

嗜酸细胞乳头状肾细胞癌 3 例报道并文献复习

夏 燕¹, 胡怀远², 封 扬¹, 吴玲玲¹

[摘要] **目的:**探讨嗜酸细胞乳头状肾细胞癌(OPRCC)的临床病理学特点。**方法:**对 3 例 OPRCC 进行光镜观察、免疫组织化学标记及荧光原位杂交检测并复习相关文献。**结果:**3 例 OPRCC 中, 2 例男性, 1 例女性, 年龄分别为 41、45、65 岁。3 例均为体检发现肾肿块, 例 1 及例 2 肿块位于肾下极, 例 3 位于肾中上级, 与周围肾组织分界清楚, 长径分别为 3.0、3.5 及 4.5 cm, 瘤细胞胞质丰富, 嗜酸性, 核 Fuhrman 分级 2~3 级, 瘤细胞排列呈乳头状, 乳头内见泡沫细胞聚集。免疫表型 3 例瘤细胞 vimentin、CK7、CD10、AMACR、EMA、CK 均阳性, 而 TFE3、CD15、CD117、RCC、E-cadherin 等均阴性。荧光原位杂交检测显示 3 例瘤细胞均有 7、17 号染色体扩增。**结论:**OPRCC 是肾细胞癌的罕见亚型, 免疫表型及分子遗传学与 1 型乳头状肾细胞癌相似。应与嗜酸细胞瘤、嫌色性肾细胞癌、Xp11.2 易位肾细胞癌等相鉴别。

[关键词] 肾肿瘤; 乳头状肾细胞癌; 嗜酸细胞; 免疫组织化学

[中图分类号] R 737.11 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.04.010

Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a report of 3 cases and review of the literature

XIA Yan¹, HU Huai-yuan², FENG Yang¹, WU Ling-ling¹

(1. Department of Pathology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou Anhui 234000;

2. Department of Pathology, Wanbei Coal Group General Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinicopathological characteristics of the oncocytic papillary renal cell carcinoma (OPRCC). **Methods:** Three cases of OPRCC were investigated by light microscopy, immunohistochemistry, fluorescence *in situ* hybridization (FISH), and review of the literature. **Results:** Among 3 cases, 2 cases were male, 1 case was female, and their ages were 41, 45 and 65 years old, respectively. The renal masses in 3 cases were found by medical examination. The masses in 2 cases located in the low pole of the kidney, and 1 case mass located in the middle and high pole of the kidney, the surrounding boundaries between the renal tissue and tumor was clear, and the long diameter of 3 masses were 3.0 cm, 3.5 cm and 4.5 cm, respectively. The cytoplasm of tumor cells were plentiful and eosinophilic, the Fuhrman grades of nuclear were from 2 to 3 grade. Tumor cells arranged in papillary pattern with accumulation of foam cells in the stroma. In 3 cases of tumor cells, vimentin, CD10, AMACR, EMA and CK7 were positive, while TFE3, CD15, CD117, RCC and E-cadherin were negative. FISH test showed that the 7 and 17 chromosomes were amplified in 3 cases of tumor cells. **Conclusions:** OPRCC is a rarely subtype of renal cell carcinoma, and its immune phenotype and molecular genetics are similar to that of type 1 papillary renal cell carcinoma. The OPRCC should be differentiated with oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, Xp11.2 translocation of renal cell carcinoma.

[Key words] kidney neoplasms; papillary renal cell carcinoma; oncocytes; immunohistochemistry

乳头状肾细胞癌 (papillary renal cell carcinomas, PRCC) 是肾细胞癌常见类型, 约占 15%, 2004 年 WHO 分类将其分为两型, 1 型瘤细胞小, 核仁不明显, 分级低, 胞质嗜碱性, 乳头纤细, 瘤细胞单行排列; 2 型瘤细胞排列呈假复层, 核分级高, 乳头粗大^[1-2]。尽管此分类被广泛接受, 但实际工作中常碰到一些肿瘤并不适用于此分类, 比如一些学者^[3]报道的肾细胞癌瘤细胞呈立方形, 胞质嗜碱性, 但具有显著的核仁, 此特点在 1 型 PRCC 中

