

透明细胞性肾细胞癌在不同组织学分类中的比较研究

陈 明^① 崔 巍^② 张艳辉^③ 刘素香^③ 刘岩雪^③ Ximing J. Yang^④ 姚 欣^①

摘要 目的:比较2004年WHO肾细胞癌组织学分类标准与1997年WHO及更早的分类标准的异同,总结常见的诊断差异及可能原因,纠正及更新对肾细胞癌的传统病理分类的观念。方法:收集天津医科大学肿瘤医院2004年2月至2008年2月间,根治性肾切除术术后病理诊断为透明性肾细胞癌249例,按2004年WHO肾癌组织学分类标准重新分类,并收集相关临床资料进行分析。结果:原分类法的249例透明细胞癌,经重新分类后,发现透明细胞癌176例,乳头状肾细胞癌42例,嫌色细胞癌5例,多房性囊性肾细胞癌3例,混合型肾细胞癌23例(透明细胞癌+乳头状肾细胞癌21例,乳头状肾细胞癌+嫌色性肾细胞癌2例)。结论:部分乳头状肾细胞癌与嫌色肾细胞癌过去易被诊断为透明细胞癌,两者具有相似的胞浆特点,及对其组织学特点认识不清是其主要原因;中国人乳头状肾细胞癌的发病率与国外相近,且其亚型的分类及诊断有待进一步的研究。

关键词 肾透明细胞癌 肿瘤 诊断 病理

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.24.020

Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Comparative Research in Different Histological Classifications

Ming CHEN^{1,2,3,4}, Wei CUI², Yanhui ZHANG³, Suxiang LIU³, Yanxue LIU³, Ximing J. YANG⁴, Xin YAO¹

Correspondence to: Xin YAO, E-mail: yaixin1969@yahoo.com.cn

¹Department of Urological Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cancer of Tianjin City, Tianjin 300060, China

²Department of Hepatobiliary Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

³Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

⁴Feinberg School of Medicine, Northwestern Memorial Hospital Northwestern University, Chicago, IL 60611, USA

Abstract Objective: To compare the old classification and 2004 World Health Organization (WHO) histological classification in renal cell carcinoma, summarize the differences and possible reasons, and correct the traditional pathological concepts about kidney cancer. **Methods:** A total 249 cases, in which pathological results showed clear cell renal cell carcinomas after radical nephrectomy during 2004 and 2008 in Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, were reclassified according to the 2004 WHO renal cell carcinoma histological classification system. **Results:** After reclassification, 179 cases of clear cell renal cell carcinoma (CCRCC), 42 cases of papillary renal cell carcinoma (PRCC), 5 cases of chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC), 3 cases of multilocular cystic renal cell carcinoma, and 23 cases of mixed cell renal cell carcinoma (CCRCC + PRCC 21 cases, PRCC + ChRCC 2 cases), were classified. **Conclusion:** Some ChRCCs and PRCCs were easily diagnosed as CCRCC in the past. The similar cytoplasm and some confusion with PRCC and ChRCC are the main reasons. Thus, the diagnostic standard of PRCC subtypes needs further study.

Keywords Clear cell renal cell carcinoma; Tumor; Diagnosis; Pathology

透明细胞性肾细胞癌(CCRCC),又名肾透明细胞癌,是最常见的肾细胞癌,其发病率约占肾细胞癌的60%~85%^[1]。近年来我国各地报告肾透明细胞癌的发病率均有明显上升趋势^[2]。2004年WHO依据组织形态学免疫表型、遗传学特征等方面的最新研究进展对肾癌组织病理学制定了最新的分类方法^[3]。但2004年新分类标准在国内应用较晚,对其认识仍不完善,而且不同机构诊断差异较大。目前大量的临床和基础实验均基于新的组织学分类标准,且新分类标准是正确制定诊疗方案及评价预后的基础。

因此,对本院泌尿肿瘤科2004年至2008年施行根治性肾切除术的249例肾脏透明细胞癌病例依新分类标准进行重新分型,探讨新旧肾细胞癌分类中的差异。

1 材料与方法

1.1 资料

天津医科大学肿瘤医院2004年2月至2008年2月间,根治性肾切除手术后病理诊断为肾脏透明细胞癌病例249例。本研究符合医学伦理相关规定。

1.2 方法

对所有249例肾透明细胞癌,收集其H.E染色切

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院泌尿肿瘤科,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060);②肝胆肿瘤科;③病理科;④IL, USA, Northwestern Memorial Hospital, Northwestern University, Feinberg School of Medicine

