

## 透明细胞乳头状肾细胞癌的研究进展

王亦秋<sup>1</sup>, 顾 民<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>东南大学医学院附属徐州医院肿瘤外科, 东南大学(徐州)肿瘤研究所, 江苏 徐州 221009; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 2016年WHO正式将透明细胞乳头状肾细胞癌作为一种肾细胞癌新类型。该肿瘤可以为散发性也可以发生于终末期肾病或Von Hippel-Lindau综合征(VHL综合征),具有相对特征性的病理组织学形态、免疫表型和分子遗传学特点,诊断时应与透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌以及Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌相鉴别。鉴于透明细胞乳头状肾细胞癌生物学行为相对惰性或低度恶性,因此准确诊断对指导临床治疗和判断预后具有十分重要的意义。

**[关键词]** 透明细胞乳头状肾细胞癌;鉴别诊断

**[中图分类号]** R737.11

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)01-0130-08

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180133

### Research progress of clear cell papillary renal cell carcinoma

Wang Yiqiu<sup>1</sup>, Gu Min<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncological Surgery, the Affiliated XuZhou Hospital of Medical College of Southeast University, Southeast University Cancer Institute(XuZhou), Xuzhou 221009; <sup>2</sup>Department of Urology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** WHO officially identified clear cell papillary renal cell carcinoma (CCPRCC) as a new type of renal cell carcinoma in 2016. This tumor type can be encountered in a sporadic setting or can occur in end-stage renal disease or even VHL syndrome, with relatively characteristic histopathological morphology, immunophenotype and molecular genetics. It needs to be identified with clear cell renal cell carcinoma, papillary renal cell carcinoma or renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations. In view of the biological behavior of CCPRCC is relatively inert or low-grade malignant, therefore accurate diagnosis plays an important role in clinical treatment and judging prognosis.

**[Key words]** clear cell papillary renal cell carcinoma; differential diagnosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(01):0130-0137]

2006年Tickoo等<sup>[1]</sup>研究终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)合并肾脏肿瘤时发现一种由乳头状结构伴透明细胞构成的肾细胞癌,并将此命名为透明细胞乳头状肾细胞癌(clear cell papillary renal cell carcinoma, CCPRCC)。随后多个学者发现CCPRCC也可发生于普通人群,并从临床病理和分子生物学角度进行研究<sup>[2-4]</sup>。2012年在加拿大温哥华召开的国际泌尿病理协会(the International Society of Urological Pathology, ISUP)共识会议推荐对世

界卫生组织(World Health Organization, WHO)(2004)肾脏肿瘤分类进行修改,增加CCPRCC新类型<sup>[5]</sup>。2016年春季新版WHO泌尿与男性生殖系统肿瘤分类正式出版,包括CCPRCC在内纳入了6种新的肾细胞癌亚型<sup>[6]</sup>。本文就目前CCPRCC的研究进展作一综述。

#### 1 临床表现

至今为止CCPRCC已有超过400例患者的报道(表1),已成为发病率第4位的肾细胞癌<sup>[7]</sup>,仅次于透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)、乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carci-

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81570676)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lancetgu@sina.com

