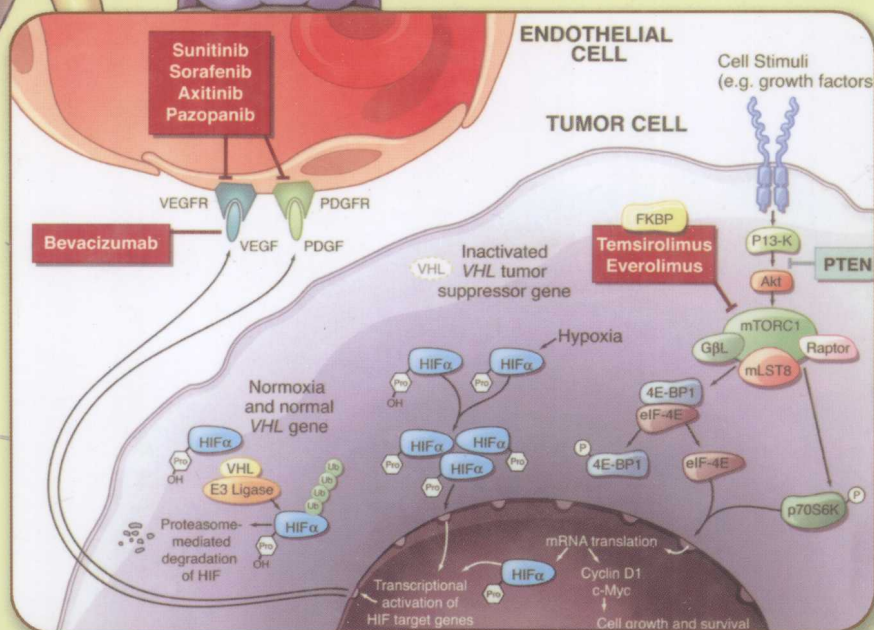
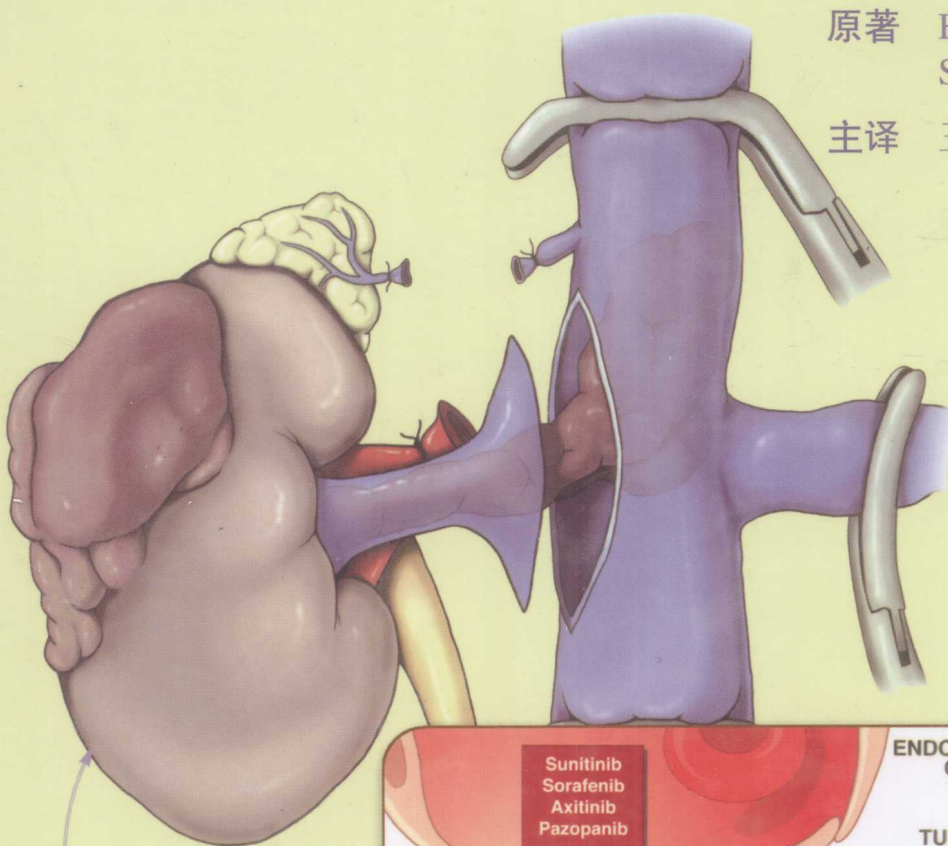


肾细胞癌

Renal Cell Carcinoma

原著 Brian I. Rini
Steven C. Campbell

主译 王 毅



肾 细 胞 癌

Renal Cell Carcinoma

原著 Brian I. Rini
Steven C. Campbell

主译 王 毅 南华大学附属第二医院

译者 (按内容先后排序)

周 敏	美国克利夫兰医学中心	袁 铭	中国人民解放军第 309 医院
贺慧颖	北京大学	许 亮	中国人民解放军第 309 医院
谭建明	南京军区福州总医院	蔡建良	北京大学首钢医院
孙星慧	南京军区福州总医院	杜晓博	南华大学
方向军	南华大学附属第二医院	秦国庆	南华大学附属第二医院
肖恒军	中山大学附属第三医院	蒋先训	南华大学
伍 庄	武钢总医院	魏建华	南华大学附属第二医院
罗志刚	南华大学附属第二医院	王 珂	南华大学
齐 琳	中南大学湘雅医院	李建军	南华大学附属第二医院
赵 诚	中南大学湘雅医院	钱 坤	南华大学附属第二医院
宁 晨	中南大学湘雅医院	彭 澈	南华大学
石炳毅	中国人民解放军第 309 医院	蒋鸿涛	南华大学附属第二医院
王 强	中国人民解放军第 309 医院	周 浩	南华大学附属第二医院

人 民 卫 生 出 版 社

Renal Cell Carcinoma by Brian I. Rini and Steven C. Campbell
The original English language work has been published by People's
Medical Publishing House-USA
@ 2009 BC Decker Inc.
Now published and distributed by
People's Medical Publishing House-USA, Ltd.
2 Enterprise Drive, Suite 509, Shelton, CT 06484, USA
Tel: (203) 402-0646
E-mail: info@pmph-usa.com
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or media or by
any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise,
without prior written permission from PMPH-USA.

图书在版编目 (CIP) 数据

肾细胞癌/王毅主译. —北京: 人民卫生出版社,
2011. 1

ISBN 978 - 7 - 117 - 13449 - 1

I. ①肾… II. ①王… III. ①肾母细胞瘤 - 诊疗
IV. ①R737. 11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 198735 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

肾 细 胞 癌

主 译: 王 毅
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830
010 - 59787586 010 - 59787592
印 刷: 北京汇林印务有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 17
字 数: 536 千字
版 次: 2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 13449 - 1/R · 13450
定 价: 108.00 元
打击盗版举报电话: 010 - 59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

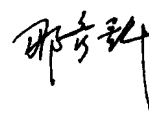
序言

肾癌是泌尿男生殖系统最常见的恶性肿瘤之一。近 10 年来随着诊断技术的发展,肾癌的发现率不断提高。保留肾单位手术和各种微创治疗方法(如射频、微波、高能聚焦超声、冷冻消融术,组织内照射,乙醇注射疗法等)改变了肾癌传统开放性手术治疗模式;分子靶向药物的临床应用,使之成为实体瘤治疗的新方法;找寻晚期肾癌的生物标志物,指导个体化的靶向治疗,将会成为现实。相信在不远的未来,对于肾癌,包括转移性肾癌的治疗,我们将会拥有更多、更有效的治疗手段。

