

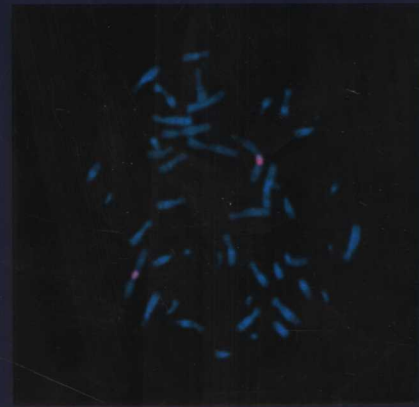
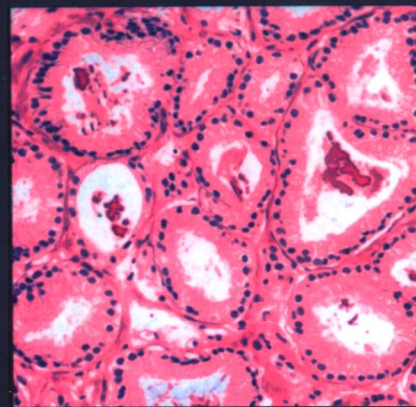
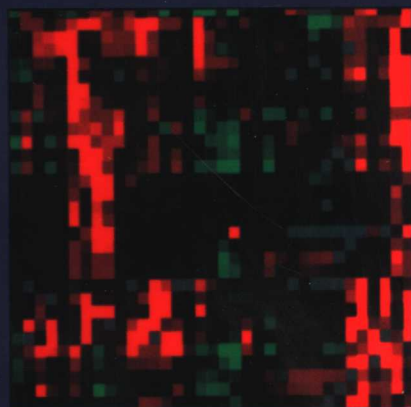
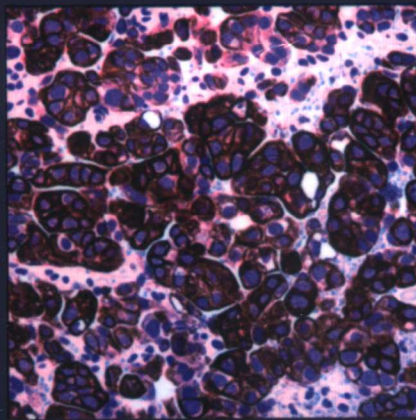
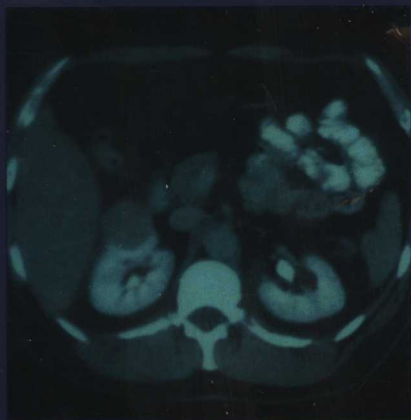
世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列
World Health Organization Classification of Tumours



泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs

原著 John N. Eble Guido Sauter Jonathan I. Epstein Isabell A. Sesterhenn



人民卫生出版社

世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列
World Health Organization Classification of Tumours



国际癌症研究机构 (IARC)

泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs

原 著 John N. Eble Guido Sauter
Jonathan I. Epstein Isabell A. Sesterhenn

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

冯晓莉 (中国医学科学院肿瘤医院病理科)

何 群 (北京大学第一医院, 北京大学泌尿外科研究所病理科)

陆 敏 (北京大学医学部病理学系)

杨新宇 (北京大学第一医院, 北京大学泌尿外科研究所病理科)

张 静 (第四军医大学病理学教研室)

审 校 (按姓氏汉语拼音排序)

何祖根 (中国医学科学院肿瘤医院病理科)

黄受方 (首都医科大学附属北京友谊医院病理科)

孙耘田 (中国医学科学院肿瘤医院病理科)

夏同礼 (北京大学第一医院, 北京大学泌尿外科研究所病理科)

张建中 (中国人民解放军第306医院病理科)

邹万忠 (北京大学医学部病理学系)

人民卫生出版社

©国际癌症研究机构, 2004 年

所有权利保留。世界卫生组织的出版物享受通用版权惯例第二版规定的版权保护。

本书使用的名称和资料不代表世界卫生组织秘书处对任何国家、地区、城市或区域的法定状态及其主权, 或边界的看法。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品, 并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较, 已为世界卫生组织所认可或推荐。除差讹和遗漏外, 专利产品第一个字母均用大写字母, 以示区别。

本书作者对内容负责。

世界卫生组织不保证本书中的信息是绝对完整和正确的, 也不对由于书中内容而造成的损害负责。

图书在版编目 (CIP) 数据

泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学/(美)
埃布尔 (Eble, J. N.) 等原著; 冯晓莉等译. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 6

ISBN 7-117-07594-5

I. 泌... II. ①埃...②冯... III. ①泌尿系统疾病:
肿瘤-病理学②泌尿系统疾病: 肿瘤-医学遗传学③男性
生殖器官疾病: 肿瘤-病理学④男性生殖器疾病: 肿瘤-
医学遗传学 IV. R737

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 043339 号

泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学

译者: 冯晓莉 等

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮编: 100078

网址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印刷: 北京人卫印刷厂

经销: 新华书店

开本: 889×1194 1/16 印张: 25.5

字数: 735 千字

版次: 2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07594-5/R·7595

定价: 156.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”图书

翻译专家委员会

名誉主任委员 刘彤华

名誉副主任委员 李维华 廖松林

主任委员 丁华野

副主任委员 李 青

委员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈辉树	崔全才	高 岩	皋岚湘	何祖根
黄受方	黄啸原	江昌新	阚 秀	刘红刚
孟宇宏	沈丹华	孙耘田	谭郁彬	王鲁平
夏同礼	徐庆中	虞积耀	张建中	周小鸽
邹万忠				