表1 CCPRCC的相关报道  
Table 1 Related reports of CCPRCC

作者(发表时间)	患者例数(特殊类型)	年龄[岁, 平均(范围)]	性别	肿瘤大小[cm, 平均(范围)]	肿瘤分期	细胞核分级(Fuhrman)
Tickoo等(2006年)	10例(ESRD10例, 7例多发)	56(35~78)	男5例 女5例	2.6(1.0~5.0)	pT1 10例	NA
Gobbo等(2008年)	5例(ESRD1例)	60(53~64)	男3例 女2例	2.3(0.4~5.0)	pT1 5例	1级(3例) 2级(2例)
Aydin等(2010年)	33例(VHL1例, ESRD11例, 双侧肾脏肿瘤3例)	60(26~88)	男17例 女16例	2.4(0.9~4.5)	pT1a 30例 pT1b 3例	NA
Adam等(2011年)	24例(ESRD7例, 3例多发)	58.1(39~37)	男16例 女7例 不明1例	2.4(1.8~6.0)	pT1 24例	NA
Park等(2012年)	15例(ESRD4例, VHL1例, 1例多发×4)	52(35~70)	男4例 女11例	1.65(0.6~4.0)	pT1a 15例	1级(7例) 2级(8例)
Bhatngar等(2012年)	13例(ESRD13例, 4例多发)	56.8(40~70)	男6例 女7例	NA	pT1a 11例 pT1b 2例	1级(1例) 2级(12例)
Shi等(2013年)	11例	52.5(33~72)	男8例 女3例	2.5(1.0~4.0)	pT1 11例	2级(11例)
Pramick等(2013年)	20例(ESRD3例, 9例多发)	59(26~76)	男12例 女8例	1.9(0.1~7.0)	pT1 20例	1级(9例) 2级(11例)
Williamson等(2013年)	34例(ESRD8例, 9例多发)	61(33~87)	男19例 女15例	2.0(0.2~7.5)	pT1a 32例 pT1b 1例 pT2 1例	1级(6例) 2级(27例) 3级(1例)
Leroy等(2014年)	42例(ESRD17例, 10例肾移植, 6例多发)	60.7(35~78)	男25例 女17例	2.2(0.5~5.5)	pT1 42例	1级(5例) 2级(37例)
Lawrie等(2014年)	17例	57(25~79)	男7例 女10例	2.6(0.7~4.0)	pT1a 17例	NA
Munari等(2014年)	15例(ESRD1例)	61(36~70)	男6例 女9例	3.0(1.4~4.5)	pT1a 12例 pT1b 3例	2级(17例)
Fisher等(2014年)	17例(9例多发)	53(29~78)	男8例 女9例	2.5(0.9~5)	pT1a 14例 pT1b 3例	2级(17例)
Alexiev等(2014年)	21例(ESRD15例, 5例多发)	54(40~72)	男14例 女7例	2.1(0.6~5.5)	pT1a 19例 pT1b 2例	1级(5例) 2级(16例)
Rao等(2014年)	3例(VHL3例, 双侧肾脏肿瘤2例)	33(22~39)	女3例	NA (3.5~6.5)	pT1a 1例 pT1b 2例	1级(1例) 2级(2例)
Zhou等(2014年)	12例(VHL1例, ESRD4例, 3例多发)	58.2(18~81)	男6例 女6例	2.5(0.8~6.0)	pT1a 10例 pT1b 2例	NA
Alexiev等(2014年)	5例(RAT5例, ESRD3例)	61(51~73)	男3例 女2例	2.2(1.0~3.0)	pT1a 5例	2级(5例)
Deml等(2015年)	37例(RAT9例)	54.4(29~75)	男24例 女13例	2.7(0.5~8.0)	pT1a 24例 pT1b 7例 pT2a 1例 NA 5例	1级(19例) 2级(15例) NA(3例)
Liddel等(2015年)	1例(穿刺活检)	42	女1例	4.9	pT1b 1例	1级
Aron等(2015年)	64例(RAT7例)	61(32~93)	男39例 女25例	2.6(0.5~7.3)	pT1 56例 pT2 1例 pT3a 2例	1级(4例) 2级(55例) 3级(5例)
Gill等(2015年)	8例	62.3(45~81)	男6例 女2例	1.8(1.5~2.2)	pT1a 8例	1~2级(8例)
Yan等(2015年)	6例	54(42~65)	男6例	2.8(1.6~5.0)	pT1 6例	1级(3例) 2级(3例)

NA: 无相关资料; ESRD: 终末期肾病; VHL: Von Hippel-Lindau综合征; RAT: 肾脏血管肌腺瘤性肿瘤。

noma, PRCC)和嫌色细胞肾细胞癌(chromophobe renal cell carcinoma, CRCC),占原发性肾癌的1%~4.3%<sup>[5,7-10]</sup>。而在ESRD合并肾癌中,其发病率为第2位,仅次于PRCC,占肾癌的18%~23%<sup>[1,7,10-11]</sup>。根据413例患者的总结,CCPRCC多见于中老年人,平均年龄58岁,稍有男性倾向,男女比例约为1.3:1,肿瘤平均大小为2.4 cm,95%以上病例TNM分期为pT1N0M0,目前仅有2例患者为pT3N0M0分期<sup>[12]</sup>,尚无淋巴结转移及远处转移的报道。在普通人群中CCPRCC多为单发病灶,合并ESRD时肿瘤多发病灶较为多见<sup>[1,4,7-9,11,13]</sup>,CCPRCC可伴随着其他肾癌包括CCRCC、PRCC、CRCC、多房性囊性肾细胞癌(multilocular cystic renal cell carcinoma, MCRCC)、获得性囊性肾病相关性肾细胞癌(acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma, ACD-RCC)以及肾脏嗜酸性细胞腺瘤(renal oncocytoma, RO)<sup>[7-10]</sup>。同时已有6例CCPRCC合并希佩尔-林道综合征(Von Hippel-Lindau disease, VHL)的报道<sup>[3,7-8,14]</sup>。临床上患者多无明显症状,因体检时发现肾脏占位而就诊,偶有患者出现腹部疼痛、腰部疼痛、间断血尿等症状<sup>[7,12]</sup>,合并ESRD患者常伴有透析(腹膜透析或者血液透析)<sup>[1,11]</sup>,合并VHL患者常伴有神经系统血管母细胞瘤、胰腺囊肿或者嗜铬细胞瘤等疾病<sup>[3,7,14]</sup>。影像学中尚无特异性肿瘤标志物。影像学上有报道肿瘤多见于肾脏中极,CT平扫时肿瘤大多密度均匀,偶可及囊性低密度灶,增强CT显示类似于CCRCC,动脉期肿瘤显著强化<sup>[15]</sup>。MR提示肿瘤T1加权时呈等强度,T2加权时呈低强度<sup>[16]</sup>。