成立于 1921 年的克里夫兰医学中心(The Cleveland Clinic)是全球享誉盛名的医院,Glickman 泌尿外科和肾脏研究所是世界上推动透析治疗、肾部分切除术、腹腔镜和机器人肾手术、人造肾脏等技术的先驱之一,他们在肾癌的基础研究、临床诊断和治疗,特别是小肾癌的综合治疗等方面,有许多宝贵经验值得国内同行借鉴。该中心的 Brian I. Rini, Steven C. Campbell 等医生编就的这本《肾细胞癌》是其肾癌研究成果的集大成者。

南华大学的王毅教授 2009 年在该中心研修,与该中心同行们进行了广泛、深入的交流,并成功获得了该《肾细胞癌》的中文翻译出版权,以飨国内同行。王毅教授诚邀国内多名泌尿肿瘤方面的专家翻译出版该书。该书涵盖了到目前为止所有在肾细胞癌领域最新的基础研究、临床诊断与治疗方面的成果,内容翔实,图文并茂,非常实用,是一本泌尿外科研究生和泌尿外科专科医生不可多得的参考书。

我热诚地向国内泌尿外科医师,尤其是泌尿男生殖系统肿瘤专业医师推荐此书。



中华医学会泌尿外科学分会 主任委员
中华医学会泌尿外科学分会肿瘤学组 组长
中国抗癌协会泌尿男生殖系统专业委员会 主任委员
北京大学吴阶平泌尿外科医学中心 主任

2010 年 11 月 24 日

作者名单

KAMRAN AHRAR, MD
Department of Urology
University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

CHIRAG J. AMIN, MD
Indiana Hemophilia and Thrombosis Center
Indianapolis, Indiana

ANDREW J. ARMSTRONG, MD, ScM
Duke Comprehensive Cancer Center
Departments of Medicine & Surgery
Durham, North Carolina

BERTRAND BILLEMONT, MD
Department of Medical Oncology
Cochin Hospital
Paris, France

ARIE BELLDEGRUN, MD, FACS
Department of Urology
University of California, Los Angeles School
of Medicine
Los Angeles, California

STEVEN C. CAMPBELL, MD, PhD
Department of Urological Oncology
Glickman Urological and Kidney Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

DANIEL R. CARRIZOSA, MD, MS
Department of Internal Medicine
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina

DAVID Y. T. CHEN, MD
Fox Chase Cancer Center
Temple University School of Medicine
Department of Urology
Philadelphia, Pennsylvania

TONI K. CHOUERI, MD
Harvard University
Department of Genitourinary Oncology
Boston, Massachusetts

MELLAR P. DAVIS, MD, FCCP
Harry R. Horowitz Center for Palliative Medicine
Taussig Cancer Center
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

TIM EISEN, PhD, FRCP
University of Cambridge
Department of Oncology
Cambridge, England

CHRISTOPHER P. EVANS, MD, FACS
Department of Urology
University of California
Davis School of Medicine
Sacramento, California

JAMES H. FINKE, PhD
Department of Immunology
Lerner Research Institute
Cleveland, Ohio

KEITH T. FLAHERTY, MD
Abramson Cancer Center
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

X 肾细胞癌

KYLE A. FURGE, PhD
Department of Computational Biology
Van Andel Research Institute
Grand Rapids, Michigan

DANIEL J. GEORGE, MD
Departments of Medicine and Surgery
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

PAUL A. GODLEY, MD, PhD, MPP
Department of Medicine
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina

GUILHERME GODOY, MD
Department of Urology
New York University School of Medicine
New York, New York

BRIAN R. HERTS, MD
Department of Radiology
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Cleveland, Ohio

GARY R. HUDES, MD
Genitourinary Malignancies Program
Department of Medical Oncology
Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania

THOMAS E. HUTSON, DO, PHARM D, FACP
Baylor-Sammons Cancer Center
Dallas, Texas

HASSAN IZZEDINE, MD, PhD
Pitie-Salpetriere Hospital
Department of Nephrology
Paris, France

WILLIAM Y. KIM, MD
Department of Hematology/Oncology
Lineberger Comprehensive Cancer Center
Chapel Hill, North Carolina

JENNIFER S. KO, MD
Departments of Hematology and Oncology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

VITALY MARGULIS, MD
Department of Urology
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

SURENA F. MATIN, MD, FACS
Department of Urology
University of Texas
MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

DAVID F. McDERMOTT, MD
Department of Medicine
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

M. DROR MICHAELSON, MD, PhD
Department of Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

KATHERINE L. NATHANSON, MD
University of Pennsylvania School of Medicine
Department of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

ERIC C. NELSON, MD
Department of Urology
University of California
Davis School of Medicine
Sacramento, California

ANDREW C. NOVICK, MD
Glickman Urological and Kidney Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

REBECCA L. O'MALLEY, MD
Department of Urology
New York University
New York, New York

ALLAN PANTUCK, MD, MS, FACS
Department of Urology
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

AHMAD RAHMAN, MB, BS
Royal Marsden Hospital
London, England

W. KIMRYN RATHMELL, MD, PhD
Departments of Hematology & Oncology
Lineberger Comprehensive Cancer Center
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina

BRIAN I. RINI, MD
Department of Solid Tumor Oncology and Urology
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

OLIVIER RIXE, MD, PhD
National Cancer Institute
Medical Oncology Branch
Bethesda, Maryland

RENEE N. SALAS, BS
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine
Case Western University
Cleveland, Ohio

ABRAHAM B. SCHWARZBERG, MD
Department of Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

BRIAN SHUCH, MD
Department of Urology
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

GURU SONPAVDE, MD
Department of Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

ANDREW J. STEPHENSON, MD, FRCS(C)
Department of Urology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

SAMIR S. TANEJA, MD
Department of Urology
New York University School of Medicine
New York, New York

BIN T. TEH, MD, PhD
Department of Cancer Genetics
Van Andel Research Institute
Grand Rapids, Michigan

BIN S. TEH, MD
Department of Radiation Oncology
Methodist Hospital
Houston, Texas

FREDERIC THIBAUT, MD
Pitie-Salpetriere Hospital
Department of Urology
Paris, France

ROBERT G. UZZO, MD, FACS
Department of Surgery
Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania

YU-NING WONG, MD, MSCE
Department of Medical Oncology
Fox Chase Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania

CHRISTOPHER G. WOOD, MD, FACS
Department of Urology
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

MING ZHOU, MD, PhD
Department of Pathology
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

导言

新的治疗方法与创新外科进展使肾癌的治疗又焕发了活力。肾细胞癌(RCC)这本指南涵盖了到目前为止所有在肾细胞癌领域内最新的诊断与治疗观点。指南前面和中间的一部分是最近几年完全阐明的肾细胞癌的生物学内容,为寻找到与治疗的相关途径提供了理论基础。不论是以往感兴趣的肾癌免疫学,还是新的作用途径包括血管内皮生长因子(VEGF)和哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mTOR)都有深入细致的讨论。本指南内容跟踪了不断更新的肾细胞癌病理学所有进展,而且都是临床感兴趣的问题。指南中大部分章节按照统一的肾癌临床实际管理进行编排,对于较难编排小肾癌放在局部晚期肾癌和最后转移性肾癌中。在每一个不同临床案例中讨论不同的处理方法、手术和治疗的最新进展都是本指南的亮点。此外对需要姑息治疗的,有脑、骨转移性肾癌和遗传性肾癌等特殊病人群体都进行了专业的论述。