编者的话

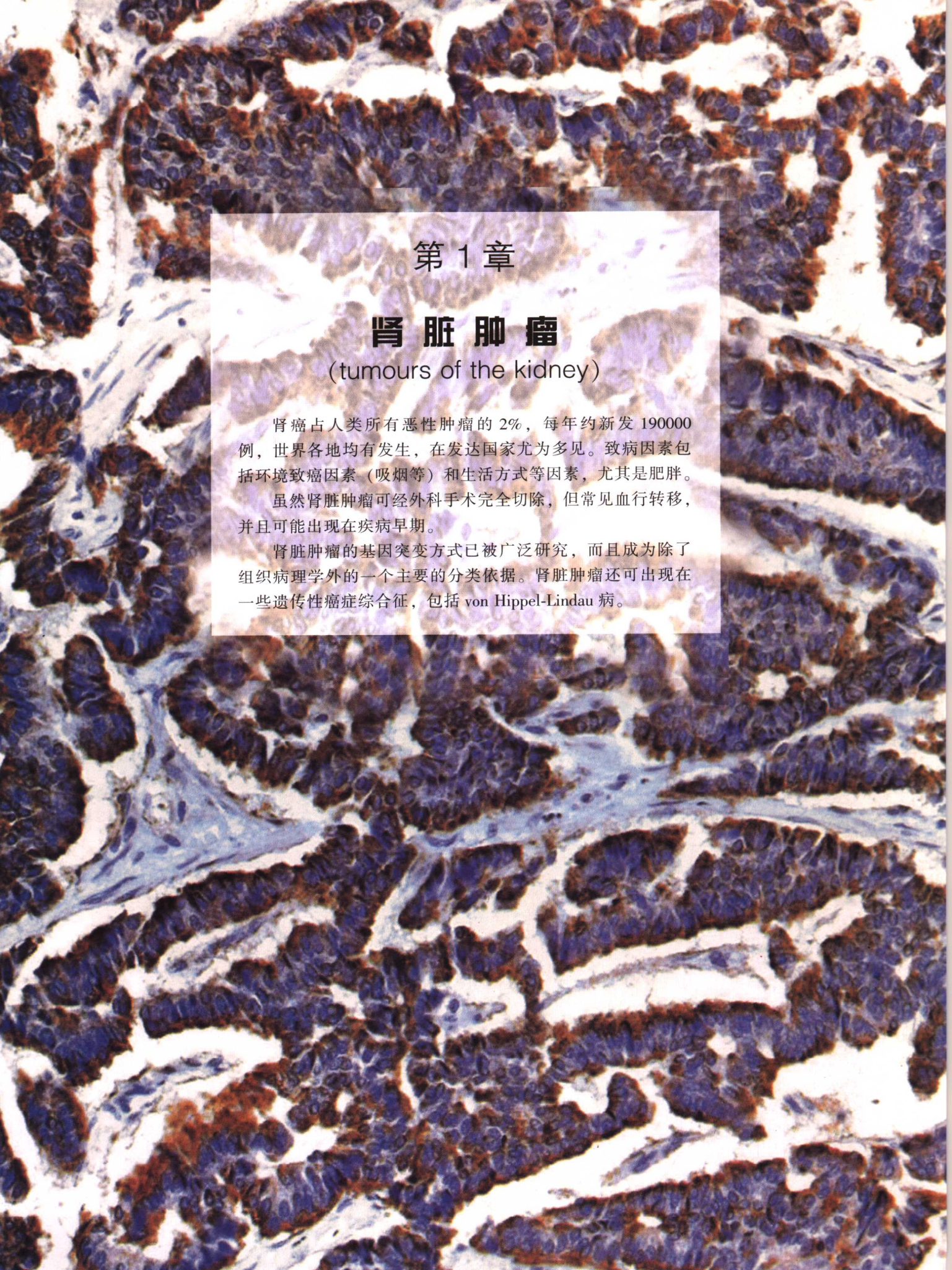
自 2000 年以来，设在法国里昂的国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 陆续出版了 10 册“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”丛书。该丛书将每一类型肿瘤视为一种独立疾病，采用了形态学、免疫表型、遗传学特点、临床表现和影像学技术来定义一种独立疾病。该丛书除了重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外，对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述，而且更加强调整理诊断和临床的联系，为肿瘤工作者提供了人类肿瘤组织学和遗传学分型全新的准则，为监测治疗反应和临床结果的试验设计提供了不可缺少的指导。因此，病理科医师、肿瘤科医师与遗传学家应熟悉该系列图书。该分类虽然尽可能地将不同观点体现出来，但仍可能存在某些有争议的问题和不足，有待进一步的完善。

“世界卫生组织肿瘤分类及诊断标准系列”的中文版翻译得到了许多病理学专家的大力支持和帮助，在此特向他们表示衷心的感谢。由于翻译时间仓促，难免会存在一定的问题，希望读者提出宝贵意见。

目录

第1章 肾脏肿瘤	1	肾内神经鞘瘤	75
WHO 肾脏肿瘤组织学分类	2	孤立性纤维瘤	75
肾细胞癌 TNM 分类	3	囊性肾瘤	76
肾细胞癌: 概述	4	混合性上皮和间质肿瘤	77
家族性肾细胞癌	7	肾脏滑膜肉瘤	79
透明细胞性肾细胞癌	16	肾类癌	81
多房性囊性肾细胞癌	20	肾脏神经内分泌瘤	82
乳头状肾细胞癌	21	原始神经外胚叶肿瘤 (Ewing 肉瘤)	83
嫌色性肾细胞癌	23	神经母细胞瘤	85
Bellini 集合管癌	27	副节瘤/嗜铬细胞瘤	85
肾髓质癌	30	淋巴瘤	86
Xp11.2 易位/ <i>TFE3</i> 基因融合相关性肾癌	32	浆细胞瘤	87
神经母细胞瘤相关性肾细胞癌	34	白血病	88
黏液样小管状和梭形细胞癌	36	生殖细胞肿瘤	89
肾脏乳头状腺瘤	37		
嗜酸细胞瘤	38	第2章 尿路系统肿瘤	91
未分类的肾细胞癌	40	WHO 尿路肿瘤组织学分类	92
后肾腺瘤和后肾腺纤维瘤	40	膀胱癌的 TNM 分类	93
后肾间质瘤	43	肾盂及输尿管癌的 TNM 分类	94
肾母细胞瘤	45	尿道癌的 TNM 分类	95
肾源性残余和肾母细胞瘤病	50	浸润性尿路上皮癌	96
部分囊状分化的肾母细胞瘤	52	非浸润性尿路上皮肿瘤	116
透明细胞肉瘤	54	尿路上皮增生	117
横纹肌样瘤	56	尿路上皮异型增生	118
先天性中胚层细胞肾瘤	58	尿路上皮乳头状瘤	119
儿童期骨化性肾肿瘤	61	内翻性乳头状瘤	120
血管周细胞瘤	62	低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤	122
平滑肌肉瘤	62	非浸润性乳头状尿路上皮癌, 低级别	123
骨肉瘤	63	非浸润性乳头状尿路上皮癌, 高级别	125
肾血管肉瘤	63	尿路上皮原位癌	126
恶性纤维组织细胞瘤	64	非浸润性尿路上皮癌的遗传学和预后	
血管平滑肌脂肪瘤	64	因素	128
上皮样血管平滑肌脂肪瘤	68	鳞状细胞癌	132
平滑肌瘤	69	疣状鳞状细胞癌	136
血管瘤	70	鳞状细胞乳头状瘤	136
淋巴管瘤	71	腺癌	137
球旁细胞瘤	71	脐尿管癌	140
肾髓质间质细胞瘤	74	透明细胞腺癌	143