## 2 病理特征

### 2.1 组织形态

巨检:CCPRCC边界清晰,常有厚的纤维性包膜,根据Aron等<sup>[12]</sup>对61个肿瘤进行分析,约79%(48/61)的肿瘤具有包膜,其中具有完整包膜肿瘤数为34个,不完整为14个;肿瘤呈囊性或者实性,切面呈灰红、黄褐色或红褐色,未见出血、坏死及钙化等继发性改变<sup>[3,9,12]</sup>。

显微镜:CCPRCC呈现混合型形态,病理科医生对此进行统计分析,其中最常见成分为囊状结构(包括微囊结构和大的囊腔),占90%以上,其他依次为分支管状结构、乳头状结构和实性巢状结构等<sup>[3,8-10,12,17]</sup>。不同于PRCC,CCPRCC的乳头形态有较为独特的表现,如乳头局部分支、乳头纤细或者乳头呈小的厚钝状<sup>[3,9,12]</sup>。因此目前认为显著的分支管状结构以及突出于囊内的小的乳头状结构是CCPRCC的特征性组织形态<sup>[9]</sup>。肿瘤细胞为小-中等大小,呈立方形或者柱形,具有丰富的透明样或黏液样胞浆;细胞核为圆形或者卵圆形,核仁不明显,细胞核分级低,几乎均在Fuhrman 1~2级,仅有6例Fuhrman 3级的报道<sup>[9,12]</sup>;典型的肿瘤细胞核有极性,地偏离基底呈线性排列,类似于分泌早期的子宫内膜核下空泡<sup>[3-4,9]</sup>。细胞间质具有丰富的毛细血管网,有时可见局部或广泛性的血管平滑肌样/平滑肌样成分<sup>[12,18]</sup>,偶有发生骨化的报道<sup>[19]</sup>。间质内无泡沫状巨噬细胞的聚集,无铁血黄素的沉积以及砂砾样结构的形成,同时也无肿瘤坏死性/肉瘤样改变和肿瘤侵犯血管及淋巴管的报道<sup>[3,9,12]</sup>。

电镜:上皮细胞含有透明胞质,其内细胞器较少,可及游离核糖体、粗面内质网、线粒体和溶酶体,具有丰富的中间丝和糖原,缺少脂类沉积物;细胞核内有胞浆性假包含物,核仁不明显;细胞膜出现短的微绒毛样结构;细胞间可及发育良好的桥粒,肿瘤细胞通过半桥粒附着于薄而宽的基底层上<sup>[10,20]</sup>。

### 2.2 免疫组化

免疫组化对于CCPRCC的诊断具有重要作用(表2)。目前认为最具特征性的免疫标记为:细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)弥漫性阳性、碳酸酐酶IX(carbonic anhydrase IX, CA IX)杯口状阳性、肾细胞癌标记物(renal cell carcinoma maker, RCC maker)、分化簇10(cluster of differentiation 10, CD10)和 $\alpha$ 甲基丙烯辅酶A消旋酶(alpha-methylacryl-CoA racemase, AMACR)阴性<sup>[1-4,7-12]</sup>。其中CK7主要分布于上皮细胞,是角质细胞中的主要骨架蛋白;CA IX的表达与缺氧有关,在缺氧条件下调节细胞增殖,参与肿瘤的发生和发展,正常肾组织不表达CA IX,而在CCRCC中可表达,但是与CCPRCC不同的是其染色呈盒子状<sup>[15]</sup>;RCC marker是一种抗人类肾脏近端肾小管刷状缘上糖蛋白抗原的抗体;CD10是一种约100 kDa大小的II型细胞表面糖蛋白分子,在正常肾组织CD10表达于近端肾小管上皮刷状缘及肾小球的足细胞,有报道小部分CCPRCC细胞膜局灶染色为阳性<sup>[9,12-13]</sup>;AMACR是一种调节脂肪酸合成的线粒体酶,在正常肾脏中表达于近端肾小管,表现为颗粒状的胞质染色。