我们深信您能发现本指南内容新颖、见闻广博。对所有杰出的作者们在本书出版过程中所付出的大量时间、知识与技能,表示我们衷心的感谢。出版本书的最终目的是帮助肾细胞癌治疗领域的医生提升肾癌病人的治疗水平。

Brian I. Rini, MD

Steven C. Campbell, MD, PhD

2008年11月

(译者 王毅)

目录

导言	XV
第1章 肾细胞癌病理学	1
第2章 肾细胞癌流行病学及筛查	13
第3章 遗传性肾癌的诊断和治疗	21
第4章 散发性肾细胞癌遗传学	34
第5章 肾细胞癌的影像技术	42
第6章 a 肾脏小肿瘤的管理——散发性肾脏小肿瘤的主动监测	60
第6章 b 肾脏小肿瘤的管理——肾脏小肿瘤能量消融治疗	69
第6章 c 肾脏小肿瘤的管理——肾部分切除术	81
第7章 局限性肾细胞癌预后的影响因素	87
第8章 局限性肾癌的根治性切除术	98
第9章 局限性晚期肾细胞癌的外科治疗	109
第10章 肾细胞癌的辅助治疗	117
第11章 转移性肾细胞癌预后的影响因素	128
第12章 转移性肾细胞癌的免疫生物学	139
第13章 转移性肾细胞癌的免疫疗法	149
第14章 转移性肾细胞癌的血管生成生物学	158
第15章 a 抗血管内皮生长因子治疗转移性肾细胞癌 ——血管内皮生长因子配体结合剂	167
第15章 b 抗血管内皮生长因子治疗转移性肾细胞癌 ——血管内皮生长因子受体治疗性抑制剂	174
第16章 肾细胞癌哺乳动物西罗莫司靶蛋白通道生物学	186
第17章 肾细胞癌患者哺乳动物西罗莫司靶蛋白抑制的临床结果	194
第18章 靶向治疗转移性肾细胞癌的疗效、抵抗性和新方法	204
第19章 手术在晚期肾细胞癌治疗中的作用	214
第20章 a 转移性肾细胞癌的支持疗法——二膦酸盐	226
第20章 b 转移性肾细胞癌的支持疗法——肾细胞癌中枢神经系统转移的治疗方法	231
第20章 c 转移性肾细胞癌的支持疗法——肾癌的生存质量和姑息性治疗的注意事项	242
索引	252

第 1 章

肾细胞癌病理学

Ming Zhou, MD, PhD

肾脏可以发生多种类型的肿瘤。起源于肾小管上皮的肾细胞癌(renal cell carcinoma RCC),占成人原发性肾脏肿瘤的 90% 以上。肾细胞癌由一组异质性肿瘤组成,其临床、病理和分子特征各异。传统上 RCC 主要根据组织学进行分类。由于不断发现肾脏肿瘤中越来越多的特异性基因改变,因此 2004 年的世界卫生组织(WHO)关于肾脏肿瘤的分类(表 1)已包括这些基因学上的发现,以提出一种将 RCC 形态学和分子特征结合起来的病理学分类方法^[1]。此外,人们也认识到几种 RCC 亚型与特异的遗传性肿瘤综合征之间的关系。本章将介绍 RCC 不同组织学亚型的病理和分子特征,以及病理预后因素。

表 1 2004 年 WHO 肾脏肿瘤分类

肾细胞癌
透明细胞性肾细胞癌
多房囊性肾细胞癌
乳头状肾细胞癌
嫌色细胞性肾细胞癌
Bellini 集合管癌
肾髓质癌
Xp11 易位相关的癌
神经母细胞瘤相关性肾细胞癌
黏液性小管状和梭形细胞癌
肾细胞癌,未分类型
乳头状腺瘤/肾皮质腺瘤
嗜酸细胞腺瘤

肾细胞癌的组织学类型

透明细胞性肾细胞癌

透明细胞性肾细胞癌(透明细胞癌)占有肾细胞癌的 60% ~ 70%,是最常见的组织学类型。主要发生在男性患者(男性:女性=2:1),发病高峰是 60 ~ 70 岁^[2]。大多数透明细胞性肾细胞癌为散发的,属于遗传性肿瘤综合征^[3]病例不到 5%,包括 von Hippel-Lin-

dau(vHL)综合征、结节性硬化(tuberous sclerosis,TS)、Birt-Hogg-Dube 综合征和构成性 3 号染色体易位综合征。一般来说,家族性透明细胞性肾细胞癌发病早,往往呈多灶性并累及双侧肾脏。

病理学

绝大多数透明细胞性肾细胞癌表现为一个孤立的边界清楚的肿块。出血、坏死、囊性变和钙化非常常见,尤其是在体积较大的肿瘤中。由于肿瘤细胞含有丰富的脂质,呈现特征性的金黄色(图 1A)。多灶性和双侧肿瘤的发生在散发性病例者 <5%,而更多见于和遗传性肿瘤综合征相关的肿瘤。

组织学上,透明细胞癌包括实性、腺泡状和腺样等几种类型,有时也可呈囊性、小管状或假乳头状类型,并且常常在一个透明细胞性 RCC 内可见到很多种类型。肿瘤细胞的胞浆透明是由于胞浆中的脂质和糖原在组织处理和制片过程中丢失所致(图 1B)^[4]。由薄壁血管构成规律的网状结构,是透明细胞癌一个明显且恒定的特点,这对诊断很有帮助。高级别的透明细胞性 RCC 常常会失去透明的胞浆,而表现为更嗜酸性和颗粒性的胞浆(图 1C)。这种肿瘤过去被称为颗粒细胞性肾细胞癌。尽管一些具有颗粒性胞浆的肾细胞癌如今被归为透明细胞性肾细胞癌的范畴,但很多病例实则属于其他的组织学类型。因此不再认为颗粒细胞性肾细胞癌是一种独特的亚型,这个名词已过时,不提倡继续使用。

遗传学

染色体 3p 的改变可检出于绝大多数散发性透明细胞性肾细胞癌^[5-7]。在 3p 至少有三个不同的区域是发挥作用的,包括 3p25-6,其内含有 von Hippel-Lindau(vHL)基因;3p21-22(包括 RASSF1A 和 DRR1);3p11-12(FHIT)。染色体 5q22-qter 是第二种常见的细胞遗传学改变,可能提示预后较好。其他的细胞遗传学改变还可见于 6q、8p、9、11q、14q、

