

透明细胞乳头状肾细胞癌 10 例临床病理分析

Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma: A Clinical Pathological Analysis of 10 Cases

XIA Yan, MA Jie, HE Xiang-lei

夏言, 马杰, 何向蕾

(浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院, 浙江 杭州 310014)

摘要: [目的] 探讨透明细胞乳头状肾细胞癌(clear cell papillary renal cell carcinoma, CCPRCC)的临床病理学特征、诊断及鉴别诊断。[方法] 回顾性分析 10 例 CCPRCC 患者的临床表现、病理学特征及免疫组化表型。[结果] 10 例患者中 6 例男性、4 例女性, 年龄(48~78)岁, 其中 7 例为体检或其他疾病检查时偶然发现, 3 例不典型腹部症状。CT 显示多为等低混杂密度影, 增强后不均匀强化, 肿物最大径(1.5~7.0) cm, 行部分肾或全肾切除, 1 例失访, 其余无瘤生存至今。巨检肿物界清, 切面灰黄灰红, 质软。光镜可见乳头状为主, 腺管状、囊泡样及巢状结构混合存在的结构, 细胞温和, 胞质透亮, 胞核远离基底膜呈线性排列, 核仁不明显, 核级 1~2 级。CK7、CA-IX、PAX-8、CK(34 β E12)、Vimentin 均阳性(10/10), Cyclin D1 阳性(4/4), 部分 CD10 阳性或灶阳(5/10), P504s、TFE3 均阴性, 其中 CA-IX 呈“杯状”着色模式。[结论] CCPRCC 是一种新近提出的肾细胞癌亚型, 具有较为惰性的生物学行为, 形态上与透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌等不易区分, 在典型的组织结构基础上可借助免疫组化与分子检测加以鉴别诊断。

主题词: 肾细胞癌; 乳头状透明细胞; 临床病理

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2021)09-0783-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B015

透明细胞乳头状肾细胞癌 (clear cell papillary renal cell carcinoma, CCPRCC) 是一种惰性肾上皮性肿瘤, 2006 年 Tickoo 等^[1]在研究终末期肾病(end stage renal disease, ESRD) 合并的肾脏肿瘤时发现, 2012 年国际泌尿病理协会(ISUP)提出将其归为一类新的肾细胞癌亚型^[2], 2016 版 WHO 泌尿肿瘤分类中正式被列为肾细胞癌的一个新的类型^[3]。CCPRCC 兼有透明细胞和乳头状结构两种病理特征, 却与透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, CCR-CC)、乳头状肾细胞癌 (papillary renal cell carcinoma, PRCC) 有着不同的生物学行为^[4], 其发病率低, 相对少见。本文回顾性分析 10 例 CCPRCC 患者的临床资料、病理学特征及免疫组化表型等, 以期进一步提高对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2019 年 6 月间浙江省人民

通信作者: 夏言, 医师, 硕士; 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院病理科, 浙江省杭州市拱墅区上塘路 158 号 (310014); E-mail: 361651740@qq.com

收稿日期: 2021-05-04; **修回日期:** 2021-06-10

医院病理科确诊的 10 例 CCPRCC, 男性 6 例, 女性 4 例, 年龄(48~78)岁, 中位年龄 58.5 岁。3 例为体检发现肾脏占位, 4 例为伴随其他疾病检查时偶然发现, 3 例为腰腹部不适或疼痛。10 例患者 CT 表现多为团块状等低密度影伴不均匀强化, 临床行病变部分肾切除(8/10)或全肾切除(2/10)。术后随访(23~86)个月, 除 1 例失访外, 其余患者均存活且无复发或转移(Table 1)。

1.2 方法

所有标本经 3.7% 中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m 连续切片, HE 染色, 光镜观察。免疫组化采用 En Vision 两步法, 所有一抗 CK7、CA-IX、PAX-8、CK(34 β E12)、Vimentin、Cyclin D1、CD10、P504s 和 TFE3 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 用已知阳性组织作为阳性对照, 用 PBS 代替一抗做阴性对照。

1.3 巨检

10 例肿块均位于肾实质内, 与周围组织界限清楚, 其中 7 例呈实性, 3 例呈囊实性, 切面灰黄或灰红色, 质软, 1 例伴出血, 其余均无出血或坏死。肿块最大径(1.5~7.0) cm, 平均最大径 3.3 cm(Table 1)。