并未报道。而 LEFEVRE 等^[4]于 2005 年首次报道一组嗜酸细胞乳头状肾细胞癌 (oncocytic papillary renal cell carcinoma, OPRCC), 与 1 型及 2 型 PRCC 均有较多的形态学重叠, 也无法直接归于 1 型或 2 型 PRCC。由于 2 型 PRCC 预后较 1 型差, 因此准确的肿瘤组织学分型对患者预后及治疗具有重要意义。现报道 3 例 OPRCC, 并对文献进行复习, 讨论肿瘤的临床病理特征、免疫表型、荧光原位杂交 (FISH) 特征、诊断及鉴别诊断。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取宿州市立医院病理科、皖北煤电集团总医院病理科 2012-2015 年 OPRCC 常规手术标本 3 例, 收集患者的临床信息, 包括性别、年龄、

[收稿日期] 2015-06-26

[作者单位] 1. 安徽省宿州市立医院 病理科, 234000; 2. 皖北煤电集团总医院 病理科, 安徽 宿州 234000

[作者简介] 夏 燕 (1976-), 女, 副主任医师。

肿瘤部位、手术方式等,并对患者术后随访观察。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学(免疫组化) 手术切除标本经 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋,常规切片、HE 染色。免疫组化采用 EnVision 法,一抗 AMACR/P504S (13H4)、CK (AE1/AE3)、CK7 (OV-TL12/30)、CK19 (A53-B/A2.26)、vimentin (V9)、Ki-67 (SP6)、EMA (E29)、E-cadherin (4A2C7)、CD10 (56C6)、CD15 (Carb-3)、RCC (PN-15)、TFE-3 (MRQ-37)、CD117 (YR145)均为福州迈新生物技术开发有限公司产品。

1.2.2 FISH 使用 CSP3 (绿色)、CSP7 (青色)和 CSP17 (红色)组合探针及 X 和 Y 染色体数目检测探针(广州安必平医药科技有限公司)。操作程序严格按照厂家说明书步骤进行。3、7、17 号染色体异常结果判读:对杂交液 I 杂交区域,计数每个细胞中红、绿、青 3 种信号,共计数 25 个细胞。计算 25 个细胞,同时符合下面的任何一条件,即停止计数并进行结果判定:(1)杂交液 I 区 25 个细胞中有 ≥ 4 个细胞在同一细胞中有 2 或 3 色信号点出现点增多;(2)杂交液 I 区 25 个细胞中 ≥ 4 个细胞在同一细胞中 1 色信号点出现点增多。如未满足上述条件,则继续计数,直到符合以下 3 个条件中的 1 条:(1)杂交液 I 区找到 4 个细胞,在同一细胞中出现,红、绿、青三色信号中,2 或 3 色信号点出现点增多;(2)杂交液 I 区找到 4 个细胞,在同一细胞中,红、绿、青三色信号中,1 色出现点增多,且杂交液 II 区找到 12 个细胞出现红色点完全缺失;(3)整个玻片都被分析过,未发现满足条件(1)或(2)的情况,则停止计数,进行结果判定。

2 结果

2.1 临床特征 例 1,男,41 岁,体检发现右肾实质性占位,腰痛 1 年余,无肉眼血尿、结核等病史,双肾区无隆起性肿块,右肾无压痛、叩击痛。B 超示右肾下极实质性占位,低回声肿块,CT 示右肾肿瘤,考虑恶性可能。行右肾根治性切除术,术中未发现肾周有肿大淋巴结。例 2,男,65 岁,腰部左侧疼痛入院,血尿 3 年余,彩超示左肾实质性占位,考虑左肾癌可能。行左肾根治性切除术。例 3,女,45 岁,体检发现右肾上极占位,无尿频、尿急、血尿、结核等病史,肾脏 CT 示右肾实质性病变,考虑肾癌。行右肾根治性切除术。3 例患者术前血清肿瘤标志物 CA15-3、CA19-9、CEA、CA125 均正常。

2.2 眼观 例 1、例 2 肿瘤位于肾下极,例 3 位于肾上极,3 例肿瘤均呈结节状,与周围肾组织界限清晰,直径 3.0 ~ 4.5 cm,切面灰白色,例 2 部分区域伴有出血、坏死,3 例均无明显血管侵犯。