通信作者:姚欣 yaixin1969@yahoo.com.cn

片,部分缺失者,对其石蜡包埋的肿瘤标本进行重新切片及H.E染色,必要时行免疫组化染色,按2004年WHO肾细胞癌组织学分类标准,由两位专业的病理学医师进行重新镜检分类,并收集相关临床及病理资料进行分析。

1.3 对混合型肾细胞癌的诊断标准

当肿瘤组织中含有2种或2种以上的组织学分型时,按其所占主要比例的类型进行分类^[4],当两种不同组织学分型的比例相当时(都接近于50%时),将其归为混合型肾细胞癌。

1.4 组织学分级标准

依照Fuhrman分级的4级分级系统^[6],对于混合型肾细胞癌的分级按其分类中的较高级别定级。

1.5 乳头状肾细胞癌亚型的分类

按构成其小管、乳头状结构的细胞类型的特点进行了重新分类,共分为3类:透明乳头型(构成其乳头状结构的细胞为透明细胞),嗜酸乳头型(构成其乳头状结构的细胞为单层嗜酸性细胞,伴随颗粒样嗜酸性胞浆),经典乳头型(可归类为WHO PRCC分型中Ⅰ型或Ⅱ型)。

2 结果

2.1 新分类诊断结果

透明细胞癌70.68%(176/249),乳头状肾细胞癌16.87%(42/249),嫌色细胞癌2.00%(5/249),多房性囊性肾细胞癌1.20%(3/249),混合性肾细胞癌9.24%(23/249),其中包括透明和乳头混合型21例,乳头和嫌色混合型2例)。249例肾透明细胞癌按新分型标准重新分型结果及组织学分级情况(表1)。

表1 249例肾透明细胞癌重新分型结果及组织学分级情况
Table 1 The results of pathological typing and histological grading in 249 CCRCC after reclassification

病理类型	I	II	III	IV	总计
透明细胞癌	46	127	3	0	176
乳头状癌	6	23	10	3	42
嫌色细胞癌	0	0	4	1	5
多房性囊性肾细胞癌	3	0	0	0	3
透明和乳头混合型	2	18	0	1	21
乳头和嫌色混合型	0	1	1	0	2

2.2 大体及组织病理学特点

透明细胞癌(clear cell carcinoma,CCRCC):肿瘤直径2.3~16 cm,平均6.6 cm。大体切面以灰黄灰白为主(86/176),部分切面多彩状(33/176),部分暗红色(12/176),35例可见肿瘤切面出血,坏死或囊性变。镜下可见肿瘤细胞被薄壁血管分隔成网泡状结构,胞浆透明或嗜酸性,其中部分可见腺泡样结构,

其内含嗜酸性浆液(图1)。

乳头状肾细胞癌(Papillary renal cell carcinoma,PRCC):肿瘤直径1.5~12 cm,平均4.3 cm。大体切面以灰黄灰白色为主(26/42),10例呈结节状,6例可见出血,坏死或囊性变。部分肿瘤可见纤维性包膜。镜下可见肿瘤组织中,均具有至少50%以上的乳头状结构。其乳头结构多为典型乳头状、小管状结构,也可见梁状、片状结构或混合有以上两种,或两种以上结构同时存在(图2,3)。

嫌色性肾细胞癌:肿瘤直径3.5~8 cm,平均6.1 cm。大体切面灰黄灰红色(5/5),1例可见分叶状结构。镜下肿瘤多为实体性结构,肿瘤细胞排列成片状实性巢状,并被纤细的纤维血管索分隔,血管多为厚壁血管,血管周围的癌细胞常增大。肿瘤细胞多为体积较大的多角形嫌色细胞和小圆形嗜酸细胞,细胞膜非常清晰(图6)。其中1例肿瘤细胞部分见双核,核仁小,常见明显的核周空晕。

多房性囊性肾细胞癌:肿瘤直径4~7 cm,平均6.5 cm。大体切面灰黄灰红色2例,1例呈结节状,均可见切面为多房性囊肿,腔内充以透明或血性液体,与周围肾组织分界清楚。镜下囊腔间隔由纤维组织构成,间隔的内壁衬覆单层胞质透明的细胞,胞核较小,分化好。

