

## 甲状腺滤泡样肾细胞癌 1 例分析

黎超莲<sup>1,2</sup>, 殷 舞<sup>2</sup>, 吴雪铭<sup>1</sup>

(1.右江民族医学院研究生院,广西百色 533000;2.广西壮族自治区人民医院病理科,广西 南宁 530000)

关键词: 甲状腺滤泡样肾细胞癌;肾脏肿瘤;免疫表型;鉴别诊断

中图分类号:R737.11

文献标志码:B

文章编号:1008-2409(2022)05-0168-04

甲状腺样滤泡样肾细胞癌(thyroid-like follicular renal cell carcinoma, TLF RCC)又称肾脏甲状腺样滤泡癌(thyroid-like follicular carcinoma of the kidney, TLF CK)是罕见的肾脏肿瘤组织学类型,由于组织学上具有特征性的甲状腺滤泡样结构,滤泡腔内含有嗜酸性胶质样物,形态学上类似甲状腺滤泡肿瘤,但不表达甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)和甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1),而表达肾源性配对盒基因 8 抗原(paired box gene-8, PAX-8)标记物,因此,2016 年版 WHO 肾脏肿瘤分类将其列为肾细胞癌的暂定类型<sup>[1]</sup>。本文分析 1 例肾脏甲状腺滤泡样肾细胞癌的临床特点、组织病理学特点、免疫表型、鉴别诊断,以提高对本病的认识。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

患者,女,79 岁,因体检发现左肾占位 1 月余,于 2017 年 7 月 20 日入院。无尿频、尿急、尿痛,既往有肾结石、高血脂病史。彩超提示左肾实质性占位;肾脏 CT 扫描提示:①左肾中上极后缘肿块,考虑肾癌,疑肿瘤内出血;②双肾结石;③右肾动脉开口管壁多发钙化,管腔无明显狭窄;④双肾静脉 CTV 检查未见异常。ECT-肾动态+GFR 检查提示:①左肾血流灌注减低,滤过功能中度受损,左侧输尿管扩张,左上尿路梗阻伴左肾积液;②右肾血流灌注减低,滤过

功能轻度受损,右上尿路排泄延缓。于 2017 年 7 月 31 日行腹腔镜下左肾癌根治术+肾周围粘连松解术。术后恢复良好,出院。2022 年 4 月 16 日电话随访,患者无不适主诉。

#### 1.2 方法

标本经 10% 中性乙醛固定,石蜡包埋切片,HE 染色,免疫组化采用 BenchMark ULTRA 自动染色仪进行染色,一抗 CD10(1:80)、TG(1:200)、CD117(1:75)均购自福州迈新生物技术开发有限公司;PAX-8(1:100)、PAX-2(1:30)、CK7(1:120)、vimentin(1:200)、TTF-1(1:120)、TFE-3(1:50)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;KARS、NRAS、BRAF 和 PIK3CA 等试剂盒购自厦门艾德生物医药科技股份有限公司。

### 2 结果

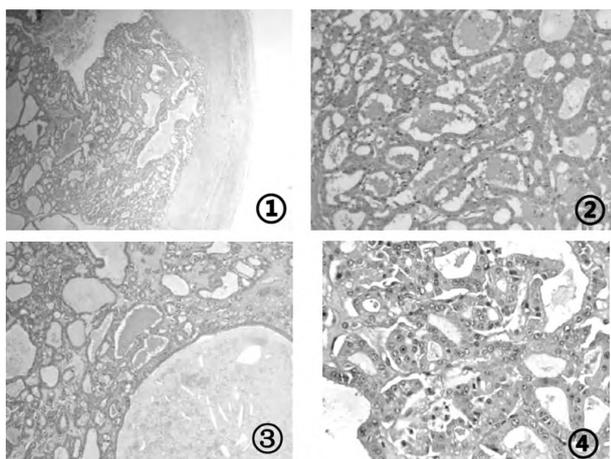
#### 2.1 巨检

带脂肪肾脏组织 1 块,大小为 16 cm×15 cm×5 cm,肾组织大小为 10 cm×9 cm×5 cm;左肾上极见一结节,结节大小 7 cm×6 cm×5 cm,切面灰黄、蜂窝状;肾周脂肪组织中见疑似肾上腺,大小 4 cm×1.5 cm×1 cm。肾周脂肪组织中未见明显肿大淋巴结。