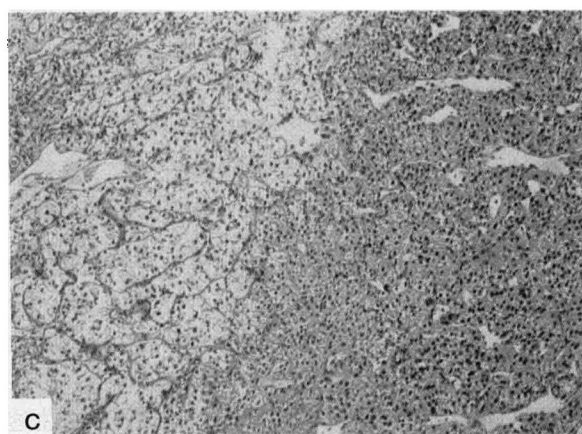
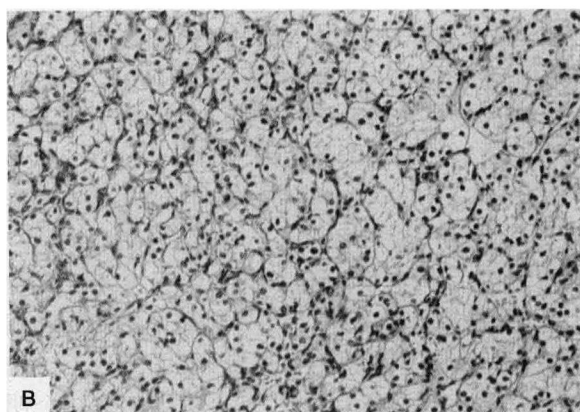
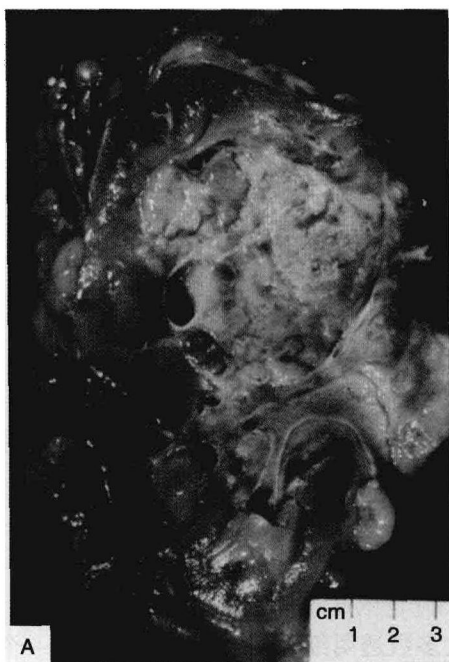


图1 透明细胞性肾细胞癌(RCC)大体上呈一个特征性黄色或橙色的肿块,是由于肿瘤细胞富于脂质的缘故(A)。组织学上具有透明胞浆的肿瘤细胞呈紧密排列的巢状,之间由纤细的树枝状血管分隔(B)。透明细胞性肾细胞癌的高级别部分,肿瘤细胞具有嗜酸性和颗粒性的胞浆(C),位于图像右侧

17p、18q 和 19p^[8]。

现已发现 vHL 基因的突变存在于 22% ~ 71% 的散发性透明细胞性肾细胞癌^[9,10]。由启动子甲基化造成的 vHL 基因失活可见于另外 20% 的病例。总之,由不同机制导致的 vHL 基因的失活可见于 70% 以上的散发性透明细胞性肾细胞癌。因此看来, vHL 基因的失活在透明细胞性肾细胞癌的发生中起重要作用。

多房囊性肾细胞癌

多房囊性肾细胞癌(multilocular cystic RCC, MLRCC)是透明细胞性肾细胞癌的一种少见(<5%)亚型^[11,12]。这类肿瘤形成边界清楚的、有包膜的完全囊性的肿块(图 2A)。组织学上 MLRCC 由大小不同的囊腔构成,囊腔衬覆着一层或几层扁平或肥大的细胞(图 2B),不会向外扩展形成细胞性结节。细胞核通常为低分化,染色质致密。如果应用严格的诊断标准, MLRCC 的预后较好。经手术完整切除后,还没有局部

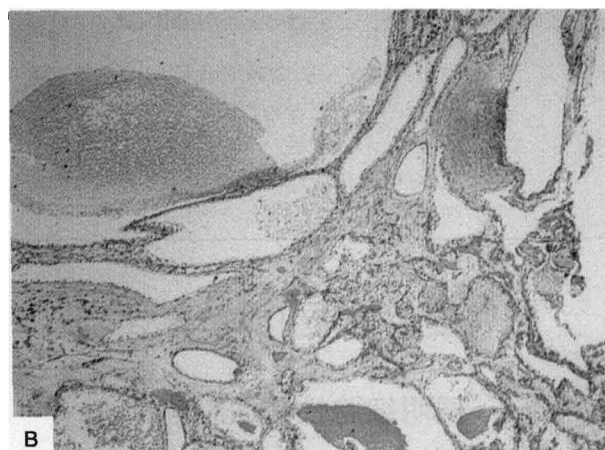
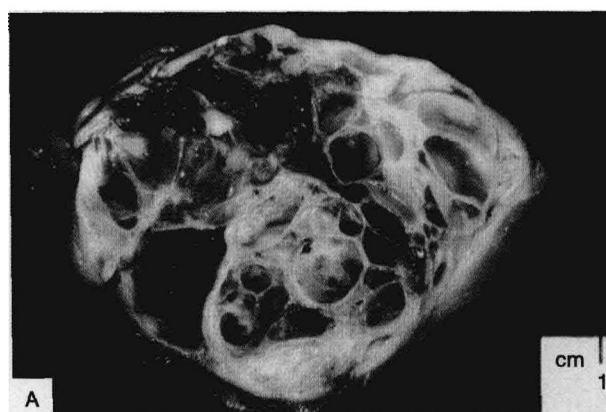


图2 部分肾切除标本显示多房囊性肾细胞癌是一个边界清楚的有纤维性包膜的肿块,完全由不同大小的囊腔构成(A)。囊腔的间隔薄,没有实性的成分。组织学上,囊腔衬覆着一层或几层肿瘤细胞,细胞浆透明,具有一致的小而致密的低级别核(B)

复发或远处转移的报道^[11]。

乳头状肾细胞癌

乳头状肾细胞癌(PRCC)占肾细胞癌的10%~15%^[2]。其性别和年龄分布与透明细胞性肾细胞癌相似。但是,PRCC比后者预后较好,有报道称其5年生存率接近90%。但是高级别亚型可以表现为高度侵袭性。

病理学

大体上,PRCC表现为一个边界清楚的有假包膜的肿块。其出血和坏死很常见,有些肿瘤可以表现为完全坏死的易碎组织(图3A)。与其他亚型相比,双侧发病和多灶性肿瘤在PRCC中更多见。组织学上,PRCC由不同比例的乳头、管状乳头状和小管状结构组成。特征性的乳头结构包含纤细的纤维血管轴心,其内可见泡沫状的组织细胞(图3B)。坏死、出血、含铁血黄素沉积于肿瘤细胞、巨噬细胞和间质细胞,砂砾体样钙化均常见。

基于组织学的表现,PRCC可分为两型^[13]。I型约占PRCC的2/3,其乳头结构衬覆着单层肿瘤细胞,细胞浆稀少、染色浅,核为低分化(图3B)。相反,II型肿瘤细胞浆丰富嗜酸性,并有大的假复层的核以及突出的核仁(图3C)。I型PRCC的患者较II型预后好。

遗传学

包括获得7号和17号染色体的三倍体和多倍体在内的染色体,Y染色体的丢失是PRCC最常见的细胞遗传学改变^[5,14]。9p13的杂合性丢失提示生存期较短^[15]。I型和II型PRCC有着不同的基因特征:7p和17p获得在I型肿瘤中更多见^[16]。等位性失衡的方式在I型和II型之间也各有不同^[17]。

嫌色细胞性肾细胞癌

嫌色细胞性肾细胞癌(嫌色细胞癌)(RCC, Chromophobe Type)约占肾细胞癌的5%^[2]。其预后要明显好于透明细胞性肾细胞癌,死亡率<10%。绝大多数病例为散发性,但偶见家族性病例与Birt-Hogg-Dube综合征相关^[3]。