其他比较重要的免疫标记有:E钙黏蛋白(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)以及 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)均为阳性。这3种蛋白均与上皮细胞向间质细胞的转变(epithelial to mesenchymal transition,

EMT)有关,三者同时阳性极少见于其他肾癌。目前体内和体外实验证据都表明,EMT在多种恶性肿瘤的原发性浸润和继发性转移中起着重要作用,EMT的激活会下调E-cadherin和 $\beta$ -catenin的表达以及上调vimentin的表达<sup>[21]</sup>。而CCPRCC中这3种蛋白表达同时升高说明肿瘤有着独特的发病机制<sup>[22]</sup>。同时Leroy等<sup>[13]</sup>发现细胞周期蛋白D1(cyclin D1)在CCPRCC中广泛表达。目前已知cyclin D1是调控细胞周期G1期的关键蛋白,对细胞周期调控至关重要,其过度表达与多种肿瘤恶性程度呈正相关;然而Hedberg等<sup>[23]</sup>研究发现,在CCRCC中高水平cyclin D1表达伴随着细胞核低级别,同时患者的生存时间较不表达cyclin D1的患者显著延长。Deml等<sup>[18]</sup>首次报道了parafibromin蛋白在CCPRCC中高表达,这与CCRCC和PRCC不表达或低表达有着明显区别<sup>[24]</sup>。parafibromin是一种核内表达的蛋白,在肿瘤的增殖、凋亡及分化等方面起着重要作用,在胃癌、结肠癌、乳腺癌等肿瘤中都发现parafibromin表达的降低或者缺失,表明其与肿瘤的进展和患者预后呈负性相关关系<sup>[24-25]</sup>。

此外研究还发现CCPRCC在细胞角蛋白34 $\beta$ E12(cytokeratin 34 $\beta$ E12)、肝细胞生长因子受体(MET)、高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HMWK)、细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、配对盒基因2(paired box gene 2, PAX2)和配对盒基因8(paired box gene 8, PAX8)免疫组化均为阳性,而雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、转录因子E3(transcription factor E3, TFE3)和分化簇117(cluster of differentiation 117, CD117)免疫组化为阴性<sup>[1-12, 18]</sup>。这些相对特异性的免疫标记说明CCPRCC是一种新型肾脏上皮样肿瘤,有着相对独特的生物学特性。

### 2.3 分子生物学

与其他类型肾癌不同,目前的研究还没有在CCPRCC中找到一致的遗传学改变,但是大部分病例都显示该肿瘤没有CCRCC所具有的3p缺失、VHL基因突变和VHL启动子甲基化,也没有PRCC所具有的7和17号染色体的获得和Y染色体的缺失(表3)。有报道称在CCPRCC中7%~27%的病例VHL基因发生突变<sup>[18, 26]</sup>。Deml等<sup>[18]</sup>对此进行了分析,认为突变率的差异可能与病例数量较少以及使用不同的基因测序方法有关(Sanger法、SNPs法),同时其通过对20例CCPRCC进行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测时发现

表2 CCPRCC及其他3种肾癌的免疫组化结果

Table 2 Immunohistochemical results of CCPRCC and other three subtypes of renal cell carcinoma

免疫组化指标	CCPRCC	CCRCC	PRCC	Xp11.2 RCC
CK7	+	-	+	-
CD10	-/±	+	+	+
CAIX	+	+	-	-
EMA	+	+	+	+/-
AMACR	-	-	+	+
RCC marker	-	+	+	+
CD117	-	-	+	-
34 $\beta$ E12	+	-	+/-	+/-
E-cadherin	+	-	-	-
Vimentin	+	+	+	+/-
$\beta$ -catenin	+	-	-	NA
TFE3	-	-	-	+
MET	+	-	-	NA
HMWK	+	-	-	NA
ER	-	+/-	+/-	NA
PR	-	+/-	NA	NA
hKIM	-/±	+	+	NA
Parafibromin	+	-/±	-/±	NA
CK19	+	+/-	+	NA
PAX8	+	+	+	NA
Cyclin D1	+	+/-	-/±	NA

NA:无相关资料。

表3 CCPRCC及其他3种肾癌的基因检测结果

Table 3 Genetic testing results of CCPRCC and other three subtypes of renal cell carcinoma

基因检测	CCPRCC	CCRCC	PRCC	Xp11.2 RCC
3p缺失	-/±	+	-	-
VHL基因突变	-/±	+	-	-
染色体7和17三倍体	-	-	+	-
Y染色体的缺失	-	-	+	-
Xp11基因易位	-	-	-	+