#### 2.2 显微镜检

肿瘤周围有一层完整纤维假包膜,肿瘤细胞排

列成甲状腺滤泡样,滤泡大小、形态不一,部分滤泡腔内含红染均质的胶样物质;肿瘤由单层立方和矮立方细胞构成,胞浆丰富嗜酸性、细颗粒状;细胞轻度异型性,核圆形或卵圆形,核染色质粉尘状,无毛玻璃样核,无核沟,无病理性核分裂相;局部间质疏松水肿,经广泛取材均未见透明细胞性肾细胞癌或其他已知类型肾细胞癌的组织形态,未见神经侵犯及脉管内癌栓,见图1中①~④。



①肿瘤具有完整纤维性假包膜(40×);②肿瘤细胞排列成甲状腺滤泡样,部分滤泡腔内含红染均质的胶样物质(200×);③部分区域滤泡大小不一(100×);④部分滤泡腔内未见红染均质的胶样物质,肿瘤由单层立方/矮立方细胞构成,胞浆丰富嗜酸性、细颗粒状,细胞轻度异型性,核圆形/卵圆形,核染色质粉尘状,无毛玻璃样核,无核沟,无病理性核分裂相(400×)

图1 甲状腺滤泡样肾细胞癌病理学检查

### 2.3 免疫组化

肿瘤细胞 PAX-8 核阳性、CK7 弥漫强阳、CD10 (-)、PAX-2 (-)、vimentin (-)、TG (-)、TTF-1 (-)、TFE-3 (-)、CD117 (-)、Ki-67 增殖指数约 2%。

### 2.4 诊断

甲状腺样滤泡样肾细胞癌(TLFRCC)。

## 3 讨论

### 3.1 临床特征

TLFRCC 的女性患者约占 63.2%,发病年龄 43

岁左右,而男性普通的肾细胞癌的发生率是女性的 2 倍,发病年龄 70 岁左右;部分无临床症状,体检偶尔发现肾实质内肿块,部分患者首发症状为血尿、腰痛或腹痛,占 45.6%。部分患者有高血压病史,可有骨肉瘤、结肠腺癌、白血病/淋巴瘤、膀胱癌等癌症病史,这提示遗传因素在 TLFRCC 的发展过程中起重要作用。

### 3.2 病理学特征

TLFRCC 通常为肾实质内的囊实性肿块,边界清楚,包膜从薄到厚,多为完整的纤维性假包膜,约占 93.0%,偶尔为不完整包膜约占 7.0%。肿瘤为单发,镜下肿瘤由大小不一的滤泡结构构成,滤泡上皮细胞单层扁平、立方或柱状细胞,滤泡腔内含有丰富的嗜酸性胶样物质,这与甲状腺滤泡肿瘤非常相似。肿瘤细胞胞浆丰富嗜酸性、细颗粒状,核圆形或卵圆形,核染色质细腻、粉尘状,无毛玻璃样核,无核沟,无病理性核分裂相,WHO/ISUP 核分级多为 1 级或 2 级,偶见较高的核级别(Fuhrman 核 3 级),常见明显的核仁和病理性核分裂相<sup>[2]</sup>;部分病例有局灶乳头状结构,实性区滤泡结构异常,似假肉瘤样改变,细胞轻度异型性或中度异型性,部分肿瘤细胞可出现甲状腺乳头状癌核特征(核大、拥挤重叠,染色质细腻,呈空泡状,部分可见核沟)<sup>[3-4]</sup>;部分可见微钙化,均未见透明细胞肾细胞癌或其他已知类型肾细胞癌的组织形态<sup>[5]</sup>。