2.3 镜检 3 例瘤细胞均为立方形至球形,核仁清楚,核膜厚,染色质呈空泡状,核 Fuhrman 1 ~ 2 级,例 2 坏死区域瘤细胞核 Fuhrman 3 级,瘤细胞细胞质丰富、强嗜酸,似嗜酸细胞,排列实性巢状及乳头状(见图 1),乳头内见泡沫细胞聚集(见图 2),部分区域呈囊状,内衬嗜酸细胞。

2.4 免疫表型 3 例瘤细胞均弥漫表达 AMACR (见图 3)、CK7 (见图 4)、EMA、CD10、vimentin、CK、CK19、Ki-67 阳性指数低于 5%,而 TFE-3、CD117、RCC、CD15、E-cadherin 等均阴性。

2.5 FISH 检测 结果显示,例 1 及例 2 肿瘤细胞具有 7、17 号染色体扩增(见图 5)及 Y 染色体丢失(见图 6)。例 3 显示肿瘤细胞 7、17 号染色体扩增。

2.6 随访 随访 13 ~ 30 个月,3 例患者一般情况较好,未出现肿瘤复发和转移。

3 讨论

OPRCC 瘤细胞排列呈乳头状,被覆单层细胞,瘤细胞核分级低,细胞质丰富嗜酸,同时具有 1 型及 2 型 PRCC 的形态学特点。一些学者^[5-10]相继报道类似病例。综合文献报道及本组病例,可见特征见表 1。

表 1 文献中报道的 OPRCC

参考文献	例数	年龄/岁	男	女	大小/cm	随访/月
4	10	44-80	10	0	2-6	26-109
5	12	40-82	10	2	2.5-27	12-144,1 例死亡
6	7	46-79	5	2	0.8-5.7	3.5-53
7	11	45-69	8	3	1-6	1 例,6 个月肝转移死亡
8	7	59-74	3	4	0.6-2.0	10-76
9	1	81	0	1	5.4	—
10	6	40-68	5	1	2.5-6.5	33-121
本组	3	41-65	2	1	3.0-4.5	13-30

3.1 OPRCC 的临床与病理特征

3.1.1 临床特征 OPRCC 发病年龄以中老年为主,年龄 20 ~ 82 岁^[5],男性多见,长径 0.8 ~ 27 cm,多数偶然发现,仅少数肿块较大者以腰痛或血尿为首发症状。本组 3 例患者年龄 41 ~ 65 岁,均在报道发病年龄范围之内。

