在观察到这些改变时需要考虑 CRCC 的可能, 特别是在肾肿瘤穿刺活检诊断时更是如此。形态学上, 存在絮状胞浆, 皱缩的“葡萄干样”核以及核周空晕, 缺乏血窦样间质可有助于将 CRCC 与 CCRCC 区分开来; 而存在上述提及的多种混合的结构生长方式则是鉴别 CRCC 与嗜酸细胞腺瘤最有用的特征^[7]。此外, 绝大多数经典型 CRCC 用 Hale 胶状铁染色时, 胞浆中可见不同程度的弥漫性胶状铁颗粒, 被认为是鉴别诊断 CRCC 与其它形态学相似的肾肿瘤有用的方法之一, 其它肾肿瘤 Hale 胶状铁染色仅呈弱阳性, 如嗜酸细胞腺瘤呈灶状弥散分布, CCRCC 呈滴状分布。但需要注意的是, 嗜酸细胞为主的 CRCC 病例 Hale 胶状铁染色仅为局灶阳性或弱阳性甚至可能阴性, 因此不能仅凭 Hale 胶状铁染色结果鉴别诊断嗜酸细胞亚型 CRCC 与嗜酸细胞腺瘤^[1]。

各种免疫组化标志物可用于诊断 CRCC, 其中 CD117 具有较高的应用价值。文献报道 82%~100% 的 CRCC 表达 CD117, 通常表现为弥漫的胞膜着色^[8,9], 这与本组研究观察的结论相一致, 本组 30 例 CRCC 中 28 例或局灶或弥漫的表达 CD117。CCRCC 通常不表达 CD117, 因此该标志物可有助于鉴别诊断 CRCC 与 CCRCC^[8]。然而需要注意的是, 文献报道 71%~100% 的肾嗜酸细胞腺瘤表达 CD117, 因此单纯应用该标志物无助于嗜酸细胞腺瘤与 CRCC 的鉴别诊断^[9]。研究表明, 86%~100% 的 CRCC 表达 CK7^[10,11], 与该结论相一致, 本组研究发现所有的 CRCC 均表达 CK7。而已经有证据表明, 绝大多数的 CCRCC 和嗜酸细胞腺瘤通常不表达 CK7^[11]; 与此同时, 大多数的 CCRCC 表达广谱间叶性标志物 Vimentin, 而 CRCC 和嗜酸细胞腺瘤基本上不表达 Vimentin^[12]。CD10 在许多良恶性肾上皮性肿瘤中均可表达, 尽管其在 CCRCC 和 PRCC 中相对表达较高, 在 CRCC 及嗜酸细胞腺瘤中表达相对较少, 但对于具体病例而言, 单独应用该标志物对于鉴别诊断 CRCC 与 CCRCC 和 PRCC 基本没有应用价值^[1]。因此, 联合应用 CK7、CD117 以及 Vimentin 可有助于鉴别诊断 CRCC 与 CCRCC 和嗜酸细胞腺瘤。

CRCC 总体预后相对较好, 5 年无疾病存活率可达 90%

以上^[3]。Peyromaure 等^[13]研究表明将近 97% 的 CRCC 在诊断时局限于肾内, 与该结论相一致, 本组病例中大多数为低分期(pT₁ 和 pT₂ 期)。影响 CRCC 预后的临床病理因素包括肿瘤大小, 分期, 坏死, 血管浸润, 肉瘤样改变等^[3]。本组随访的 18 例患者中, 绝大多数患者在手术切除肿瘤后无疾病生存, 尽管随访的时间相对较短, 但 1 例患者随访 33 个月出现肝转移, 该肿瘤在诊断时即存在血管内浸润, 提示其为昭示预后不佳的因素之一。

CRCC 是一种形态学独特的低级别肾细胞癌, 在组织结构上具有明显的异质性, 熟悉 CRCC 这些不同的结构特征有助于将其与 CCRCC 和嗜酸细胞腺瘤区分开来。而在免疫表型方面, CRCC 通常表达 CK7、CD117, 不表达 vimentin, 具有重要的鉴别诊断意义。

参考文献:

- [1] Mills SE, Carter D, Greenson JK, et al. Sternberg's diagnostic surgical pathology [M]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- [2] Ma JH, Guan YY, Zheng S, et al. Progress in pathological classification of renal cell carcinoma[J]. Journal of Oncology, 2008, 14(5): 334-336. [马建辉, 关有彦, 郑闪, 等. 肾细胞癌病理分类的新进展[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(5): 334-336.]
- [3] Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(12): 1822-1834.
- [4] Tannenbaum M, Madden JF. Diagnostic atlas of Genitourinary pathology [M]. Churchill Livingstone; Elsevier, 2006.
- [5] Prasad SR, Narra VR, Shah R, et al. Segmental disorders of the nephron: histopathological and imaging perspective [J]. Br J Radiol, 2007, 80(956): 593-602.
- [6] Yusenko MV. Molecular pathology of chromophobe renal cell carcinoma: a review [J]. Int J Urol, 2010, 17(7): 592-600.
- [7] Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases [J]. J Urol, 1995, 154(3): 964-967.
- [8] Liu L, Qian J, Singh H, et al. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma. An optimal and practical panel for differential diagnosis [J]. Arch Pathol Lab Med 2007, 131(8): 1290-1297.
- [9] Wang HY, Mills SE. KIT and RCC are useful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from the granular variant of clear cell renal cell carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(5): 640-646.
- [10] Pradhan D, Kakkar N, Bal A, et al. Sub-typing of renal cell tumours: contribution of ancillary techniques [J]. Diagn Pathol 2009, 28(4): 21.
- [11] Mathers ME, Pollock AM, Marsh C, et al. Cytokeratin 7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma [J]. Histopathology, 2002, 40(6): 563-567.
- [12] Huang W, Kanehira K, Drew S, et al. Oncocytoma can be differentiated from its renal cell carcinoma mimics by a panel of markers: an automated tissue microarray study [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(1): 12-17.
- [13] Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 61 cases [J]. Cancer, 2004, 100(7): 1406-1410.

《胸部肿瘤放射治疗策略》出版启事

由毛伟敏教授和许亚萍教授组织浙江省肿瘤医院/浙江省胸部肿瘤研究指导中心的中青年骨干编写的《胸部肿瘤放射治疗策略》, 是一本系统介绍胸部恶性肿瘤诊断以及放射治疗规范和进展的学术专著。

全书内容主要针对临床一线的放射治疗工作者, 以循证医学为基础, 并结合目前国内外的临床指南, 重点介绍了肺癌、食管癌、乳腺癌等常见胸部恶性肿瘤近年来的放射治疗新技术、新进展, 放射治疗与化疗、靶向治疗、内分泌治疗、手术治疗等手段的联合应用, 并对肿瘤的疗效评价、放射治疗并发症的处理作了较为详细的阐述。大量引用了近年来国内外的最新资料, 并参考了美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的 2013 指南中的诊治规范。

体现综合治疗的原则是该书的另一特点。在胸部恶性肿瘤中有较多争议的部分, 如局部晚期非小细胞肺癌的多学科综合治疗, 由多个科室的专家联合执笔, 以两个章节的篇幅详细阐述; 在以手术为基础的食管癌多学科综合治疗部分, 全面地讨论了手术与术前新辅助放化疗联合以及术后辅助放化疗联合的意义。

该书由中国抗癌协会副理事长、山东省肿瘤医院院长、中国工程院院士于金明教授作序, 由美国 Georgia Regents University 的 Feng-Ming (Spring) Kong 教授和浙江省肿瘤医院陈明教授担任主审, 由军事医学科学出版社出版发行。