混合型肾细胞癌:1)透明和乳头混合型(MRCC)21例:肿瘤直径3.5~11 cm,多为实性,切面多灰黄灰白色(12/21),部分切面暗红色(5/21),部分切面褐色(4/21),4例可见出血坏死或囊性变,镜下可见乳头状结构与透明细胞癌的巢泡状结构混合存在,所占比例均等(图4,5)。2)乳头和嫌色混合型(ChRCC)2例:肿瘤直径分别为9.5 cm,11 cm,切面均为灰白色,其中1例肿瘤几乎占据整个肾脏,镜下可见乳头-小管状结构与嫌色细胞癌结构混合存在,所占比例均等(图7,8,9)。

2.3 乳头状肾细胞癌比例及亚型分类

透明乳头型18例,嗜酸乳头型5例,经典型19例。PRCC亚型分级及被膜侵犯情况(表2)。结合本研究前期工作,2004年2月至2008年2月间非透明性肾细胞癌重新分类后结果,共诊断乳头状肾细胞癌16例(16/50)。

表2 PRCC亚型分级及被膜侵犯情况

Table 2 The results of pathological typing and encroaching capsules in new PRCC subtypes

病理类型	I	II	III	侵及	侵出	总计
透明乳头型	5	12	1	4	14	18
经典乳头型	1	11	7	8	11	19
嗜酸乳头型	0	0	5	2	3	5

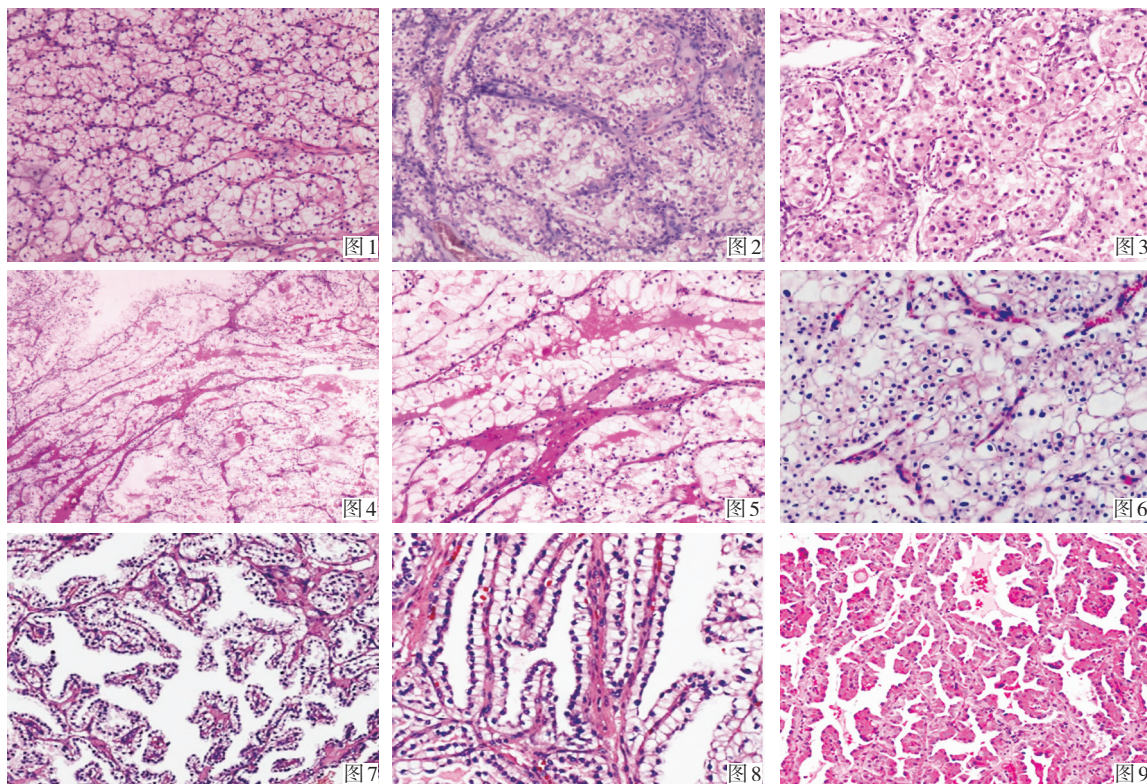


图1 CCRCC,肿瘤细胞胞浆透明,由薄壁血管分隔网状结构(H&E×100)