10%(2/20)的患者出现3p染色体的丢失。此外,Wolfe等<sup>[27]</sup>报道了1例CCPRCC第7、10、12染色体为三倍体。Aydin等<sup>[3]</sup>报道1例CCPRCC第7、17染色体少量获得。Kuroda等<sup>[28]</sup>报道1例CCPRCC第7染色体为单倍体而第16、17、20染色体为多倍体。值得注意的是:Alexiev等<sup>[29]</sup>利用昂飞(Affymetrix)公司所独有的分子倒置探针(molecular inversion probe, MIP)技术可以从石蜡包埋(formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE)样本中获得全部基因组复制数量的信息,特别是对大约900个已知癌基因、杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)以及临床常见的获得性

突变信息有着高分辨率。通过对2例CCPRCC进行MIP检测,结果发现在10q11.22染色体中均出现2 570 kb中性拷贝数杂合性缺失,包含49个RefSeq基因,其中10个基因在人类孟德尔遗传信息库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)中含有注释(分别为SYT15、GPRIN2、NPY4R、ANXA8、RBP3、GDF2、GDF10、PTPN20B、MAPK8和FRMPD2)。目前已知RBP3可引起相关的色素性视网膜炎,GDF2可引起相关的遗传性出血性毛细血管扩张症,而MAPK8则和肾癌的形成有关<sup>[30]</sup>。Lawrie等<sup>[22]</sup>利用第二代测序技术(next-generation sequencing, NGS)对5例CCPRCC标本进行检测,发现3例标本中出现MET基因的突变。MET基因是一种原癌基因,编码肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR),在EMT过程中发挥作用,鉴于EMT可促进肿瘤细胞的浸润和转移,考虑MET基因突变与CCPRCC的临床特性有一定关系。

为明确CCPRCC的形成机制,多个学者对相关RNA也进行了研究。Fisher等<sup>[31]</sup>选择4个CCRCC相关基因(CA9、CP、NNMT、VIM)以及4个PRCC相关基因(AMACR、BAMBI、SCHIP1、SLC34A2)在mRNA水平对CCPRCC进行检测,结果发现这8个基因在CCPRCC中均呈不同程度的表达:与PRCC相比,CCPRCC中CA9、CP、NNMT和VIM表达增加,AMACR、BAMI和SLC34A2表达减少,而SCHIP1两者之间表达无差异;与CCRCC相比,CCPRCC仅在NNMT表达减少。说明在mRNA水平CCPRCC与CCRCC更为相似,其中CA9基因的表达产物即为CAIX,这与两者的免疫组化结果一致。在CCRCC中由于VHL基因突变导致缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ )增多,激活CA9基因,导致CAIX表达阳性,但是鉴于CCPRCC较少出现VHL基因突变,提示CCPRCC通过不依赖VHL机制激活HIF通路。此外,CCPRCC与PRCC在SCHIP1表达相似,提示两者可能有相同的分子通路。Lawrie等<sup>[22]</sup>通过microRNA微阵列方法对5例CCPRCC进行分析,结果发现与正常肾脏组织相比,CCPRCC中miRNA-200家族(miR200a、miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA141和miRNA-429)表达明显增多,而在CCRCC和PRCC中却表达减少。引起CCPRCC中miRNA-200家族表达增多原因尚不清楚,由于并未发现基因组失衡,考虑表观遗传性调控在调节该家族miRNA时起到重要作用<sup>[32]</sup>。目前已知miRNA-200家族不论在生理状态还是恶性肿瘤时均可调控EMT的

表达,结合免疫组化结果(E-cadherin、vimentin和 $\beta$ -catenin),说明CCPRCC启动EMT,但是这个过程很可能不完全或者中途被阻断。随后Munari等<sup>[33]</sup>同样通过microRNA微阵列方法对15例CCPRCC进行分析,发现除了miRNA-200家族表达高于CCRCC和PRCC外,与正常组织相比CCPRCC中miR-210、miR-122、miR-34a、miR-21、miR-34b和miR-489表达增多,而miR-4284、miR-1202、miR-135a、miR-1973和miR-204表达下降。有意思的是,在表达增多的miRNA中CCPRCC与CCRCC相似度较高,而在表达减少的miRNA中CCPRCC与PRCC相似度较高,提示CCPRCC有着独特的发病机制。此外已经明确CCRCC中过表达的miRNA-210在HIF通路激活过程中起到核心作用<sup>[34]</sup>,而在CCPRCC中miRNA-210同样表达增高,该结果进一步说明了CCPRCC不依赖VHL机制激活HIF通路。

