

论著·临床研究

肾集合管癌 10 例临床及病理特征研究

乔娟,王美玲,王弦,秦蓉,冯振中,吴继锋[△]
(安徽医科大学第二附属医院病理科,安徽合肥 230601)

[摘要] 目的 探讨肾集合管癌(CDC)的临床及病理特征。方法 选取 2017 年 3 月至 2023 年 3 月该院收治的 10 例 CDC 患者的临床、病理资料,对其进行随访及相关文献复习。结果 10 例 CDC 患者临床症状无特异性,以血尿及腰部疼痛为主,部分伴尿频尿急、夜尿增多;肿瘤位于左、右侧肾各 5 例;10 例均行肾脏根治性切除术。组织学上,肿瘤浸润性生长,肿瘤细胞呈管状、乳头状、巢团状或实性片状排列,或肉瘤样排列,管腔内部分肿瘤细胞呈靴钉样凸向腺腔;肿瘤细胞具有高级别核,细胞异型明显,核大,核仁明显,核分裂象易见;间质纤维组织增生明显伴较多炎细胞浸润;多数病例中见肿瘤坏死。免疫组化结果 CK、CK7、CK19、Pax-8 阳性, Vimentin、EMA、34 β E12、Carbonic A IX 不同程度阳性, RCC、CD10、CD117、TFE3、TFEB、P504S、CK20 均阴性;Ki-67 增殖指数 20%~70%。7 例获得随访,3 例失访;截至随访日期,仅 1 例存活,6 例均于 2 年内死亡。结论 CDC 是一种非常少见的肾上皮恶性肿瘤,恶性程度高,病程进展快,预后差。

[关键词] 肾; 集合管癌; 组织学; 免疫组化; 鉴别诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.008

中图法分类号:R737.11

文章编号:1009-5519(2024)03-0395-05

文献标识码:A

Clinical and pathological features of renal collecting duct carcinoma: a study of 10 cases

QIAO Juan, WANG Meiling, WANG Xian, QIN Rong, FENG Zhenzhong, WU Jifeng[△]

(Department of Pathology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical and pathological features of renal collecting duct carcinoma(CDC). **Methods** Clinical and pathological data of the 10 CDC patients diagnosed from 2017 to 2023 in this hospital were collected, followed up and relevant literatures were reviewed. **Results** The clinical symptoms of the 10 CDC patients were non-specific, mainly hematuria and lower back pain, and some were accompanied by frequent urination, urgency, and increased nocturia; The tumors of five cases were located in the left kidney and the others were located in the right kidney; All the 10 cases underwent radical nephrectomy. Histologically, the tumor underwent infiltrative growth, with tumor cells arranged in tubular, papillary, nested, or solid patches, or in a sarcomatoid manner. Some tumor cells within the lumen protruded into the glandular cavity in a shoe like manner; Tumor cells had high-grade differentiated nuclei, obvious cell abnormalities, large nuclei, prominent nucleoli, and mitotic figures were easily visible; Interstitial fibrous tissue hyperplasia was with significant infiltration of inflammatory cells; Tumor necrosis was seen in most cases. Immunohistochemical results showed positive expression of CK, CK7, CK19, Pax-8, and Vimentin, EMA, 34 β E12 and Carbonic IX were positive to varying degrees, while RCC, CD10, CD117, TFE3, TFEB, P504S, and CK20 were all negative; The proliferation index of Ki-67 was 20%—70%. Seven cases were followed up, and three cases were lost; At the date of the last follow-up, only one case survived, and six cases all died within two years. **Conclusion** CDC is a very rare renal epithelial malignancy with high malignancy, rapid progression, and poor prognosis.

[Key words] Kidney; Collecting duct carcinoma; Histology; Immunohistochemistry; Differential diagnosis

肾集合管癌(CDC)是一种起源于肾髓质集合管 (Bellini 管)的恶性上皮肿瘤,是一种非常少见的肾细

胞癌亚型。CDC 恶性程度高、预后差,50%以上的患者在 2 年内死亡,近半数患者在首次确诊时已出现远处转移^[1]。CDC 的影像学图像及临床表现均无特异性,病理学检查是确诊的“金标准”。本文收集 10 例 CDC 病历资料分析其临床及病理学特征并复习相关文献,以提高对该肿瘤的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2023 年 3 月本院收治的 9 例 CDC 患者和会诊病例 1 例作为研究对象;其中男 6 例、女 4 例,年龄 48~86 岁,中位数 66.9 岁;左、右侧肾各 5 例;肉眼血尿 1 例,肉眼血尿伴尿频尿急 2 例,腰痛 4 例,腰痛伴肉眼血尿 2 例,间断发热 1 例;4 例行超声检查,其中 1 例未见明显异常,1 例诊断为肾囊肿,2 例诊断肾占位性病变;CT 或 MRI 检查均提示肾占位性病变,3 例提示肿瘤侵及肾周及肾上腺;5 例见腹膜后淋巴结转移,其中 4 例见肺、肝或骨转移。10 例均行肾根治性切除术。