绒毛状腺瘤	144	其他肿瘤	236
小细胞癌	145	精囊腺肿瘤	238
副神经节瘤	147		
类癌	149	第 4 章 睾丸和睾丸周围组织肿瘤	241
横纹肌肉瘤	150	WHO 睾丸肿瘤组织学分类	242
平滑肌肉瘤	151	睾丸生殖细胞肿瘤的 TNM 分类	243
血管肉瘤	152	概述	245
骨肉瘤	153	生殖细胞肿瘤	245
恶性纤维组织细胞瘤	154	性索/性间质肿瘤	281
平滑肌瘤	155	含有生殖细胞和性索/性间质成分的 肿瘤	293
其他非上皮肿瘤	156	睾丸杂类肿瘤	295
颗粒细胞瘤	157	睾丸和睾丸周围组织的淋巴瘤和 浆细胞瘤	297
神经纤维瘤	157	集合管和睾丸网肿瘤	299
血管瘤	158	睾丸周围组织肿瘤	301
恶性黑色素瘤	159	继发性肿瘤	313
淋巴瘤	160		
膀胱转移性及继发扩散性肿瘤	161	第 5 章 阴茎肿瘤	317
肾盂和输尿管肿瘤	163	WHO 阴茎肿瘤组织学分类	318
尿道肿瘤	168	阴茎癌的 TNM 分类	319
第 3 章 前列腺肿瘤	173	恶性上皮性肿瘤	320
WHO 前列腺肿瘤组织学分类	174	黑色素细胞病变	331
前列腺癌 TNM 分类	176	间叶肿瘤	333
腺泡腺癌	177	淋巴瘤	338
前列腺上皮内瘤	214	阴茎继发肿瘤	339
导管腺癌	220		
尿路上皮癌	224	撰稿人	341
鳞状上皮肿瘤	227	图表来源	346
基底细胞癌	228	参考文献	348
神经内分泌肿瘤	230	索引	395
间叶肿瘤	232		
淋巴造血系统肿瘤	235		
前列腺继发性肿瘤	236		

The background of the entire page is a high-magnification microscopic image of kidney tissue, likely showing renal tubules and glomeruli. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), giving it a characteristic pink and purple appearance. The tubules are lined with epithelial cells, and the glomeruli are clusters of capillaries. The overall structure is complex and highly detailed.

第 1 章

肾脏肿瘤

(tumours of the kidney)

肾癌占人类所有恶性肿瘤的 2%，每年约新发 190000 例，世界各地均有发生，在发达国家尤为多见。致病因素包括环境致癌因素（吸烟等）和生活方式等因素，尤其是肥胖。

虽然肾脏肿瘤可经外科手术完全切除，但常见血行转移，并且可能出现在疾病早期。

肾脏肿瘤的基因突变方式已被广泛研究，而且成为除了组织病理学外的一个主要的分类依据。肾脏肿瘤还可出现在一些遗传性癌症综合征，包括 von Hippel-Lindau 病。

WHO 肾脏肿瘤组织学分类

肾细胞癌					
透明细胞性肾细胞癌	8310/3 ¹	恶性纤维组织细胞瘤	8830/3		
多房性囊性肾细胞癌	8310/3	血管周细胞瘤	9150/1		
乳头状肾细胞癌	8260/3	骨肉瘤	9180/3		
嫌色性肾细胞癌	8317/3	血管平滑肌脂肪瘤	8860/0		
集合管癌	8319/3	上皮样血管平滑肌脂肪瘤			
肾髓质癌	8319/3	平滑肌瘤	8890/0		
Xp11.2易位性癌		血管瘤	9120/0		
神经母细胞瘤相关性肾细胞癌		淋巴瘤瘤	9170/0		
黏液样小管状和梭形细胞癌		球旁细胞瘤	8361/0		
		肾髓质间质细胞瘤	8966/0		
未分类的肾细胞癌	8312/3	神经鞘瘤	9560/0		
肾脏乳头状腺瘤	8260/0	孤立性纤维瘤	8815/0		
嗜酸细胞瘤	8290/0	间叶和上皮混合性肿瘤			
后肾肿瘤		囊性肾瘤	8959/0		
后肾腺瘤	8325/0	上皮和间质混合性肿瘤			
后肾腺纤维瘤	9013/0	滑膜肉瘤	9040/3		
后肾间质瘤	8935/1	神经内分泌肿瘤			
肾母细胞性肿瘤		类癌	8240/3		
肾源性残余		神经内分泌癌	8246/3		
肾母细胞瘤	8960/3	原始神经外胚叶肿瘤	9364/3		
部分囊状分化的肾母细胞瘤	8959/1	神经母细胞瘤	9500/3		
		嗜铬细胞瘤	8700/0		
间叶性肿瘤		淋巴造血组织肿瘤			
主要见于儿童期的肿瘤		淋巴瘤			
透明细胞肉瘤	9044/3	白血病			
横纹肌样瘤	8963/3	浆细胞瘤	9731/3		
先天性中胚层细胞肾瘤	8960/1				
儿童期骨化性肾肿瘤	8967/0	生殖细胞肿瘤			
主要见于成人期的肿瘤		畸胎瘤			
平滑肌肉瘤 (包括肾静脉)	8890/3	绒毛膜癌	9080/1		
血管肉瘤	9120/3	转移性肿瘤	9100/3		
横纹肌肉瘤	8900/3				

¹肿瘤名称后的编码为肿瘤学国际疾病分类编码 (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O⁸⁰⁸), 肿瘤名称为医学系统化命名 (Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>)). 生物学行为编码为: /0良性肿瘤; /1交界性或生物学行为不确定; /2原位癌及Ⅲ级上皮内肿瘤; /3恶性肿瘤。