#### 2.4 特殊类型

2000年Michal等<sup>[35]</sup>首次报道肾血管肌腺瘤性肿瘤(renal angiomyoadenomatous tumor, RAT)1例,表现为肾脏肿瘤由透明的上皮样细胞和显著的平滑肌瘤性间质组成。上皮样细胞形成腺瘤样管状结构,顶端伴有囊泡,周围均被毛细血管网包裹。2009年Michal等<sup>[36]</sup>再次报道5例RAT,并对其免疫组化检查及基因检测,结果发现所有肿瘤均显示上皮细胞CK7、CK20和vimentin阳性,CD10阴性,平滑肌瘤性间质HMB45阴性;无VHL基因突变以及3p基因缺失。这些临床特点均类似于CCPRCC,此后多个学者对此进行研究,Deml等<sup>[19]</sup>选择25例CCPRCC以及9例RAT,通过病理学特征、免疫组化检查(25种抗体标记)以及VHL基因突变(Sanger法)和等位基因缺失(FISH)检测进行比较研究,结果发现除RAT缺少分泌细胞以及无合并ESRD的病例外,其余结果极为相似。因此目前认为RAT是CCPRCC的一种特殊类型<sup>[15,19,37]</sup>。

1964年Melmon和Rosen总结了多篇临床报告,将中枢神经系统血管母细胞瘤合并肾脏或胰腺囊肿、嗜铬细胞瘤、肾癌以及外皮囊腺瘤等疾病正式命名为“Von Hippel-Lindau综合征”。目前已知该病是由位于染色体3p25区的VHL基因突变引起,为常染色体显性遗传。通过负性调节低氧诱导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)mRNA表达引起临床症状,包括产生CCRCC。但是目前已有6例CCPRCC合并VHL综合征的报道,研究结果发现其生物学特点和病理学

特征与普通人群CCPRCC无差异,均无3p染色体缺失,扩展了CCPRCC的发病范围<sup>[3,7-8,14]</sup>。

获得性肾囊肿(acquired cystic disease of the kidney, ACDK)见于ESRD患者,伴有或不伴有透析,对于透析超过3年的患者ACDK发生率10%~20%,而透析超过10年则ACDK发生率大于90%。3%~7%的ACDK患者发展成肾癌,危险率是普通人群的100倍。目前研究发现,组织学上ACDK合并肾癌最多见为PRCC,其次即为CCPRCC。与普通人群CCPRCC多为单发性肿瘤不同的是,ACDK合并CCPRCC常为多发性肿瘤(可以为多发CCPRCC,也可以合并其他类型肾癌)。而在病理组织学方面则与普发性CCPRCC无明显差别<sup>[1,11]</sup>。

### 3 鉴别诊断

#### 3.1 CCRCC

肿瘤位于肾实质内,长大后可浸润、压迫、破坏肾盂肾盏,向肾包膜外发展,形成血管瘤栓或转移到淋巴结及其他脏器。组织病理方面CCRCC具有特征性的精细窦状血管网,缺少CCPRCC的分支管状结构及复杂透明细胞飘带,肿瘤中常有出血、坏死、囊变和钙化。细胞核可有高分级(Fuhrman 3~4级)。免疫组化:CK7和AMACR为阴性,CD10和RCC maker为阳性,CAIX呈“盒子状”阳性。基因检测:VHL基因突变、启动子甲基化以及3号染色体短臂缺失。

#### 3.2 PRCC

PRCC根据肿瘤细胞形态可分为两种类型:I型肿瘤细胞较小,胞质稀少呈嗜碱性,乳头结构被覆单层立方状细胞,乳头中心常见泡沫状巨噬细胞和沙粒体,细胞核级别较低。II型肿瘤细胞嗜酸性,乳头被覆多层细胞,乳头中心常见丰富嗜红细胞质的大细胞以及沙粒体和巨噬细胞,细胞核级别较高。免疫组化:CAIX阴性,CK7、CD10、AMACR和RCC maker阳性。基因检测:染色体7和17号为三倍体,Y染色体缺失。