1.4 镜检

肿块与周围组织境界清楚, 可见纤维包膜。肿

Table 1 Clinical features of the 10 CCRCC patients

No.	Gender	Age (years old)	Clinical symptom	CT scan	Size (cm)	Operative type	Follow-up (month)
1	Female	48	No symptom	Isodense mass,irregular enhancement	7.0	RN	NED(23)
2	Male	55	No symptom	Isodense mass	5.6	PN	NED(33)
3	Male	57	No symptom	Isodense mass,irregular enhancement	2.0	PN	NED(53)
4	Female	78	No symptom	Isodense mass,irregular enhancement	1.8	PN	NED(67)
5	Male	60	No symptom	Isodense mass	1.5	PN	NED(70)
6	Male	61	Abdominal pain	Isodense mass,irregular enhancement	2.2	PN	NED(71)
7	Female	50	No symptom	Isodense mass,irregular enhancement	2.5	RN	NED(72)
8	Male	60	Flank pain	Isodense mass,irregular enhancement	4.0	PN	NED(72)
9	Male	48	Abdominal pain	Isodense mass,irregular enhancement	4.0	PN	NED(86)
10	Female	67	No symptom	Isodense mass,irregular enhancement	2.5	PN	NA

Notes:PN:partial nephrectomy;RN:radical nephrectomy;NED:no evidence of disease;NA:not available

瘤细胞生长方式多样,可见乳头状、腺管状、囊泡样及巢状结构混合存在,多以囊性乳头状为主,可见囊内乳头、初级乳头以及次级乳头状;部分可见大小不等的囊腔或腺管样结构,囊内或管腔内可见嗜伊红的分泌物。肿瘤细胞小至中等大,呈立方形或柱状,胞质透明空泡样;细胞核呈圆形或者卵圆形,多远离基底膜呈线性排列,核仁不明显,Furhman核分级主要为1~2级(Figure 1)。间质可见厚壁血管及多少不等的纤维或平滑肌成分穿插,出血多见。10例均无神经侵犯、无脉管侵犯,无肿瘤性坏死,未见肾盂或肾周组织累及,病理分期:pT_{1a}期8例,pT_{1b}期2例。

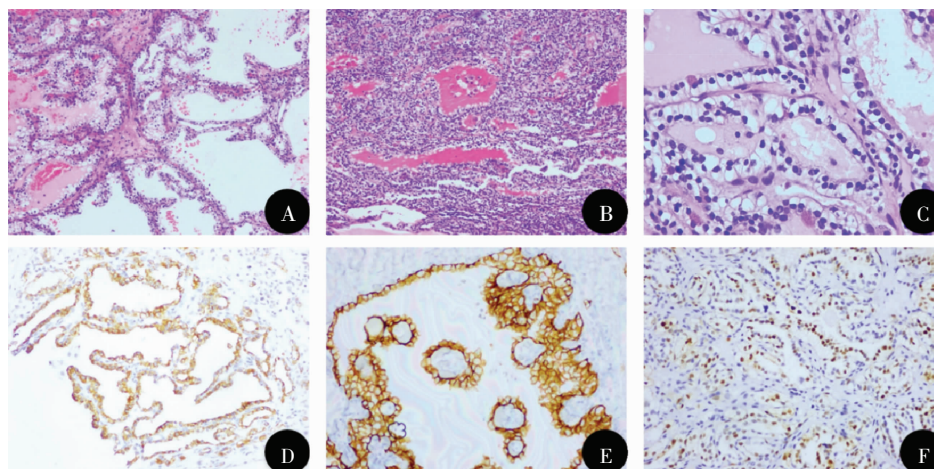
1.5 免疫组化

10例病例肿瘤区域CK7、CA-IX、PAX-8、CK(34βE12)、Vimentin均呈阳性,其中CA-IX腔面不着色,在基底部和侧面形成特征性的“杯状”着色模式;有5例CD10阳性或灶区阳性;P504s、TFE3均阴性。有4例病例加做Cyclin D1染色,结果均为阳性(4/4)(Figure 1)。

2 讨论

CCPRCC起初是在研究ESRD时发现,后续研究中发现其并不一定

在ESRD基础上发生,散发多见,也可合并逢希伯林道(von Hippel-Lindau,VHL)综合征^[5-6],发病率占肾细胞癌的1%~4%,现已成为继CCRCC、PRCC和嫌色性肾细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma,CRCC)后第4位常见的肾细胞癌亚型^[7]。结合文献^[2-4],CCPRCC平均发病年龄为53.3岁,以老年人多见,男女比例约为1.3:1,男性稍多见,临床症状不明显,多因体检发现肾脏占位而就诊,偶有腰腹部疼痛、间断血尿等症状。本次我们收集的10例病例均未伴有ESRD或VHL综合征,男女比例为1.5:1,中位年龄58.5岁,其中7例为体检或其他疾病检查时偶然发



Low-power mirror shows that the tumor arrangement is mainly papillary (A, HE×100), glandular tubular, vesicle-like and nest-like mixed exist, and eosin secretions can be seen in the lumen (B, HE×100). Under high magnification, it can be seen that the cells are mild, the cytoplasm is transparent, the nucleus is linearly arranged away from the basement membrane, the nucleolus are not obvious, and the nuclea level is mainly grade 1~2 (C, HE×400). Immunohistochemical staining showed that CK7 pervaded strong positive (D), CA-IX formed a characteristic "cup-shaped" coloring pattern (E) on the side of the basal layer, and the Cyclin D1 staining showed that the nuclear nucleus was positive (F).