病理学

嫌色细胞性RCC通常为单发,形成一个边界清楚但没有包膜的肿块,切面呈均质的浅棕色(图4A)。肿瘤细胞体积大,多角形,由于胞浆中含有很多微囊,所

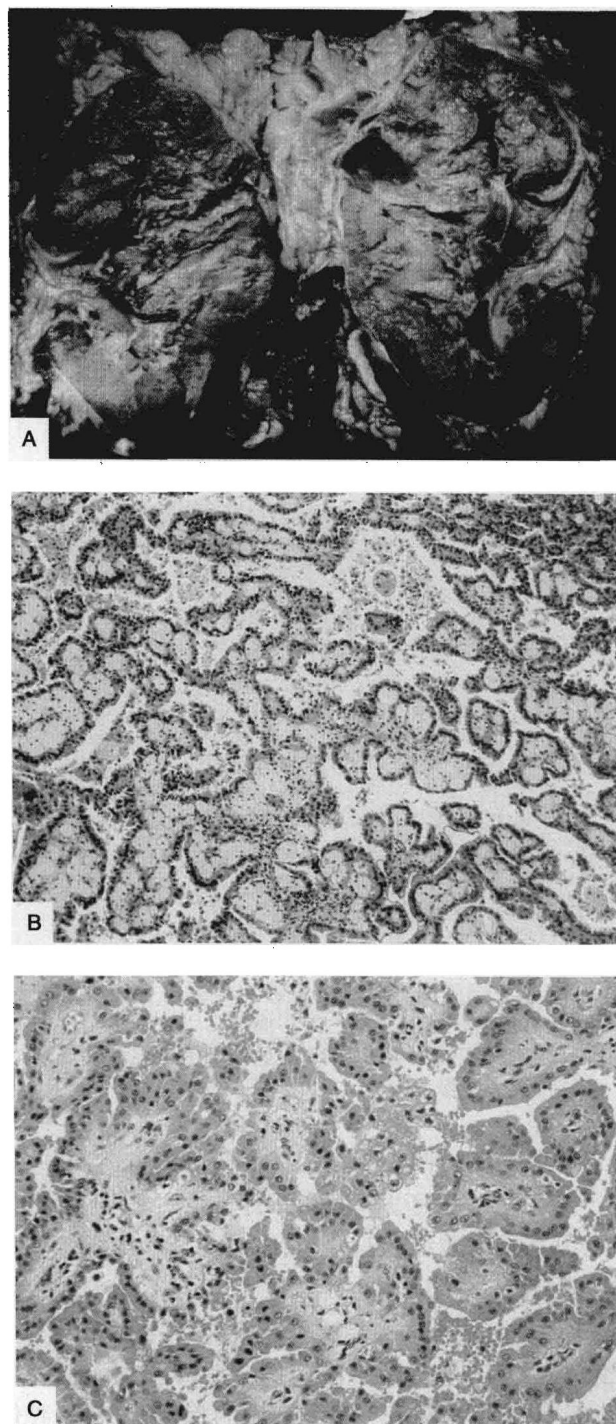


图3 乳头状肾细胞癌有一个包膜,肿瘤完全坏死(A)。I型PRCC由衬覆着胞浆稀少的单层肿瘤细胞组成乳头状结构。纤维血管内有泡沫状的组织细胞(B)。相反,II型PRCC肿瘤细胞具有丰富的嗜酸性胞浆和大的假复层状的核,并有突出的核仁(C)

以呈小泡状。细胞边界清楚,相似于植物细胞;细胞核不规则,常有皱褶,核旁有空晕(图4B)。具有这些特征的嫌色细胞性RCC被称为典型型。肿瘤常常由具有紧密嗜酸性胞浆的细胞组成,故称之为嗜酸细胞亚

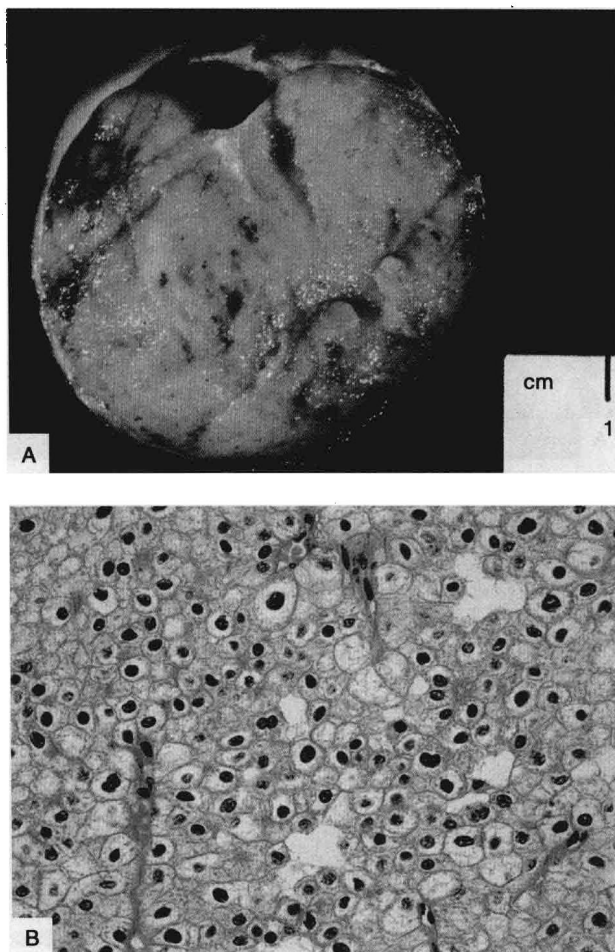


图4 嫌色细胞癌形成一个境界清楚但没有包膜的肿块,具有均匀一致的浅棕色的切面(A)。大的多角形的肿瘤细胞有细颗粒状的胞浆、明显的细胞边界和不规则的核及核旁空晕(B)

型^[18]。但是在这两型中,临床特征并无差别,因此这种分型仅仅是出于病理诊断的目的。嫌色细胞性 RCC,尤其是嗜酸细胞亚型,应该与肾嗜酸细胞腺瘤相鉴别,后者是一个良性的肾脏肿瘤,其组织学与嫌色细胞性 RCC 相似,有时有重叠。依据组织学检查通常可以鉴别,但有时一些困难的病例可能需要免疫组织化学或细胞基因学研究。一个有用的检测是 Hale 胶体铁染色,它可以和嫌色细胞癌的肿瘤细胞胞浆微囊中的黏液多聚糖发生反应,而不会见于包括嗜酸细胞腺瘤在内的其他肿瘤^[19]。

遗传学

嫌色细胞性 RCC 有广泛的染色体丢失,最常见于染色体 1、2、6、10、13、17 和 21^[8]。嫌色细胞性 RCC 也偶尔见于 Birt-Hogg-Dube 综合征,这是一种常染色体显性遗传综合征,其特征是位于 17p11.2 上的 *Birt-*

Hogg-Dube (*BHD*) 基因, *folliculin* 的突变^[20]。但 *BHD* 的突变在散发性嫌色细胞性 RCC 中罕见。

Bellini 集合管癌

Bellini 集合管癌 (carcinoma of the collecting ducts of Bellini, CDC) 非常罕见 (占肾肿瘤的不足 1%), 是一种人们认识还非常有限的亚型。典型病例的肿瘤位于肾脏中央, 形成一个致密的灰色肿块, 边界有浸润性。肿瘤细胞呈高度多形性, 形成不规则的管状和 (或) 管状乳头状结构, 在促纤维结缔组织反应的间质中呈浸润性生长 (图 5)。仅仅基因学的研究目前还非常有限^[21]。集合管癌的诊断是排除性诊断, 因为其形态学可以相似于其他的低分化癌, 例如高级别的 RCC 或尿路上皮癌。在作出集合管癌的诊断之前应当先排除这些类型的肿瘤。