#### 3.3 Xp11.2 RCC

Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌(renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations, Xp11.2 RCC)是一种少见的肾癌类型,主要见于儿童和青少年。组织病理方面:肿瘤细胞排列成乳头状和腺泡状结构,呈单层或者假复层排列,异型性显著,部分呈丰富嗜酸性胞质,核仁明显,间质内可及砂砾样形成伴灶性出血坏死。免疫组化:RCC

maker、CD10和TFE3阳性,CK7、CAIX和AMACR为阴性。基因检测:Xp11.2染色体的易位和TFE3基因融合。

### 4 治疗及预后

CCPRCC的治疗方式主要为手术切除(肾脏部分切除术或者根治性切除术),到目前为止,尚无肿瘤复发转移的报道,也无因肿瘤死亡的报道。说明CCPRCC是一种低度恶性肿瘤或者惰性肿瘤<sup>[7-10,13,20]</sup>。鉴于CCPRCC良好的预后,建议对于早期肿瘤或者不能耐受手术的患者进行肾脏穿刺活检,通过组织病理特征性表现、免疫组化以明确诊断(必要时利用FISH),在此基础上严密随访或者行肿瘤微波消融等治疗。

目前对于CCPRCC的发病机制尚不明确,由于其发病率较低,给研究带来一定困难,如果能够进行CCPRCC细胞株的培养将会提供一定的便利性。同时后续长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)微阵列筛查以及蛋白质组学的分析将对于研究肿瘤信号通路能够起到相当重要的作用。此外,由于CCPRCC是新分类的肿瘤,尚缺少大样本量的长期随访资料。只有通过大量CCPRCC的患者进行生存分析,明确其预后,才能为临床制定治疗方案提供可靠的循证医学依据。

#### [参考文献]

- [1] Tickoo SK, Deperaltaventurina 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] 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
- [3] Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary 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
- [4] Adam J, Couturier J, Molinié V, et al. Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases[J]. *Histopathology*, 2011, 58(7): 1064-1071
- [5] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classifi-

- cation of renal neoplasia[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(10):1469-1489
- [6] 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):93-105
- [7] Zhou H, Zheng S, Luan DT, 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
- [8] Park JH, Lee C, Suh JH, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a report of 15 cases including three cases of concurrent other-type renal cell carcinomas[J]. *Korean J Pathol*, 2012, 46(6):541-547
- [9] Williamson SR, Eble JN, Liang C, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(5):697-708
- [10] Alexiev BA, Drachenberg CB. Clear cell papillary renal cell carcinoma: incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biological behavior: a single institution study[J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210:234-241
- [11] Bhatnagar R, Alexiev BA. Renal-cell carcinomas in end-stage kidneys: a clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma[J]. *Int J Surg Pathol*, 2012, 20(1):19-28
- [12] Aron M, Chang E, Herrera L, et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(7):873-888
- [13] 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
- [14] Rao P, Monzon F, Jonasch E, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau syndrome—clinicopathological features and comparative genomic analysis of 3 cases [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(9):1966-1972
- [15] Gill S, Kauffman EC, Kandel S, et al. Incidence of clear cell papillary renal cell carcinoma in low-grade renal cell carcinoma cases: A 12-year retrospective clinicopathologic study from a single cancer center [J]. *Int J Surg Pathol*, 2015, 24(3):207-212
- [16] Sahni VA, Hirsch MS, Silverman SG. Renal angiomyoadenomatous tumour: Imaging features [J]. *Can Urol Assoc J*, 2012, 6(4):140-143
- [17] Shao T, Yousef P, Shipilova I, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma as part of histologically discordant multifocal renal cell carcinoma: A case report and review of literature [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(3):229-233
- [18] Deml KF, Schildhaus HU, Compérat E, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and renal angiomyoadenomatous tumor: Two variants of a morphologic, immunohistochemical, and genetic distinct entity of renal cell carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(7):889-901
- [19] Yan WX, Cao WR, Zhao J, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 6 cases [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):4595-4599
- [20] Shi SS, Shen Q, Xia QY, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a clinicopathological study emphasizing ultrastructural features and cytogenetic heterogeneity [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(12):2936-2942
- [21] Ronkainen H, Kauppila S, Hirvikoski P, et al. Evaluation of myosin VI, E-cadherin and beta-catenin immunostaining in renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1):2
- [22] Lawrie CH, Larrea E, Larrinaga G, et al. Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes [J]. *J Pathol*, 2014, 232(1):32-42
- [23] Hedberg Y, Ljungberg B, Roos G, et al. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(9):1417-1423
- [24] Cui C, Lal P, Master S, et al. Expression of parafibromin in major renal cell tumors [J]. *Eur J Histochem*, 2012, 56(4):245-249
- [25] Zheng HC, Wei ZL, Xu X, et al. Parafibromin expression is an independent prognostic factor for colorectal carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(8):1089-1102
- [26] Behdad A, Monzon FA, Hirsch M, et al. Relationship between sporadic clear cell-papillary renal cell carcinoma (CP-RCC) and renal angiomyoadenomatous tumor (RAT) of the kidney: analysis by virtual-karyotyping, fluorescent *in situ* analysis and immunohistochemistry (IHC) [J]. *Lab Invest*, 2011, 91(Suppl):179A
- [27] Wolfe A, Dobin SM, Grossmann P, et al. Clonal trisomies 7, 10 and 12, normal 3p and absence of VHL gene mutation in a clear cell tubulopapillary carcinoma of the kidney [J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(4):457-463
- [28] Kuroda N, Shiotsu T, Kawada C, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma arising in acquired cystic disease of the kidney: an immunohistochemical and genetic study [J]. *Ann Diagn Pathol*,