Figure 1 Pathological features of clear cell papillary renal cell carcinoma

现,3例不典型腰腹部症状,与文献报道基本相符。4例伴随疾病分别为直肠癌、肾上腺瘤、非霍奇金淋巴瘤化疗后及类风湿性关节炎,目前尚未发现其与CCPRCC的相关性。

CCPRCC实验室检查多无明显异常,缺乏特异性肿瘤标志物,影像学特点^[8]与CCRCC较为相似,CT平扫时肿瘤大多密度均匀,偶呈囊性低密度灶,增强时“快进快出”;MRI显示混杂不均信号。本文10例CCPRCC影像学上CT征象多为等低混杂密度影,增强后不均匀强化,表现相符;然而影像学表现对区分肾细胞癌亚型的作用并不大,确诊CCPRCC仍需要病理学检查。

CCPRCC大体上肿瘤为境界清楚的类圆结节,常位于肾脏皮质,多单发,直径为(0.2~7.5)cm。切面呈黄褐色或红褐色,实性,质地中等,伴有出血或囊性变,无明显坏死。体积大者可累及肾盂肾盏黏膜及肾脏被膜,不见肾周脂肪侵犯,病理分期多为pT₁期。组织学形态上,低倍镜下肿瘤排列呈乳头状、管状腺泡样、囊性以及巢状实性,其中乳头状和管状腺泡样最常见,可见复杂的分支乳头,腺腔内常见嗜酸性分泌物;高倍镜下可见肿瘤细胞较温和,呈立方-低柱状,胞浆透明,胞核远离基底膜呈线性排列,核仁不明显(Furhman分级1~2级),核分裂相不易见;间质可见丰富的毛细血管网伴有“流产型”血管,可见多少不等的纤维或平滑肌成分,部分病例以平滑肌成分为主,与肾血管平滑肌腺瘤样肿瘤(renal angiomyoadenomatous tumour,RAT)构成一个肿瘤谱系^[9]。肿瘤通常无坏死,无神经和脉管侵犯。本次病例大体及组织学形态均与文献相符,均无坏死、无神经和脉管侵犯,部分病例出血伴丰富的毛细血管,间质可见管壁不完整、发育不全的“流产型”血管,未见明确的以平滑肌增生为主的间质成分。

CCPRCC的免疫表型具有特征性^[10],除表达CK(34βE12)、PAX-8外,几乎所有肿瘤细胞弥漫表达CK7,CA-IX呈“杯口状”表达,其在腺体腔面不表达,与CCRCC的“盒状”完整表达模式相区别。CA-IX表达表明其在缺氧条件下调节细胞增殖^[11],参与肿瘤发生、发展,Vimentin阳性表达预示其与上皮-间质转化有关。CCPRCC不表达P504s和TFE3,对于CD10的表达文献报道不一,我们此次10例病例中有5例存在阳性或局灶弱阳表达。Leroy等^[12]发现在83%CCPRCC中存在Cyclin D1弥漫的细胞核表

达,本文Cyclin D1染色的4例病例均可看到核的阳性表达。另外,Mantilla等^[13]研究发现GATA3在CCPRCC诊断中灵敏度和特异度分别是76%和100%,可作为一种新的标志物用于区分其他肾细胞癌。免疫组化诊断CCPRCC时具有重要价值,在典型的组织学形态基础上,对抗体的选择要兼顾诊断与鉴别诊断,提高诊断准确性以防误诊。

分子遗传学方面,CCPRCC没有KRAS、BRAF、EGFR等常见突变基因的改变^[14],也未发现其他肾细胞癌中存遗传学改变,如3p染色体缺失、VHL基因突变或VHL启动子甲基化,或7号和17号染色体三体及Y染色体缺失^[15]。尽管偶有VHL基因突变^[16],但并不具有普遍一致的特征性。此外,有学者通过芯片检测来研究CCPRCC的miRNA表达谱,证实其与CCRCC、PRCC存在多个miRNA的差异性表达^[17]。