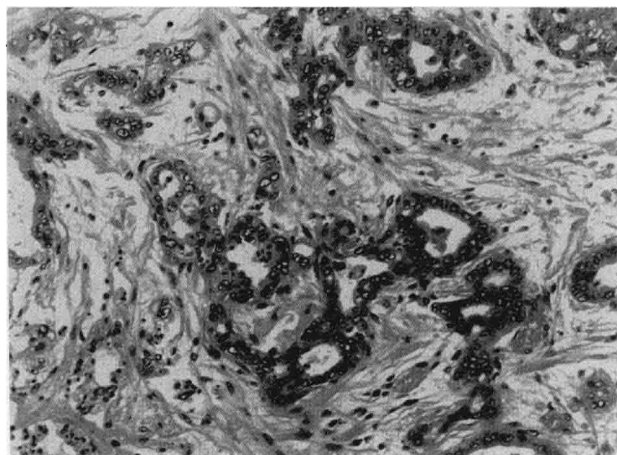


图5 集合管癌由高级别的肿瘤细胞组成, 构成复杂的成角的小管或管状乳头状结构, 埋在显著促纤维增生的间质中

近来日本和欧洲的两个研究证实了集合管癌是一种高度侵袭性的肿瘤, 预后不良^[22,23]。通常发现于进展期, 在确诊时远处转移的几率高。以吉西他滨 (gemcitabine) 和卡铂为基础的标准化疗对转移性或复发性病例无效。但是, 集合管癌并不比同样分期的透明细胞性肾细胞癌致命危险性高。对于肾脏切除的患者, 二者的肿瘤特异生存率相近^[22]。

肾髓质癌

肾髓质癌 (renal medullary carcinoma, RMC) 是一种相当罕见且高度侵袭性的肾髓质肿瘤, 发生于镰状细胞特征体质的患者, 因此绝大多数患者是美国的非洲后裔, 而 RMC 也被称为“第 7 个镰状细胞相关的肾脏病变”^[24]。肿瘤由高级别的细胞组成, 呈实性片状排列或

者是更常见的网状结构,有微囊或卵黄囊样的区域。间质有促纤维结缔组织反应(图6),组织学上相似于集合管癌,但后者通常发生在年龄较大的患者且没有镰状细胞特征体质。RMC和高级别的尿路上皮癌也有相似之处,如位于肾脏中央,浸润性生长方式和高级别的细胞学特征^[24]。化疗或放疗对绝大多数RMC无效。但是最近发表的两篇文章报道3个少年和青年成人患者,对顺铂或紫杉醇联合应用吉西他滨和卡铂有效^[25,26]。尽管偶有长期生存的病例报道,肾髓质癌的预后仍然很差。因此有人提出对于镰刀形贫血体质的年轻患者是否应该严密随访以便能早期发现RMC的疑问^[24]。

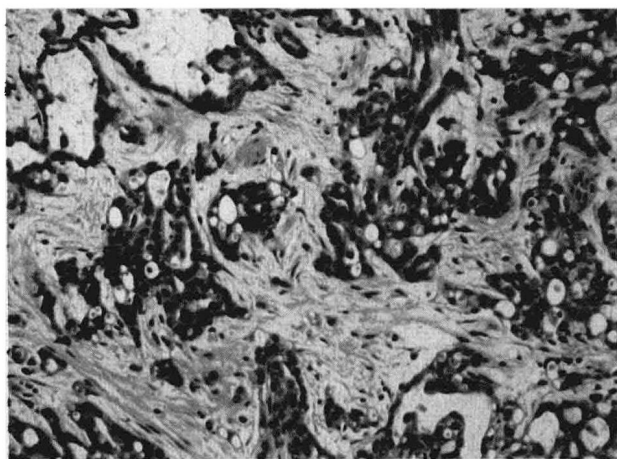


图6 肾髓质癌由高级别的肿瘤细胞组成,排列成不规则的巢状并有微囊形成。间质为促纤维增生性

黏液性小管状和梭形细胞癌

和其他类型的RCC亚型多见于男性不同,黏液性小管状和梭形细胞癌(mucinous tubular and spindle cell carcinoma, MTSCC)主要发生在女性,男性:女性=1:4。发病年龄范围很广,从17~82岁(平均53岁)都可有发病。大体上肿瘤表现为一个边界清楚、均质的棕褐色-灰白-灰红色肿块,有时位于肾髓质的中央。如同其命名,组织学上MTSCC由细长的细胞索和具有裂隙样空腔塌陷的小管状结构组成,包埋在略嗜碱的黏液样基质中(图7)。肿瘤细胞通常呈球形或卵圆形,胞浆稀少,核级别低^[1,27,28]。当肿瘤组织学上黏液成分少而以管状或梭形细胞为主要表现时,可能会误诊为PRCC的实体型^[29]。免疫组化上,MTSCC和PRCC相似,AMACR、CK7和EMA阳性^[30]。这一结果提出了MTSCC和PRCC是相关联肿瘤的可能性。但是,这一假设并没有得到目前有限细胞基因学结果的证实。有几个病例显示肿瘤具有多重的染色体异常,但目前还没有发现明确

的核型异常方式^[13]。但是,MTSCC均未发现诸如PRCC的7号和17号染色体的获得和Y染色体的丢失以及透明细胞性RCC特征性的3p改变^[31,32]。该肿瘤的预后似乎良好,大多数患者在手术切除后没有复发。

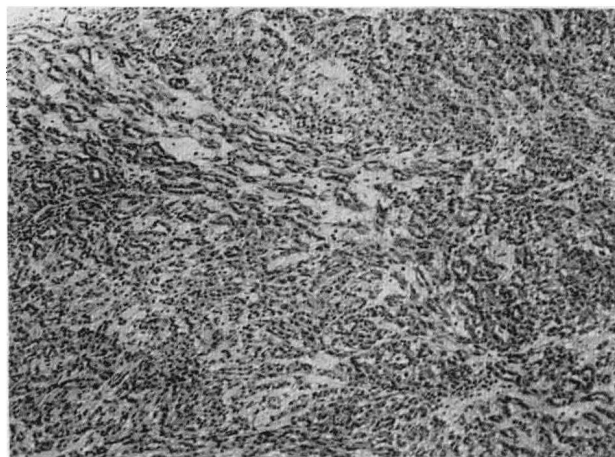


图7 黏液性小管状和梭形细胞肿瘤组织学上由细长的细胞索和具有裂隙样空腔塌陷的小管状结构组成,埋在略嗜碱的黏液样背景中。肿瘤有低级别的核特征

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌(Xp11.2 RCC)是一种特殊的临床病理亚型,定义为累及X染色体短臂11.2上的TFE3基因的染色体易位导致TFE3蛋白的过度表达^[33]。目前发现的与这一易位相关联的基因包括位于1q21上的PRCC、17q26上的ASPL、1p34上的PSL和Xq12上的NonO。

大体上,Xp11.2 RCC相似于透明细胞性RCC。形态学上具有不同染色体易位者表现各异,但是最突出的组织学特征是透明细胞被覆的假乳头状结构,具有透明小体和沙砾体样的钙化,通常见于纤维血管的轴心(图8A)。由丰富嗜酸性胞浆的肿瘤细胞构成巢状的结构亦常见。诊断可以通过TFE3的阳性核染色得到证实(图8B)。