肾细胞癌 TNM 分类

TNM分类^{1,2}

T——原发肿瘤

TX 不能确定原发肿瘤

T0 无原发肿瘤

T1 肿瘤仅限于肾内，最大直径≤7cm

T1a 肿瘤直径≤4cm

T1b 肿瘤直径4~7cm

T2 肿瘤仅限于肾内，直径>7cm

T3 肿瘤侵及主要静脉，或侵及肾上腺，或肾周组织，但未超越肾筋膜（Gerota 筋膜）

T3a 肿瘤侵及肾上腺或肾周组织^a
但未超越肾筋膜（Gerota 筋膜）T3b 肿瘤侵及肾静脉^b乃至下腔静脉，或至横膈以下腔静脉

T3c 肿瘤侵及肾静脉乃至下腔静脉，或至横膈以上腔静脉

T4 肿瘤已超越肾筋膜（Gerota 筋膜）

a 包括肾窦脂肪组织（肾盂周围）

b 包括肾段血管的分支（肌型血管）

N——区域淋巴结

NX 不能确定区域淋巴结

N0 无区域淋巴结转移

N1 仅有一个区域淋巴结转移

N2 一个以上的区域淋巴结转移

M——远处转移

MX 不能确定远处转移

M0 无远处转移

M1 远处转移

分期组

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV 期	T4	N0, N1	M0
	任何 T	N2	M0
	任何 T	任何 N	M1

¹944, 2662²关于TNM分期的特殊问题可以登陆<http://www.uicc.org/tnm/>寻求帮助。

肾细胞癌：概述

(renal cell carcinoma: introduction) (图1.1~1.3)

定义

肾细胞癌是发生自肾小管上皮的一组恶性肿瘤。

流行病学

肾细胞癌(RCC)占成人肾脏恶性肿瘤的90%以上,位居男性常见肿瘤的第12位,女性常见肿瘤的第17位。工业发达地区的男性(包括日本),其发病率与非霍奇金淋巴瘤相似,位居第6位,而在欠发达地区,其发病率位居第16

位,与鼻咽癌相似。在女性,肾细胞癌发病率在发达国家和发展中国家分别位居第12和17位⁷⁴⁹。在非洲和亚洲发病率低。但据1995年的统计表明,在拉丁美洲的乌拉圭却是世界上肾细胞癌发病率最高的国家之一。而据10年和20年的每10万人新发病例的统计,捷克的发生率最高²⁰¹⁶。不过也有10篇报道显示每10万人不足一个新发病例。20世纪80年代中期,对肾癌发病率的系统调查表明,男女发病率均有上升趋势⁴⁸¹。而患者生存期较前延长,在某些高发国家死亡率较前则有所下降²⁸⁴³。儿童期,肾母细胞瘤发病为高峰期;