CCPRCC鉴别诊断:(1)CCRCC:肿瘤大体上切面呈金黄色或五彩色,常伴出血坏死,镜下无分支乳头,胞浆更丰富,细胞核分级可更高,无远离基底线性排列结构。免疫组化示CA-IX呈完整的膜阳性和浆阳性,CD10膜阳性,无或偶有CK7表达。遗传学上可见染色体3p缺失、VHL基因的突变。(2)PRCC:乳头纤维血管轴心可见泡沫样组织细胞聚集、砂粒体钙化及含铁血黄素沉积,肿瘤细胞胞浆常嗜酸为主,核级可更高,可见坏死。免疫组化表达P504s和CD10,一般不表达CA-IX。遗传学上具有第7和17号染色体三倍体及Y染色体的缺失。(3)Xp11.2易位/TFE基因融合相关性肾癌:年轻人好发,透明细胞和乳头状排列,但肿瘤细胞异形性显著,胞质丰富嗜酸性,细胞核级别更高,核仁明显,间质常见砂粒体钙化或色素沉积。免疫组化特征性的表达TFE3,弥漫表达CD10。基因检测呈Xp11.2染色体异位和TFE3基因融合。(4)低度恶性潜能多房性肾肿瘤:完全由囊腔构成的肿瘤,囊腔间隔常有致密胶原。免疫组化不表达CK(34βE12)和Cyclin D1。遗传学上VHL基因突变或染色体3p缺失支持多房性肾细胞癌诊断。

CCPRCC的病理分期以pT₁为主,具有惰性生物学行为^[18],临床治疗以单纯手术切除为主,根据肿瘤大小和部位行部分肾切除术或根治性肾切除。目前为止,尚无肿瘤复发转移或致死的报道,其预后良好,5年总生存率>94%^[5]。本次研究的10例pT₁期患者,8例部分肾切除,2例全肾切除,最长随访时间86个月,除1例失访,均无瘤生存。因此,CCPRCC

的生物学行为可能更趋良性肿瘤, 将其与其他亚型肾细胞癌区别诊断, 可防止临床过度治疗, 亦可减少患者及家属的心理负担。

总之, CCPRCC 作为一种新近提出的新的肾细胞癌亚型, 形态上与 CCRCC、PRCC 较难区分, 可借助免疫组化与分子检测加以辅助诊断, 以提示临床其具有惰性的生物学行为及较好的预后。

参考文献:

- [1] 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[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(2): 141–153.
- [2] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The international society of urological pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10): 1469–1489.
- [3] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 94–105.
- [4] Wang Y, Ying D, Jian W, et al. Clinical features and survival analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma: a 10 year retrospective study from two institutions[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 1010–1022.
- [5] 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 angi[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(7): 873–888.
- [6] 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[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(8): 1131–1139.
- [7] Cimadamore A, Liang C, Scarpelli M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know—a narrative review[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(3): 1506–1520.
- [8] 邱敏, 卢剑, 马潞林, 等. 透明细胞乳头状肾细胞癌的诊治经验[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2016, 37(9): 655–659.
- [9] Qiu M, Lu J, Ma LL, et al. The experience of diagnosis and treatment for clear cell papillary renal cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Urology*, 2016, 37(9): 655–659.
- [9] 赵明, 何向蕾, 张大宏, 等. WHO(2016)泌尿男性生殖系统肿瘤组织学分类解读[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(2): 119–124.
- Zhao M, He XL, Zhang DH, et al. Classification and interpretation of male reproductive system tumors in WHO(2016) urinary tract[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 33(2): 119–124.
- [10] Kim M, Joo JW, Lee SJ, et al. Comprehensive immunoprofiles of renal cell carcinoma subtypes[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 602.
- [11] Courcier J, Taille A, Nourieh M, et al. Carbonic anhydrase ix in renal cell carcinoma, implications for disease management[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7146.
- [12] Leroy X, Camparo P, Gnemmi V, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is an indolent and low-grade neoplasm with overexpression of cyclin-D1[J]. *Histopathology*, 2014, 64(7): 1032–1036.
- [13] Mantilla JG, Antic T, Tretiakova M. GATA3 as a valuable marker to distinguish clear cell papillary renal cell carcinomas from morphologic mimics[J]. *Hum Pathol*, 2017, 66: 152–158.
- [14] Raspollini MR, Castiglione F, Cheng L, et al. Genetic mutations in accordance with a low malignant potential tumour are not demonstrated in clear cell papillary renal cell carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(6): 547–550.
- [15] R Somorácz, Kuthi L, Micsik T, et al. Renal cell carcinoma with clear cell papillary features: perspectives of a differential diagnosis[J]. *Pathol Oncol Resh*, 2019, 26(3): 1767–1776.
- [16] Alaghebandan R, Montiel DP, Luis AS, et al. Molecular genetics of renal cell tumors: a practical diagnostic approach[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12(1): 85.
- [17] Munari E, Marchionni L, Chitre A, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: micro-RNA expression profiling and comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(6): 1130–1138.
- [18] Williamson SR. What is the malignant potential of clear cell papillary renal cell carcinoma? [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(9): 420–421.