3.1.2 病理学特点 均为单个结节,切面灰褐色,

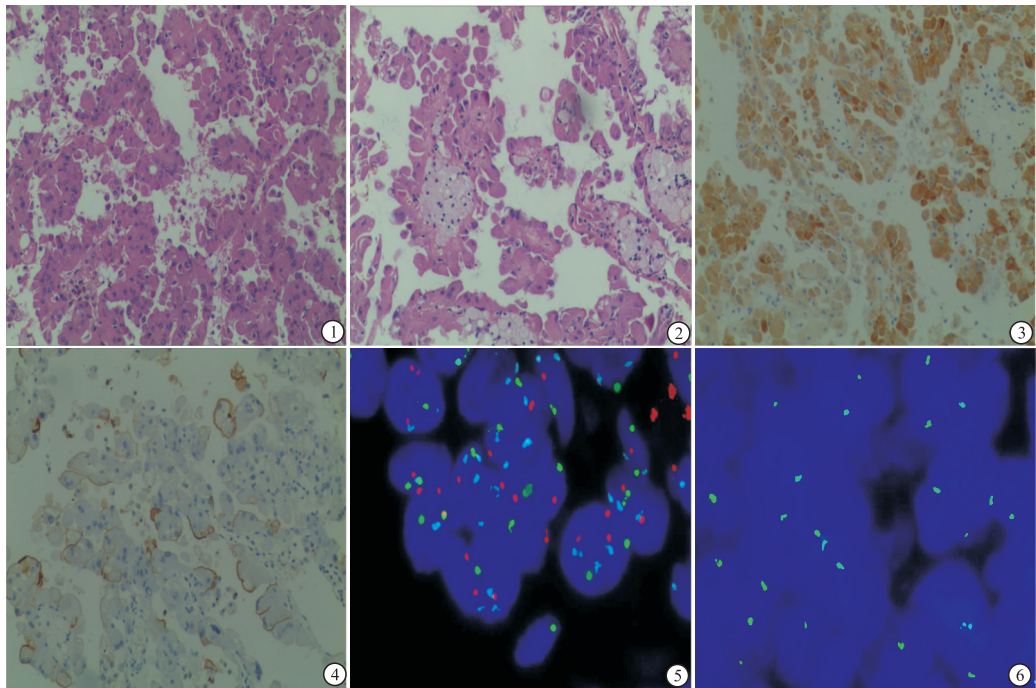


图1 瘤细胞Fuhrman1~2级 图2 乳头间质见泡沫细胞聚集 图3 免疫表型显示瘤细胞AMACR阳性 图4 免疫表型显示瘤细胞CK7阳性 图5 FISH检测显示瘤细胞7、17号染色体扩增 图6 FISH检测显示瘤细胞Y号染色体丢失

少数伴出血,肿瘤与周围组织界线清楚。瘤细胞立方或柱状,大部分病例核 Fuhrman 分级 1~2 级,少数 3 级,细胞质丰富,嗜酸。瘤细胞排列呈乳头状,乳头被覆单层细胞,大部分病例乳头间质见泡沫细胞聚集,部分报道瘤细胞排列呈管状或肾小球样^[6-7],间质内无砂砾体样钙化。免疫表型显示 vimentin、CD10、AMACR 等标志物阳性;CK7 常阳性;CD117、PR 均阴性。FISH 则显示 PRCC 特征性染色体变化包括 7、17 号染色体扩增及 Y 染色体丢失^[5-6,8-10]。电镜显示瘤细胞富含线粒体及大量细胞质空泡,其他细胞器及粗面内质网偶然可以见到^[5]。本组报道 3 例大体均呈单个结节,瘤细胞细胞质丰富,嗜酸,核 Fuhrman 分级 2~3 级,排列呈乳头状,无管状或肾小球样排列;乳头内见泡沫细胞聚集。免疫表型显示 vimentin、CD10、AMACR、CK7 强阳性,而 RCC、CD117、TFE-3 等均阴性。FISH 检测显示 3 例瘤细胞 7、17 号染色体扩增,均支持 OPRCC 诊断。

3.2 鉴别诊断

3.2.1 PRCC 分为 1 型和 2 型^[3],OPRCC 与 PRCC 形态学具有较多重叠,比如瘤细胞细胞质丰富,嗜酸,均排列呈乳头状,乳头内有泡沫细胞聚集,两者免疫表型均表达 AMACR、CK7、vimentin 等,而 FISH 检测两者都可以有 7、17 号染色体获得,但两者预后不同,文献^[5,7]报道的 OPRCC 仅少数发生转

移,预后好,而 2 型 PRCC 预后差,因此区分两者对患者预后有很大意义。OPRCC 大体无坏死,而 2 型 PRCC 常伴明显坏死,虽然两者瘤细胞均排列呈乳头状,但 OPRCC 乳头被覆单层细胞,而 2 型 PRCC 乳头被覆复层细胞。OPRCC 瘤细胞核 Fuhrman 分级低,无明显核仁,与 2 型 PRCC 不同。

3.2.2 肾嗜酸细胞瘤 (renal oncocytoma, RO)^[7,11] RO 由形态一致的嗜酸性瘤细胞组成,瘤细胞排列呈巢状、管状和腺泡状。偶尔可有奇异性核、乳头状结构,甚至血管侵犯或转移。因此 RO 与 OPRCC 形态学上具有重叠性。但 RO 免疫组化染色显示 CD117、PR 阳性,CK7 阴性,而大部分 OPRCC 显示 CK7、AMACR 阳性,CD117 和 PR 均阴性。此外,遗传学方面 OPRCC 常具有 PRCC 的遗传学异常:7、17 号染色体扩增及 Y 染色体丢失。而 RO 则无此特点。

3.2.3 嗜酸细胞亚型嫌色性细胞癌 (oncocytic variant chromophobe renal cell carcinoma, OCRCC)^[12]

OCRCC 镜下主要以管状结构伴实性区域组成,核圆形、中位,核仁清楚,细胞边界尚清楚。免疫表型显示 CK7 阳性,CD117 阴性。这些特点与 OPRCC 相似。但 OPRCC 瘤细胞主要排列呈乳头状,免疫表型显示 AMACR、CD10 阳性与之不同。此外遗传学方面,OCRCC 显示 7、10、13、17 和 21 染色体单倍体,而 OPRCC 常显示 7、17 号染色体三倍体或多