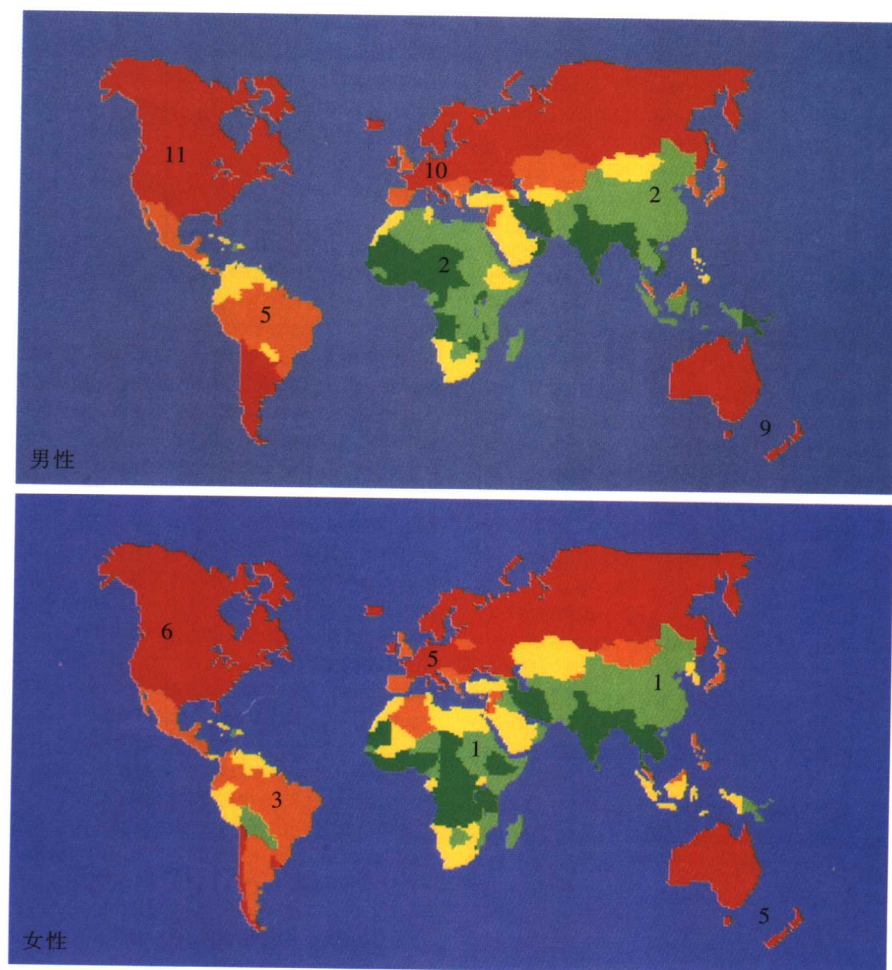


图 1.1 年龄标准化后肾癌发病率。根据世界标准年龄分布(ASR)调整⁷⁴⁹。

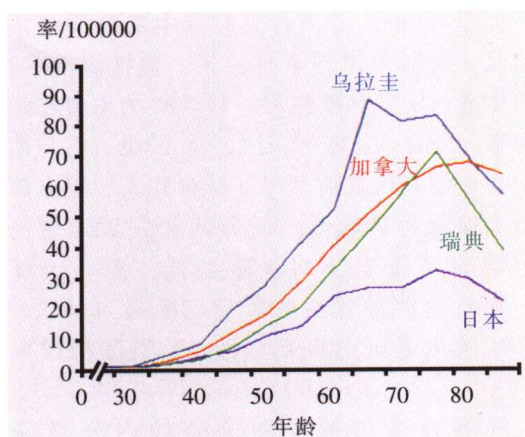
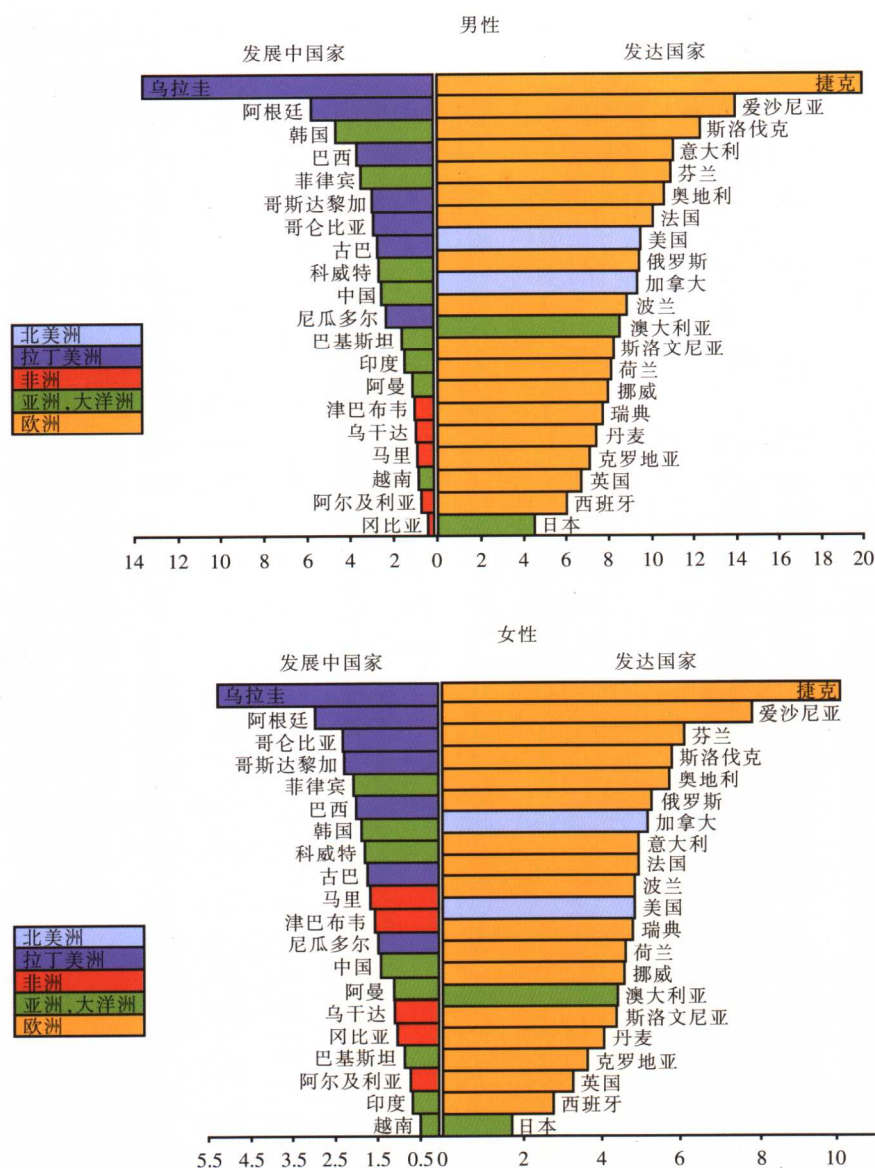


图 1.2 一些国家不同年龄肾细胞癌发病率。

成人，肾细胞癌成为最常见的肾肿瘤，发病率在 40 岁后稳步上升，而 75 岁以后，男女发病率则有所下降。无论是在高发或低发国家，男性发病率均是女性的 2~3 倍²⁰¹⁶。

病因学

吸烟是引起肾癌的主要原因，男性中至少有 39% 病例与之有关²⁰¹⁵。工业生产中接触砷或饮用含砷的水，发生肾癌的危险性增加 30%¹¹⁵⁰。很多其他一些有害的化学物质也可能是致肾癌的因素，但是尚无确切的证据，这些化学物质包括石


 图 1.3 1995 年癌症登记者中，年龄标准化后肾细胞癌的发病率²⁰¹⁶。

棉、镉、一些有机溶剂、杀虫剂和真菌毒素。类固醇类的雌激素和非类固醇类的己烯雌酚在仓鼠可诱发肾肿瘤^{1150,1154}，但在人类尚无报道。雌激素在肥胖者可能会诱发肾细胞癌。一些在不同人群中的前瞻性和回顾性研究显示，随着体重指数（BMI）的增加，患肾癌的危险性也升高¹¹⁵⁶。BMI>29kg/m²的肥胖者患肾细胞癌的可能性是正常体重者的2倍，BMI为25~30kg/m²者，患肾细胞癌的危险性增加50%²²¹。同一作者认为，在欧洲，1/4肾癌患者系因肥胖所致。有些研究认为这一相关性在女性患者更为明显。

高血压患者，肾细胞癌的发生几率明显升高，并且与肥胖和吸烟无关^{458,962,2912}。使用含非那西汀的镇痛药也可使肾细胞癌发病率升高，这类药物还可引起肾盂癌¹¹⁵⁰。

多项研究显示多次妊娠分娩也与肾细胞癌有关，但研究结果不一¹⁴³⁰。动物实验证实雌激素参与了肾细胞癌的发生。此外，多产的妇女往往肥胖，这使得分析变得复杂。其他可能与肾细胞癌有关的因素有：肾癌家族史⁸²⁹、出生时体重²²¹、饮食中缺少水果和蔬菜²⁸⁴¹以及常用抗高血压药物而少用利尿剂。但是这些因素与肾细胞癌的真正关系尚不清楚。

部分研究提出基因特点可能在化学致癌剂中起调节作用。一项研究显示，慢乙酰化的基因型中，吸烟致肾癌的作用更明显，这是由参与多环芳香族碳氢化合物代谢的N-乙酰转移酶2基因的多样性所致²³³⁹。相反，肾细胞癌与参与多个致癌剂代谢的谷胱甘肽S转移酶（GST）M1基因型无关，肾细胞癌患者中无论吸烟与否，GST M1无效基因均降低，但有GST T1无效基因²⁵⁴⁴。