典型Xp11.2 RCC患者常是儿童。尽管RCC仅占儿童肾肿瘤的不足5%,Xp11.2 RCC占这些病例中的一大部分。具有特征性的ASPL-TFE3易位的RCC发现于肿瘤的进展期,并伴有淋巴结的转移,但往往表现为一个惰性的病程^[34]。近来的研究显示Xp11.2 RCC也可以发生在成人,且明显以女性为主。和发生在儿童的肿瘤相似,大多数Xp11.2 RCC在成人也发现于进展期并伴有淋巴结的转移。但和发生在儿童的肿瘤不同的是,这些成人病例通常表现为侵袭性的病程,在

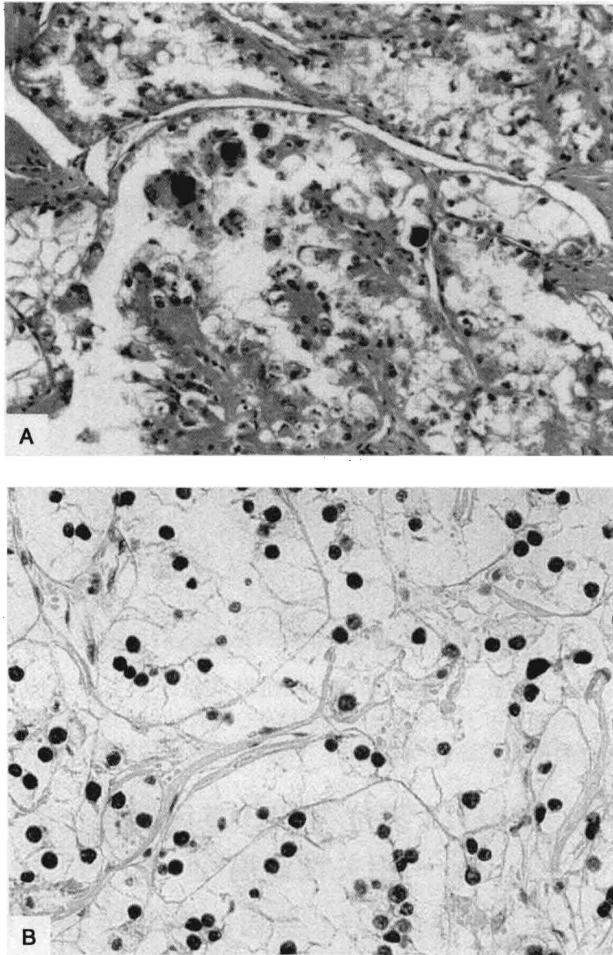


图8 具有t(X;17)(p11.2;q25)的ASPL-TFE3肾细胞癌由巢状或假乳头状结构组成,肿瘤细胞具有丰富的透明的,有时是嗜酸性的胞浆。亦可见沙砾体样的钙化(A)。免疫组化肿瘤细胞呈TFE3核阳性(B)

手术后2年内的死亡率较高^[35,36]。

神经母细胞瘤相关性肾细胞癌

RCC偶见于患有神经母细胞瘤的长期存活的患者^[37]。所有患病的儿童都在两岁或两岁以内诊断为神经母细胞瘤,其中大多数为进展期肿瘤。RCC诊断的年龄范围为5~14岁,在被诊断为神经母细胞瘤3~11.5年(平均9年)后发病。尽管有些人把这种相关性归结为对神经母细胞瘤的放疗或化疗所致,但基因的易感性同样也发挥作用,因为有些病人从未接受过治疗。形态学上,许多肿瘤表现为典型的透明细胞性RCC。但是有些肿瘤具有嗜酸细胞样的实性和乳头状的结构。目前,对于这些肿瘤的分子特征还知之甚少。

未分类型

在2004年的WHO分类中有2%~5%的RCC无

法归入任何一种亚型,因此被称为RCC未分类型(unclassified type)。重要的是要理解未分类型RCC是一种诊断分类,而并非一种真正的生物学亚型。它代表着一类异质性的肿瘤,在临床、形态或基因特征上都少有共性。随着我们对RCC认识的不断深入,这一类别注定会逐渐减少,也许最终会消失。

乳头状腺瘤

根据WHO的定义,乳头状腺瘤(papillary adenoma)是指具有乳头状或管状结构的上皮性肿瘤,大小<5mm,有低级别的核。这是最常见的肾细胞肿瘤,多数为肾切除术或尸检标本的偶然发现。其发生率随年龄增长而增加,也可见于获得性肾囊性疾病而做长期透析的患者,或见于慢性肾盂肾炎或肾血管疾病的瘢痕组织中。肾乳头状腺瘤是一种良性肿瘤。

病理学

乳头状腺瘤表现为肾皮质内较小的(<5mm)边界清楚的黄色或白色结节。具有类似于PRCC的乳头状、管状或管状乳头状结构(图9)。构成这些结构的细胞有大小一致的小细胞核和不明显的核仁,类似于Fuhrman1级或2级的核。



图9 乳头状腺瘤由小的乳头集合而成,衬覆的细胞具有大小一致的小细胞核和不明显的核仁

遗传学

乳头状腺瘤最早期的基因改变是同时有7号和17号染色体的三倍体,以及Y染色体的缺失,这些改变也见于PRCC^[39]。其他的基因改变在肿瘤进展为PRCC时亦有报道。这些细胞基因学的结果支持乳头状腺瘤是PRCC的前驱病变这一假说。

肾嗜酸细胞腺瘤

肾嗜酸细胞腺瘤(renal oncocytoma)约占肾细胞肿瘤的5%,发病年龄范围很广,发病高峰期在70~80岁之间。绝大多数病例是散发性的,但也有与Birt-Hogg-Dube综合征相关的家族性病例和家族性肾嗜酸细胞腺瘤综合征^[3]。

病理学

嗜酸细胞腺瘤典型者为孤立性边界清楚的没有包

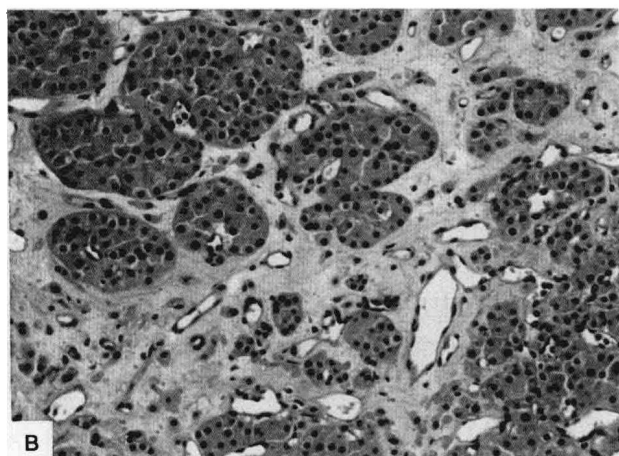


图10 肾嗜酸细胞腺瘤形成孤立性的、境界清楚的没有包膜的肿块,具有均匀一致深棕色的切面(A)。肿瘤由明显嗜酸性的细胞巢组成,间质疏松。肿瘤细胞大小一致,呈圆形或多角形,有颗粒性的嗜酸性胞浆和规则圆形的核(B)

膜的肿瘤,切面均匀一致,呈特征性的深棕色(图10A)^[4]。中心的星状瘢痕可见于1/3的病例,且在体积较大的肿瘤中更多见。

肾嗜酸细胞腺瘤的特征是由嗜酸性的细胞排列成巢状、微腺状或微囊状结构,具有疏松的细胞稀少的玻璃样间质(图10B)。肿瘤细胞为圆形或多角形,具有颗粒性、嗜酸性的富含线粒体的胞浆,大小一致的圆形核,染色质分布均匀。核分裂象通常看不到,如果看到的话要考虑RCC的可能。嗜酸细胞腺瘤的细胞可扩展到肾周脂肪组织或在极少数情况下进入血管腔,但并不影响预后,这一点已经非常明确。