### 3.3 免疫组化及分子遗传学特征

TLFRCC 最重要的免疫标志 TTF-1 和 TG 均阴性,这二者是甲状腺癌的标志物,同时肾源性标志物 PAX-8、PAX-2 不同程度的阳性,肾细胞癌标志物有不同程度的表达,CK7 阳性 93.0%、CD10 阳性 50.0%、vimentin 阳性 93.0%,进一步说明 TLFRCC 是肾原发性肿瘤,而不是甲状腺癌转移所致。其他阳性表达率较高的有 EMA 93.3%、CAM5.2 75.0%、CK19 64.7%,部分病例可局灶性表达 CD117,而基本不表达 RCC、WT-1、TFE3,偶有病例局灶弱阳性表达 CD56、CgA、Syn,提示可能存在神经内分泌分化。Ki-67 增殖指数多为 2%~5%,占比 88.9%,但偶尔有报

道高达 20%,且 Ki-67 增殖指数与细胞异型性相关<sup>[6]</sup>。

综合国内外文献报道,部分病例可有其他癌症病史,如食管鳞状细胞癌、前列腺癌、骨肉瘤、结肠腺癌、白血病/淋巴瘤、膀胱癌等恶性肿瘤病史,这提示遗传因素与 TLRCC 的发展过程密切相关。同时,患有恶性肿瘤的患者会接受化学药物治疗,这也可能促进了 TLRCC 的发展。Jung 等<sup>[2]</sup>研究发现,TLRCC 表现出不同于已知肾细胞癌类型的异常基因,包括 1p36、3 和 9q21-33 的缺失,7q36,8q24、12、16,17p11-q11,17q24,19q,20q13,21q22.3 和 Xp 的增多。3p 染色体的缺失是已知的肾细胞癌中最常见的遗传物质改变,但本研究未发现 3p 染色体的缺失。Sterlacci 等<sup>[7]</sup>发现 TLRCC 中出现 9p21、12、17 和 X 染色体丢失。Wu 等<sup>[8]</sup>对 6 例 TLRCC 患者进行遗传学检测,结果显示相对于透明肾细胞癌及嫌色细胞癌,TLRCC 有 135 个基因过表达及 46 个基因低表达,其中混合谱系白血病(mixed lineage leukemia,MLL)基因在 TLRCC 中的表达增加了 2.5 倍。MLL 基因编码一个转录因子,参与一些血液系统恶性肿瘤的发生,特别是急性白血病。MLL 基因表达的增强,表明 MLL 基因在 TLRCC 中可能有重要作用。

### 3.4 鉴别诊断

非肿瘤性病变:①肾脏“甲状腺化”为终末期肾病的良性改变,患者多有长期肾病、长期肾透析病史,广泛累及双侧肾脏,部分肾小管或肾集合管腔内可见到粉染蛋白管型,并伴有萎缩的上皮细胞,显微镜下形态与甲状腺滤泡结构相似,而 TLRCC 多为单侧发病,且不合并其他肾脏疾病。②甲状腺和肾脏异位:罕见,异位甲状腺组织表达 TTF-1 和 TG,本例肿瘤细胞不表达 TTF-1 和 TG,局灶阳性表达 PAX-8。肿瘤性病变,肾脏原发性肿瘤类型①肾嗜酸性细胞腺瘤:大体上部分可见到放射性瘢痕,肿瘤细胞呈实性巢团或器官样排列,间质疏松水肿,肿瘤细胞表达 CD117、CK7 阴性或局灶阳性表达,而本例不表达 CD117、CK7 弥漫强阳性表达。②嫌色细胞癌(嗜酸

细胞亚型):可见“植物样”细胞、核周空晕,CK7、CD117、Claudin-7 多为阳性。而本例 CD117 阴性。③后肾腺瘤:好发于儿童到中年,单发实性肿瘤,边界清楚,镜下见紧密排列的小管状结构由中等量的间质分隔,间质水肿疏松、黏液样或玻璃样变,部分可见砂砾体,细胞小而一致,似胚胎样,细胞核小,胞质少,有少量嗜酸性胞浆,阳性表达 WT-1、CD57、vimentin,但不表达 CK7。肾脏转移性肿瘤:①肾脏转移性甲状腺癌罕见,多有甲状腺癌病史或易找到原发灶,甲状腺癌易出现淋巴结、肺、骨转移,因此,出现肾脏转移时,一般伴有全身转移,免疫组化 TTF-1 和 TG 弥漫强阳性表达,但不表达 PAX-8 等肾源性标记;②卵巢甲状腺肿瘤恶变转移至肾脏非常罕见,在卵巢能找到原发灶,常转移至腹膜或肝脏,且表达 TTF-1 和 TG,不表达 PAX-8 等肾源性标记。