临床特点

症状和体征

血尿、腰部疼痛和季肋部包块是典型的三联

症，但是约40%的患者只有其中部分症状，或无症状，有时可出现全身症状，包括体重下降、腹部疼痛、厌食和发热⁸⁷⁰。约50%的患者红细胞沉降率（ESR）升高⁶³⁴。约33%的患者有与血尿无关的正细胞性贫血^{438,902}。肝脾肿大、凝血障碍以及血浆碱性磷酸酶、转氨酶和α-2-球蛋白浓度升高也可见于肾细胞癌患者，但并无肝转移，而且这些症状在肾肿瘤切除后可消失¹⁴⁴¹。约3%的患者可出现系统性AA型淀粉样变性病²⁷⁰⁵。

肾细胞癌可诱发副肿瘤性内分泌综合征^{1441,2525}，包括恶性高钙血症（假性甲状旁腺功能亢进）、红细胞增多症、高血压和男子女性型乳房，约10%的患者虽无骨转移，但有高钙血症，约20%的患者有癌的扩散⁷³⁶。约66%的患者红细胞生成素浓度升高²⁵²⁶，但是其中红细胞增多症者不到4%^{902,2526}。约33%的患者有高血压，并常伴肿瘤侧肾静脉内肾素浓度升高^{902,2491}。女性化可由促性腺激素过多引起⁹⁰⁴或由泌乳素引起²⁴⁸⁶。

肾细胞癌有时以转移癌为首发症状，而不知原发灶，有时转移部位会很离奇。

影像学

现在的影像学技术能够发现非常小的肾脏肿物，因此，对其处理方法也有所改变。Bosniak建立的影像学诊断标准能帮助我们处理肾脏的占位性病变²⁸³。超声波诊断也有助于检测肾脏病变，如果不是仅仅为了诊断单纯性囊肿，应在静脉内注射对比剂之前和之后拍摄CT。清晰的CT图像将有助于识别血管平滑肌脂肪瘤中的脂肪成分，从而确认良性诊断²⁸⁴，病变无增强者无需进一步处理，而有增强者需在半年和1年时随访，此后每年随访²⁵⁸。随着局部肾切除和腹腔镜的广泛应用，术前影像学检查变得更重要。常规肾细胞癌检查包括动力CT和胸部X线片。

家族性肾细胞癌

(familial renal cell carcinoma) (图 1.4~1.15)

许多遗传性癌症综合征可累及肾脏，其中，大多数有癌基因和抑癌基因的参与，并有基因突变，这将有助于临床诊断，而且通过检测基因突变，可发现无临床症状的致病基因携带者²⁵¹⁰。每

种遗传性综合征有其相对应的肾癌类型。通常此类患者双侧肾脏受累，而且肿瘤呈多灶性。对致病基因突变携带者应定期检查肾脏和肾外器官。

表 1.1 累及肾脏的主要遗传性肿瘤综合征 (C. P. Pavlovich 等修订)²⁰³²

综合征	基因/蛋白质	染色体	肾 脏	皮 肤	其 他 组 织
Von-Hippel-Lindau	<i>VHL</i> pVHL	3p25	多灶, 双侧透明细胞性肾细胞癌 (CCRCC), 肾囊肿	-	视网膜和中枢神经系统血管母细胞瘤, 嗜铬细胞瘤, 胰腺囊肿和神经内分泌肿瘤, 内耳内淋巴囊肿, 附睾和阔韧带囊腺瘤
遗传性乳头状肾癌	<i>c-MET</i> HGF-R	7q31	多灶、双侧乳头状肾细胞癌 (PRCC), I 型	-	-
遗传性平滑肌瘤病和 RCC	<i>FH</i> FH	1q42-43	乳 头 状 肾 细 胞 癌 (PRCC), 非 I 型	多发结节 (平滑肌瘤)	子宫平滑肌瘤和平滑肌肉瘤
Birt-Hogg-Dubé	<i>BHD</i> Folliculin	17p11.2	多灶嫌色性肾细胞癌, 经典的肾细胞癌, 混合性嗜酸细胞瘤, 乳头状肾细胞癌, 嗜酸细胞肿瘤	面部纤维性毛囊肿	肺囊肿, 自发性气胸
结节性硬化	<i>TSC1</i> Hamartin <i>TSC2</i> Tuberlin	9q34 16p13	多灶, 双侧血管平滑肌脂肪瘤, 淋巴管血管平滑肌瘤病	皮肤血管纤维瘤 (“皮脂腺腺瘤”), 草样皮肤, 指 (趾) 甲下纤维瘤	心脏横纹肌瘤, 十二指肠和小肠腺瘤样息肉, 肺和肾囊肿, 大脑皮层结节硬化和室管膜巨细胞星形细胞瘤 (SEGA)
3 号染色体易位	不清		多灶、双侧透明细胞性肾细胞癌 (CCRCC)	-	-

Von Hippel-Lindau 病

(Von Hippel-Lindau disease, VHL)

定义

Von Hippel-Lindau 病是常染色体显性遗传性疾病，可出现中枢神经系统和视网膜的血管母细胞瘤、透明细胞肾癌、嗜铬细胞瘤、胰腺和内耳肿瘤。本综合征系因位于 3 号染色体短臂 25-26

区的 *VHL* 抑癌基因发生突变所致。*VHL* 蛋白参与细胞周期调节和血管形成。约 25% 的血管母细胞瘤患者有 VHL 病¹⁸⁸³。

MIM 号: 193300¹⁶⁷⁹

同义词和历史注释

Lindau¹⁵⁰⁶ 首先对血管母细胞瘤进行了描述，并且注意到了其与先前 von Hippel²⁷⁵² 提出的视网

膜血管肿瘤和包括肾脏在内的内脏肿瘤间的关系。

发病率

Von Hippel-Lindau 病发病率估计在 1/36000 至 1/45500 之间¹⁵⁸⁹。

诊断标准

临床诊断 VHL 病是基于患者有中枢神经系统或视网膜血管母细胞瘤，并出现神经系统以外的与典型的 VHL 有关的肿瘤，或有相关的家族史。在 VHL 病患者常可检测到 *VHL* 基因突变²⁵¹⁰。