Figure 1 CCRCC, reticular structure consists of clear cells, separated by blood vessel with thin vessel wall (H&E×100)

图2 PRCC,肿瘤细胞排列成典型的乳头状结构,部分呈紧密的梁状结构排列,细胞核分级较高(H&E×100)

Figure 2 PRCC, papillary structure arranged by tumor cells, with girder structure in partial region and high histological grades (H&E×100)

图3 PRCC,可见肿瘤细胞排列成乳头-管状结构(H&E×100)

Figure 3 PRCC, papillary-tubular shape arranged tumor cells (H&E×100)

图4 MRCC(CCRCC+PRCC),可见视野左侧紧密排列的梁状结构,右侧肿瘤细胞胞浆透明,呈巢状结构(H&E×100)

Figure 4 MRCC(CCRCC+PRCC), girder structure in left visual field, nidulant structure arranged by tumor cells with clear cytoplasm in the right visual field (H&E×100)

图5 MRCC(CCRCC+PRCC),视野中左侧乳头状肾细胞癌与右侧透明细胞癌结构清晰可见(H&E×200)

Figure 5 MRCC(CCRCC+PRCC), PRCC in the left visual field and CCRCC in the right visual field (H&E×200)

图6 ChRCC,肿瘤细胞排列成片状,周围由纤维血管索分隔,血管壁较厚,周围的癌细胞常增大(H&E×100)

Figure 6 ChRCC, lamellar structure arranged by tumor cells, with separation of fabric blood vessels, blood vessel with thick vessel wall and enlarged cancer cells in the periphery region (H&E×100)

图7 透明细胞型PRCC:乳头状及管状结构为主(H&E×100)

Figure 7 Clear cell PRCC, arranged with tumor cells in papillary and tubular structure (H&E×100)

图8 透明细胞型PRCC:构成乳头状结构排列的透明细胞清晰可见(H&E×200)

Figure 8 Clear cell PRCC, papillary structure arranged by clear cell (H&E×200)

图9 嗜酸细胞型PRCC:构成乳头状结构排列的单层嗜酸性细胞,伴有颗粒样嗜酸性胞浆(H&E×200)

Figure 9 Oncocytic PRCC: papillary structure arranged by monolayer eosinophilic cells, with granulometric eosinophilic cytoplasm (H&E×200)

3 讨论

肾透明细胞癌镜下多为薄壁血管分隔肿瘤细胞形成的网泡状结构,胞浆透明。但目前认为所谓的透明细胞癌也不一定“透明”,亦可见于胞浆嗜酸性的肿瘤细胞,如旧分类中使用的“肾颗粒细胞癌”。而2004年WHO的新分类标准取消了颗粒细胞癌的分类,认为其不是一种独立的肾癌类型,不具有特异性染色体和基因异常,是一种高分级的透明细胞癌^[3]。

经修正诊断发现乳头状肾细胞癌42例(16.9%),说明部分乳头状肾细胞癌易被诊断为透明细胞癌。经重新分类发现这部分乳头状肾细胞癌具有以下特征:乳头状、管状结构不典型;乳头状癌结构排列紧密情况,难以识别其结构;部分乳头状癌的胞浆透明,易与透明细胞癌结构混淆;以及部分透明细胞癌中存在乳头状结构,这些都是产生诊断误差的原因。

修正诊断后发现嫌色细胞癌5例,可见嫌色细胞

癌易与透明细胞癌相混淆。对新分类标准认识较晚,以及部分病例胞浆近透明的特点,可能是造成新旧分类差异的原因。

对乳头状肾细胞癌分类的讨论:大多数PRCC规定以乳头状结构为主,可呈乳头状、乳头-管状、乳头-实体排列。2004年WHO新分类中对乳头状肾细胞癌进行了I、II型的分型^[3]。重新镜检分类中,发现部分乳头状肾细胞癌具有肿瘤细胞较大、胞浆嗜酸性、呈单层排列的特点,按照以上的分型标准,无法明确亚型分类。同时也发现部分病例,构成其小管、乳头状结构的恶性上皮细胞为透明细胞,对于此种类型,也无法明确将其归入上述的I型或者II型。以上病例在文献中也有报道^[5-8]。