- 2011,15(4):282-285
- [29] Alexiev BA, Zou YS. Clear cell papillary renal cell carcinoma: A chromosomal microarray analysis of two cases using a novel Molecular Inversion Probe (MIP) technology [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(12): 1049-1053
- [30] Wang Y, Carlton VE, Karlin-Neumann G, et al. High quality copy number and genotype data from FFPE samples using Molecular Inversion Probe(MIP)microarrays[J]. *BMC Med Genomics*, 2009, 2: 1-13
- [31] Fisher KE, Yingo Q, Alexis D, et al. Gene expression profiling of clear cell papillary renal cell carcinoma: comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(2): 222-230
- [32] Davalos V, Moutinho C, Villanueva A, et al. Dynamic epigenetic regulation of the microRNA-200 family mediates epithelial and mesenchymal transitions in human tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2012, 31(16): 2062-2074
- [33] 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 cell carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(6): 1130-1138
- [34] Chang W, Chang YL, Park JH, et al. Survival of hypoxic human mesenchymal stem cells is enhanced by a positive feedback loop involving miR-210 and hypoxia-inducible factor 1 [J]. *J Vet Sci*, 2013, 14(1): 69-76
- [35] Michal M, Hes O, Havlicek F. Benign renal angiomyoadenomatous tumor: a previously unreported renal tumor [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2000, 4(5): 311-315
- [36] Michal M, Hes O, Nemcova J, et al. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity [J]. *Virchows Arch*, 2009, 454(1): 89-99
- [37] Alexiev BA, Thomas C, Zou YS. Clear cell papillary renal cell carcinoma with angiomyomatous stroma: a histological, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study [J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(6): 709-716
- [收稿日期] 2016-12-16

(上接第 104 页)

- 2014,30(12):1089-1092
- [2] 中国医师协会儿科医师分会先天性心脏病专家委员会,中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童常见先天性心脏病介入治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(1): 17-24
- [3] 蒋世良. 中国先天性心脏病介入治疗现状[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(4): 259-262
- [4] 周爱卿. 先天性心脏病心导管术[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2009: 221-223
- [5] 李 军,张 军,朱 霆,等. 偏心型封堵器在室间隔缺损介入治疗中的应用与并发症分析[J]. *中华超声影像学杂志*, 2011, 20(5): 382-385
- [6] Yang R, Kong XQ, Sheng YH, et al. Risk factors and outcomes of post-procedure heart blocks after transcatheter device closure of perimembranous ventricular septal defect[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(4): 422-427
- [7] 程应樟,李正章,吴险峰,等. 国产封堵器封堵内型室间隔缺损:46例回顾封堵过程中选择类型,确定大小,避免损伤的经验[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(4): 740-743
- [8] Kenny D, Morgan G, Bajwa A, et al. Evolution of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects in a single centre [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(4): 568-575
- [9] Inglessis I, Landzberg MJ. Interventional catheterization in adult congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2007, 115(12): 1622-1633
- [10] 李俊杰,张智伟,钱明阳,等. 应用偏心型和对称型封堵器介入治疗小儿膜周部室间隔缺损的对比研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 17(6): 301-304
- [11] 蔡仕俊,郑红雁,张智伟. 室间隔缺损介入封堵术后完全性左束支传导阻滞分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(20): 1581-1584
- [12] 赵 胜,江 荣,汪泽龙. 小儿膜周部室间隔缺损介入治疗的临床疗效[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(13): 1000-1002
- [13] 郑鸿雁,张智伟,李渝芬,等. 儿童室间隔缺损封堵术后心律失常中远期随访结果分析[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(7): 601-606
- [14] 张 浩,杨 荣,盛燕辉,等. 封堵器介入治疗室间隔缺损对术后传导阻滞发生的影响[J]. *江苏医药*, 2012, 38(5): 522-525
- [15] Chessa M, Butera G, Negura D, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 133(1): 70-73
- [收稿日期] 2016-05-03