与 VHL 相关的肾脏肿瘤

VHL 在肾脏的典型表现形式有肾囊肿和透明细胞性肾细胞癌 (CCRCC)。肾脏若发生其他类



图 1.4 家族性肾癌。von Hippel-Lindau 病患者 CT 图像显示双侧肾脏多发性囊性病变。



图 1.5 发生于 von Hippel-Lindau 病患者的肾细胞癌。大的瘤体具有透明细胞性肾细胞癌的黄色外观，小囊腔位于皮质，第二个瘤体在肾下极。

型肾肿瘤，则可排除 VHL²⁰³²。VHL 患者肾脏在显微镜下可见数百个独立的小瘤体和囊肿，尽管肉眼观察可能不明显²⁷⁷³。

临床特点

VHL 基因突变携带者可出现肾囊肿或 CCRCC，典型者病变呈多灶性，并累及双侧肾脏。非 VHL 患者的 CCRCC 平均年龄 61 岁，VHL 患者发生 CCRCC 的平均年龄是 37 岁。VHL 患者到 70 岁时发生 CCRCC 的几率是 70%¹⁵⁹⁷。可通过 CT 和 MRI 诊断本病。RCC 转移是引起 VHL 患者死亡的首要原因²³⁸⁴。

VHL 患者中位生存年龄是 49 岁^{1279,1883}，为了能及时发现 VHL 相关肿瘤，对每一位患视网膜或中枢神经系统血管母细胞瘤的患者，尤其是年轻患者和有多灶病变者，应检测有无 *VHL* 基因突变。VHL 患者应从 10 岁起定期做 MRI³²⁸。

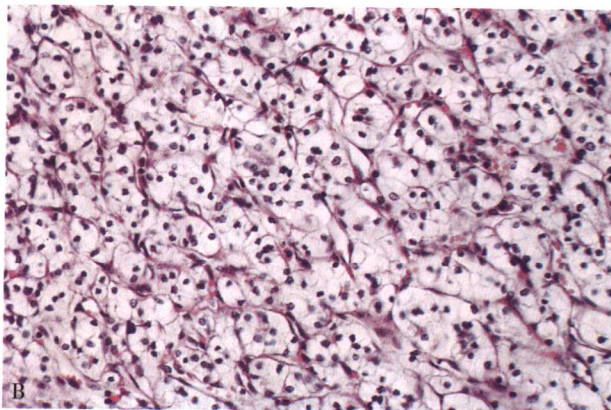
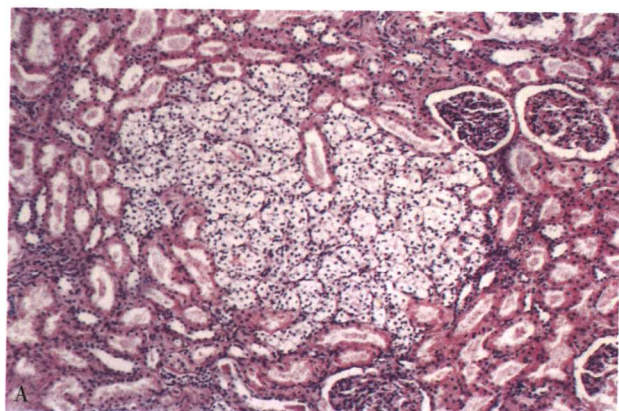


图 1.6 VHL 病。A. 小的早期透明细胞性肾细胞癌。B. 高倍显示典型的透明细胞性肾细胞癌。

肾外表现

视网膜血管母细胞瘤发病年龄早于肾癌,平均为 25 岁,因此使肾癌早期诊断成为可能。中枢神经系统血管母细胞瘤发病年龄较大,平均年龄 30 岁,好发于小脑,其次是脑干和脊髓。两处血管母细胞瘤均为良性,罕见危及生命。嗜铬细胞瘤,尤其是 VHL 患者家族中好发此类肿瘤者,是值得临床注意的。视网膜和中枢神经系统血管母细胞瘤常伴胰腺囊肿,其他肾外病变包括神经内分泌肿瘤、内耳淋巴管囊肿、附睾和阔韧带腺瘤。

遗传学

VHL 基因定位在 3p25-26。VHL 抑癌基因有 3 个外显子和一个 639 个核苷酸的读码框¹⁴⁴⁵。

基因表达

VHL 基因在人类的多种组织中表达,特别是在皮肤、胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道、内分泌和外分泌器官的上皮细胞^{500,2277}。在中枢神经系统中,神经元包括小脑的普肯耶细胞 VHL 蛋白的免疫反应性是明显的^{1559,1864}。

VHL 蛋白质的功能

在受累的家庭成员中 VHL 基因的突变、失活造成其对肾细胞癌和血管母细胞瘤基因易感性增加。但是目前这个抑癌基因的产物即 VHL 蛋白导致肿瘤的机制仍然不清楚。有研究显示可能和几个信号通路有关,其中曾提到 VHL 蛋白在蛋白降解、血管生成中起作用¹⁹⁴²。VHL 蛋白的 α 结构域和延长因子 B、C、CUL-2^{1533,2028,2488} 和 Rb1¹²⁶⁴ 形成复合物,这个复合物有泛素连接酶的活性¹¹⁸⁸,因此 VHL 可以使细胞蛋白泛素化并参与蛋白酶体介导的降解。在 VHL 相关性肿瘤中,VHL 基因编码和延长因子的结合区域的序列有频率很高的突变。VHL 蛋白的 β 结构域和低氧诱导因子-1 (HIF-1: 它介导了细胞在低氧时的反应) 的 α 亚单位相互作用。在含氧量正常的情况下,HIF 的 β 亚单位的两个脯氨酸残基中的一个羟基化的。VHL 蛋白和羟基化的 HIF 亚单位结合引起多聚泛素化反应,并且使 HIF 的 α 亚单位进入蛋白酶体降解⁸⁵⁵。在低氧或是 VHL 的功能缺失

的情况下,HIF 的 A 单位就会富集,激活低氧诱导基因的转录,生成 VEGF、PDGF- β 、TGF- α 和 EPO。VEGF 的组成性的过量表达解释了为何 VHL 相关的肿瘤有特别丰富的毛细血管¹⁶⁵⁰。抑制 VEGF 被认为是一种新的治疗方法,即用抗 VEGF 的中和抗体治疗靶标¹⁶⁵⁴。在肾癌和中枢神经系统的血管母细胞瘤的病人中,EPO 的诱导,可产生肿瘤旁的红细胞增多。