### 3.5 治疗与预后

大多数 TLRCC 患者接受根治性肾切除术,部分病例采用部分肾切除术,但目前报道两种术式对预后无明显差别。预后较好,偶见有淋巴结转移<sup>[9]</sup>、脑转移<sup>[10]</sup>、肺转移<sup>[11]</sup>及出现低级别肉瘤分化,但随访 5 年无复发<sup>[9]</sup>。本病例随访至 2022 年 4 月 16 日,共 57 个月,患者无不适主诉,影像学检查无复发或转移。

Jenkins 等<sup>[12]</sup>发现,TLRCC 伴有高级别肉瘤样分化,并伴有淋巴结转移及肠系膜转移,镜下观察甲状腺滤泡样结构占 10%,高级别肉瘤区域占 90%,两种组织结构均弥漫性高表达 PAX-8。部分学者认为是上皮-间质转化的结果,且经组织形态学、免疫表型、荧光原位杂交排除外周神经外胚层肿瘤。该患者接受了肾癌根治术+术后化疗,在确诊后的几个月内病死。提示高级别肉瘤分化决定淋巴结转移、远处转移以及肿瘤的侵袭性,预后不良。

综上所述,TLRCC 是肾细胞癌的一种实体肿瘤,其生物学行为呈惰性过程,术后复发率较低,预后较好。然而,在诊断时也有淋巴结转移情况,甚至手术后 5 年也会偶见远处转移。因此,在诊断 TLRCC 时,应充分取材,仔细确认是否存在去分化

和高级别肉瘤样区域,鉴别外周神经外胚层肿瘤(PNET),以便采取最合适的治疗方案,改善预后。

#### 参考文献:

- [1] MOCH H, CUBILLA A L, HUMPHREY P A, 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.
- [2] JUNG S J, CHUNG J I, PARK S H, et al. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(3):411-415.
- [3] 杨迷玲,徐宪伟,杨金花.甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床病理特点[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2017, 37(9):1989-1995.
- [4] 武翀,陈路遥,陈鑫,等.甲状腺滤泡癌样肾细胞癌临床诊疗分析[J]. *微创泌尿外科杂志*, 2016, 5(1):30-33.
- [5] DAWANE R, GRINDSTAFF A, PARWANI A V, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: one case report and review of the literature[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(5):796-804.
- [6] 唐坚清,张声,陈林莺,等.甲状腺滤泡癌样肾细胞癌1例临床病理观察及文献复习[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(4):447-450.
- [7] STERLACCI W, VERDORFER I, GABRIEL M, et al. Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor: a case report with morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and scintigraphic studies[J]. *Virchows Arch*, 2008, 452(1):91-95.
- [8] WU W W, CHU J T, NAEL A, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a young patient with history of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Case Rep Pathol*, 2014, 2014:313974.
- [9] RAO V, MENON S, BAKSHI G, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with low-grade sarcomatoid component: a hitherto undescribed case[J]. *Int J Surg Pathol*, 2021, 29(3):327-333.
- [10] DONG L, HUANG J, HUANG L, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with skull and meningeal metastasis: a unique case report and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15):e3314.
- [11] DHILLON J, MOHANTY S K, KRISHNAMURTHY S. Cytologic diagnosis of thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a case report[J]. *Diagn Cytopathol*, 2014, 42(3):273-277.
- [12] JENKINS T M, ROSENBAUM J, ZHANG P J, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with extensive sarcomatoid differentiation: a case report and review of the literature[J]. *Int J Surg Pathol*, 2019, 27(6):678-683.

[收稿日期:2022-06-06]

[责任编辑:向秋 英文编辑:阳雨君]