本组病例中,按构成其小管、乳头状结构的细胞类型的特点进行了重新分类,将其分为3类:透明乳头型(图7~8),嗜酸乳头型(图9),经典乳头型。目前对乳头状肾细胞癌亚型分类一直存有争议,Yang等^[9]曾提出对于PRCC亚型的不同分类方法。而透明乳头型及嗜酸乳头型在近期研究中也报道,因其异于传统乳头状肾细胞癌的独特的形态学及分子遗传学特征,被部分学者认为应从肾细胞癌中独立分型^[8,11]。

本组数据中,经典乳头型18例,术后随访13~34个月,其中2例术后出现肺、脑转移,分别于术后15个月、31个月死亡。嫌色乳头型5例,术后随访19~41个月,其中1例术后出现骨转移,目前术后34个月仍带瘤生存。透明乳头型18例,术后随访4~17个月,未出现转移、复发或死亡病例。Gobbo等^[8]也报道透明型乳头状肾细胞癌行根治性切除术后,5例患者随访22~48个月均无瘤生存。而目前对于透明乳头型及嗜酸乳头型肾细胞癌的预后分析,尚无大样本的文献报道,仍待进一步分析研究。

与以往的乳头状肾细胞癌亚型分类相比,本组的分类方法初步解决了临床中无法将PRCC亚型明确分类的问题。而目前对透明乳头型及嗜酸乳头型的预后相关报道较少,但由于其独特的形态学及分子遗传学特征,可以推断其可能具有异于其他PRCC亚型的预后特点^[8]。当然本组分类方法仍需要完善肿瘤分子生物学研究及临床预后资料,从而更为准确地评估其分型的方法及与预后的相关性。

乳头状肾细胞癌的比例:本研究前期工作对非透明细胞癌按照2004年WHO组织学标准重新分类后,发现乳头状肾细胞癌仅占同期肾细胞癌的3.5%(23/650)^[10]。与国外文献报道乳头状肾细胞癌的比

例占肾细胞癌的10%~18%相比较低^[12]。但经过对透明细胞癌的重新分类,并结合同期非透明细胞癌的重新诊断结果,发现乳头状肾细胞癌的比例约占同期(04年2月至08年2月)肾细胞癌的19.4%(58/249),与国外文献报道相当。由此可见,由于对肾细胞癌分类标准认识的不完善,使部分乳头状肾细胞癌被误诊为透明细胞癌而未被正确诊断,这可能是造成其国内文献报道比例较低的原因之一。因此,虽然2004年WHO组织学标准已推行多年,仍需认真学习与加深认识,尤其对乳头状肾细胞癌的正确诊断应受到足够的重视。

参考文献

- 1 Ljunqberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update[J]. Eur Urol, 2010, 58(3): 398-406.
- 2 马建辉,李 鸣,张思维,等.中国部分市县肾癌及泌尿系其他恶性肿瘤发病趋势比较研究[J].中华泌尿外科杂志, 2009, 30(8): 511-514.
- 3 Eble J N, Sauter G, Epstein J I, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 12-76.
- 4 Erdogan F, Demirel A, Polat O, et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma[J]. Int J Clin Pract, 2004, 58(4): 333-336.
- 5 Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors[J]. Mod Pathol, 1997, 10(6): 537-544.
- 6 Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C, et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1982, 6(7): 655-663.
- 7 Lefevre M, Couturier J, Sibony M, et al. Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(12): 1576-1581.
- 8 Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, 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.
- 9 Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A Molecular classification of papillary renal cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2005, 65(13): 5628-5637.
- 10 崔 巍,张艳辉,陈 明,等.79例非透明性肾细胞癌新旧组织学分类的比较分析[J].中华肿瘤杂志, 2010, 32(10): 772-776.
- 11 Urge T, Hes O, Ferda J, et al. Typical signs of oncocytic papillary renal cell carcinoma in everyday clinical praxis[J]. World J Urol, 2010, 28(4): 513-517.
- 12 Escudier B, Katja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 137-139.

(2011-10-02收稿)

(2011-11-30修回)

(郑莉校对)