VHL 蛋白尚有一些其他功能,包括促进病变的恶性转化和一些 VHL 相关表型的出现。最近的研究显示,在肾细胞癌细胞系中,VHL 蛋白涉及细胞生长周期的调控,即从 G2 期向静止的 G0 期转化,可能是通过防止细胞周期依赖性蛋白酶抑制剂 P27 的聚集起作用的²⁰²⁷。另一研究显示,只有野生型 VHL 蛋白可以和纤连蛋白结合,而肿瘤来源的 VHL 蛋白则不能。因此,VHL 纯合缺失的肾细胞癌细胞系显示其细胞外纤连蛋白基质的装配缺陷¹⁹⁴³。通过下调细胞对肝细胞生长因子/分散因子的反应性和减少 TIMP-2 (组织抑制因子金属蛋白酶 2) 水平,VHL 蛋白缺陷的肿瘤细胞表现出了更强的侵袭能力¹³⁵³。并且,失活的 VHL 蛋白还可以引起调节细胞外的 PH 的跨膜的碳酸酐酶的过量表达¹¹⁸⁶,但是这种调节异常的生物学意义需要进一步评价。

基因突变和 VHL 的亚型

VHL 基因突变显示于全部的 3 个外显子。错义突变是最常发生的,但无义突变、小的缺失/插入、剪切位点的突变和大的缺失也会出现^{1882,1958,2927}。VHL 的临床表现谱反映出不同类型的生殖细胞突变。根据没有嗜铬细胞瘤 (1 型) 和有嗜铬细胞瘤 (2 型) 划分表型,2 型通常和缺失突变有关,并且根据有无肾细胞癌进一步划分为两个亚型,即 2A 型和 2B 型。与 VHL1 型丧失了功能的变异相比,VHL2 型致嗜铬细胞瘤的突变主要是缺失突变,而这会引起 VHL 蛋白的构象改变。另外,2C 型是指那些仅有嗜铬细胞瘤的病人,不过几年后这些病人中有一些会出现其他 VHL 的表现。

作为一个抑癌基因,VHL 基因的突变在散发的血管母细胞瘤和肾细胞癌中,同样也是常见的^{1268,1931}。

表 1.2 基因表型与 VHL 患者的关系

VHL 类型	表 型	好发的突变
I 型	无嗜铬细胞瘤	686T- > C Leu- > Pro
2A 型	伴有嗜铬细胞瘤 和肾细胞癌	714C- > T Arg- > Trp
2B 型	伴有嗜铬细胞瘤 但无肾细胞癌	505T- > C Tyr- > His 658G- > T Ala- > Ser

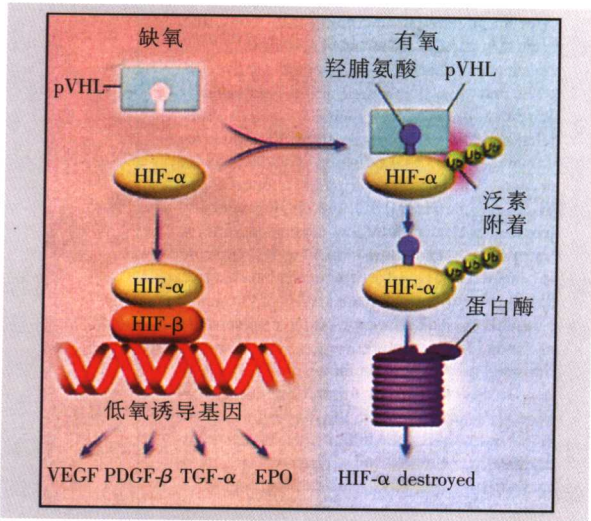


图 1.7 Von Hippel-Lindau 基因产物调控低氧诱导因子 (HIF) 的机理⁸⁵⁵。

遗传性乳头状肾癌 (hereditary papillary renal carcinoma, HPRC)

定义

遗传性乳头状肾细胞癌是常染色体显性遗传性肿瘤综合征，起病晚，多灶性发生，累及双侧肾脏。



图 1.8 遗传性乳头状肾细胞癌 (HPRC) 中双侧多发性乳头状肾细胞癌。

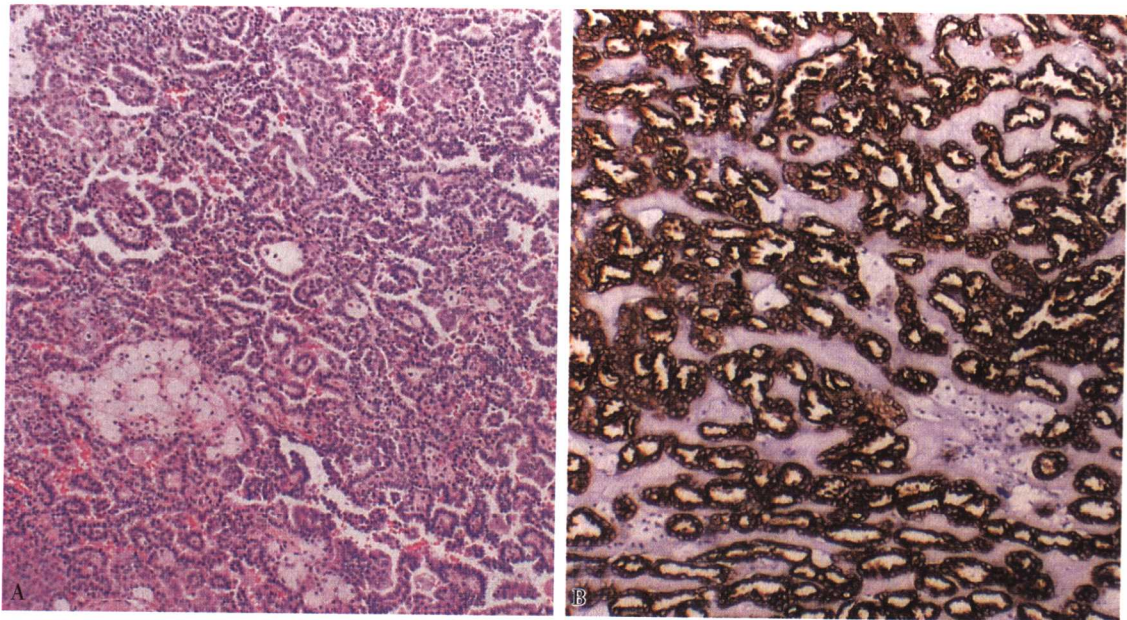


图 1.9 遗传性乳头状肾细胞癌 (HPRC)。A. 肿瘤内有与 1 型乳头状肾细胞癌相似的乳头状和小管-乳头状结构，乳头轴心常见巨噬细胞。B. 遗传性乳头状肾细胞癌常有 CK7 弥漫强阳性。