倍体。

3.2.4 Xp11.2 易位肾细胞癌^[13] Xp11.2 异位肾细胞癌形态学谱系宽,开始以为以年轻人多见,实际上成年人也不少见。瘤细胞细胞质丰富、透明至嗜酸,排列呈乳头状或腺泡状;免疫表型表达 AMACR、CD10 等,部分病例表达 CK7,这些特点与 OPRCC 相似,但 Xp11.2 易位肾细胞癌乳头内无泡沫细胞聚集,免疫组化染色显示 TFE-3 阳性。此外 Xp11.2 易位肾细胞癌具有特征性的 TFE-3 基因融合,无 7、17 号染色体扩增与 OPRCC 不同。本组患者年龄较小,乳头内有泡沫细胞聚集,免疫标记显示 TFE-3 阴性,FISH 显示 7、17 号染色体扩增均提示 OPRCC 诊断。

3.3 预后 大多数文献^[4,6,8-10]报道的 OPRCC 预后很好,少数也可出现静脉、脂肪组织侵犯和淋巴结转移^[5,7],仅 2 例死亡,提示肿瘤预后很好,大多数随访观察即可。本组报道 3 例均获得随访,无肿瘤复发或转移,尚在继续随访观察中。

综上,OPRCC 为 PRCC 的少见亚型,形态学及免疫表型与 2 型 PRCC、嗜酸细胞瘤、Xp11.2 易位肾细胞癌等具有较多重叠,充分的免疫标记及分子遗传学检查可有效帮助鉴别。

国际泌尿病理协会 2012 年温哥华会议对 PRCC 认可分为 1 型和 2 型,对 OPRCC 是否认可为新的类型,尚未达成共识^[14],有待积累更多的临床资料。

(致谢:本文 3 例分子遗传学检测由安为康医学检验所完成)

[参 考 文 献]

- [1] PIGNOT G, ELIE C, CONQUY S, *et al.* Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification [J]. *Urology*, 2007, 69(2): 230.
- [2] SRIGLEY JR. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma [M]//EBLE JN, SAUTER G, EPSTEIN JI, *et al.* Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004: 40.
- [3] CHEVARIE-DAVIS M, RIAZALHOSSEINI Y, ARSENEAULT M, *et al.* The morphologic and immunohistochemical spectrum of papillary renal cell carcinoma: study including 132 cases with

pure type 1 and type 2 morphology as well as tumors with overlapping features [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(7): 887.

- [4] 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.
- [5] HES O, BRUNELLI M, MICHAL M, *et al.* Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2006, 10(3): 133.
- [6] KUNJU LP, WOJNO K, WOLF JS JR, *et al.* Papillary renal cell carcinoma with oncocytic cells and nonoverlapping low grade nuclei: expanding the morphologic spectrum with emphasis on clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(1): 96.
- [7] MAI KT, KOHLER DM, ROBERTSON SJ, *et al.* Oncocytic papillary renal cell carcinoma with solid architecture: mimic of renal oncocytoma [J]. *Pathol Int*, 2008, 58(3): 164.
- [8] PARK BH, RO JY, PARK WS, *et al.* Oncocytic papillary renal cell carcinoma with inverted nuclear pattern: distinct subtype with an indolent clinical course [J]. *Pathol Int*, 2009, 59(3): 137.
- [9] OKADA A, SASAKI S, FUJIYOSHI Y, *et al.* A case of oncocytic papillary renal cell carcinoma [J]. *Int J Urol*, 2009, 16(9): 765.
- [10] XIA QY, RAO Q, SHEN Q, *et al.* Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing distinct morphology, extended immunohistochemical profile and cytogenetic features [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(7): 1392.
- [11] ZER C, GREN MR, EGILMEZ T, *et al.* Papillary renal cell carcinoma within a renal oncocytoma: Case report of very rare coexistence [J]. *Can Urol Assoc J*, 2014, 8(11/12): E928.
- [12] KURODA N, TANAKA A, YAMAGUCHI T, *et al.* Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors [J]. *Med Mol Morphol*, 2013, 46(1): 49.
- [13] RAO Q, WILLIAMSON SR, ZHANG S, *et al.* TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(6): 804.
- [14] SRIGLEY JR, DELAHUNT B, ELLE JN, *et al.* The international society of urological pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10): 1469.

(本文编辑 刘璐)