当存在多个嗜酸细胞腺瘤,并伴有肾小管的嗜酸样变,嗜酸细胞衬覆微囊状结构,以及肿瘤细胞在肾小管之间呈团状分布时,就应使用嗜酸细胞腺瘤病这一名词^[40]。这通常见于Birt-Hogg-Dube综合征^[41]。

遗传学

绝大多数嗜酸细胞腺瘤是由具有正常核型的细胞和具有异常核型的细胞混合而成^[42]。有些病例证实存在染色体1号和14号的缺失^[43]。偶尔可见到t(5;11)^[44]。

遗传性肿瘤综合征中的肾细胞癌

仅有<5%的RCC病例发生在遗传性肿瘤综合征中,包括von Hippel-Lindau(vHL)病,遗传性PRCC(HPRCC),遗传性平滑肌瘤病/RCC(hereditary leiomyomatosis/RCC,HLRCC),Birt-Hogg-Dube综合征以及结节性硬化病(TS)。每种遗传性肿瘤综合征倾向于发生特定亚型的RCC。肾脏的肿瘤可以是孤立性的,亦可是双侧和多灶性的。累及的年龄范围也很大,但绝大多数病例似乎发生在较年轻的患者^[3]。

vHL病是由vHL基因的胚系突变形成的,vHL是一种在缺血诱导的信号转导通路中起重要作用的肿瘤抑制基因。vHL蛋白的缺失可以导致许多缺血诱导基因的激活,包括在血管生成(血管内皮生长因子)、细胞生长(血小板衍生生长因子-β和转化生长因子-α)、葡萄糖运输(Glut-1)、酸碱平衡(CA IX)和红细胞产生(促红细胞生成素)中发挥作用的基因。这些因素可以再激活许多细胞内的信号转导通路,包括PI3激酶-Akt-mTOR和Ras-raf-erk-mek通路等,不仅仅在vHL病的肿瘤发病中起作用,也在散发性透明细胞性RCC的发生中发挥功能。在vHL病中的肾脏病变通常是透明细胞性RCC,且倾向于双侧和多灶性发病。在手术切除的标本

中,可以发现数百个镜下的肿瘤灶。vHL 病相关的 RCC 发病早,平均发病年龄是 37 岁,而散发性透明细胞性 RCC 的平均发病年龄是 61 岁。随着对这种综合征中枢神经系统症状治疗水平的提高,RCC 目前成为导致患者死亡的首要原因。但是 vHL 肾癌患者的 10 年生存率较对应的散发性肾癌病例要高很多。

HRCC 与位于染色体 7q31 上的 *c-MET* 原癌基因的酪氨酸激酶结构域发生的胚系突变有关,从而形成 I 型 PRCC^[45]。*c-MET* 的获得功能性的突变导致包括血管生成、细胞运动、增殖和形态基因水平上的分化等细胞生物学过程失调,从而导致癌的发生。但 *c-MET* 突变在散发性 PRCC 中并不常见。

HLRCC 是一种常染色体显性遗传疾病,具有 17 号染色体上的糜蛋白酶(fumarate hydratase, FH)基因的突变^[46]。患者发生皮肤和子宫平滑肌瘤以及组织学 II 型 PRCC 的风险较高。嗜酸性核仁是典型的组织学标志^[37]。这一综合征中的 RCC 侵袭性会比较强。

RCC 也是 Birt-Hogg-Dube 综合征症状的一部分^[47],BHD 综合征是一种常染色体显性遗传疾病,其特征是良性皮肤肿瘤(纤维毛囊瘤、毛发毛囊的毛盘瘤和皮赘)、肾上皮性肿瘤和自发性气胸。肾脏肿瘤常常为多灶性并累及双侧,以杂合性嗜酸细胞性肿瘤的形态出现,具有嫌色细胞 RCC、嗜酸细胞腺瘤、透明细胞性 RCC 以及少见 PRCC 的特征。*BHD* 综合征是编码 17p11.2 上一个潜在的肿瘤抑制基因 *folliculin* 突变所致。*BHD* 突变在散发性嫌色细胞性 RCC 或肾嗜酸细胞腺瘤中罕见。

RCC 的组织学预后因素

RCC 患者的预后受到临床、病理和分子等多方面因素的影响。病理因素包括组织学亚型、肿瘤大小、核级别、肉瘤样分化、肿瘤坏死、血管浸润和手术切缘的状态。其中的一些因素包括肿瘤的大小和范围(扩散是否已超出肾脏)、血管和肾上腺的浸润以及淋巴结转移都已经纳入由美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer)发表的 RCC 肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期中^[48]。许多研究也显示出其他的因素也具有预后相关性和重要性,这点会在后文中讨论。

组织学亚型

多项研究显示不同亚型的 RCC,其患者的生存率

也不同。组织学亚型通常和 TNM 分期及其他的病理因素相关。透明细胞性 RCC,与 PRCC 和嫌色细胞性 RCC 相比,往往表现出最差的病理学特征,包括肿瘤体积较大、Fuhrman 核级别较高、病理肿瘤分期较晚以及发生远处转移的高风险。通过单变量分析,绝大多数研究发现透明细胞性 RCC 较 PRCC 和嫌色细胞性 RCC 预后差。Cheville 等人的研究指出,透明细胞性 RCC 的 5 年和 10 年的肿瘤特异性生存率,分别是 68.9% 和 60.3%;PRCC 分别是 90.1% 和 81.9%;嫌色细胞性 RCC 分别是 88.1% 和 83.3%^[2]。但是通过多变量分析显示,组织学亚型并非临床结果的独立预后因素。尽管如此,RCC 的组织学分型都对临床仍很重要,因为不同的亚型可能有着不同的治疗效果。例如 Upton 等人发现 20% 的透明细胞性 RCC 对白细胞素-2 为基础的治疗有效,而非透明细胞性 RCC 仅 6% 有效^[49]。

Fuhrman 核分级

Fuhrman 分级系统是 RCC 应用最广泛的分级系统。它依据核的大小、核膜的不规则程度以及核仁的明显程度而划分为 1~4 级(图 11)。绝大多数研究已证实,Fuhrman 核分级对透明细胞性 RCC 和 RCC 非特异型是一个独立的预后因素^[50]。1 级和 2 级可以放在一起作为低级别组,因为经多变量分析证实这两者预后没有明显差别^[51]。此外,将 Fuhrman 分成低级别组(1 级和 2 级)和高级别组(3 级和 4 级)可以促进各个观测者之间的一致性,而同时保留其提示预后的意义^[52]。

但是 Fuhrman 分级对于 PRCC 和嫌色细胞性 RCC 的预后意义尚存争议。对于 PRCC,Fuhrman 核级别在单变量分析中与临床结果相关,然而在多变量分析中则没有显著相关性。有研究显示,在 Fuhrman 分级系统中仅有关于核的这一项,包括核的大小和形状。而在单变量和多变量分析中,其他因素并不都与生存期显著相关^[53]。仅少数研究指出 Fuhrman 核级别在嫌色细胞性 RCC 中应用单变量分析具有提示预后的意义。而最近的一个研究发现,Fuhrman 分级并不与嫌色细胞性 RCC 患者生存期相关,因此不适用于嫌色细胞性 RCC^[54]。

肉瘤样分化

肉瘤样分化(sarcomatoid differentiation)可见于 1%~6.5% 的 RCC,且可以发生在任何亚型的 RCC 中^[55]。因此根据目前的 WHO 分类,肉瘤样分化不再