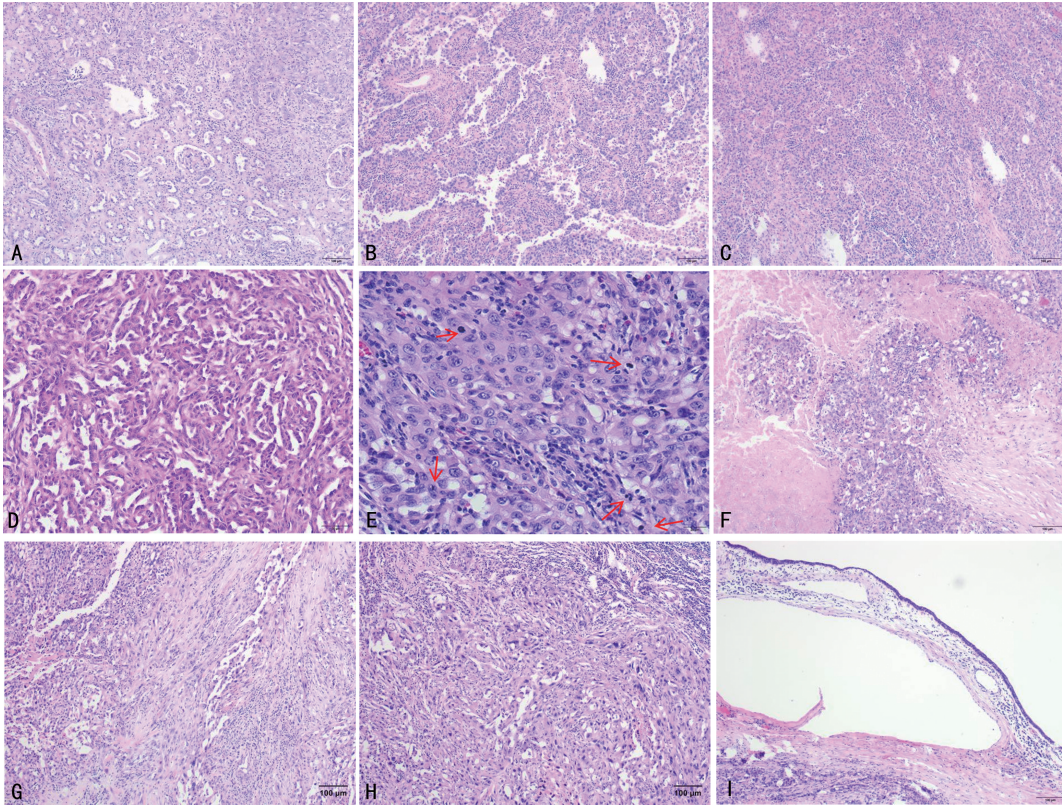
1.2 方法 手术标本经 10%中性福尔马林固定,常规取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色。免疫组化染色采用 EnViSion 法,在 Roche Benchmark ULTRA 全自动机上进行;所用抗体 CK、CK7、CK19、Pax-8、

Vimentin、EMA、34βE12、CarbonicA IX、RCC、CD10、CD117、TFE3、TFEB、P504S、CK20、GATA3、INI-1、SDHB、CgA、Syn、CD56、Ki-67 均购自上海罗氏制药有限公司和福州迈新生物技术开发有限公司。

2 结果

2.1 大体检查 肿瘤大部分位于肾中、上极髓质或髓质肾盂交界区,2 例巨大肿瘤弥漫累及近整个肾组织;肿瘤最大直径 4.5~15.0 cm,切面灰白灰黄,局灶灰褐伴坏死,质地中等,肿块界限不清,无假包膜;大部分见肿瘤侵及肾窦及肾周脂肪组织。

2.2 HE 染色检查 肿瘤均呈浸润性生长,肿瘤细胞排列呈不规则管状(图 1A)、乳头状(图 1B)、巢团状或实性片状(图 1C),管腔内部分细胞呈靴钉样(图 1D),肿瘤细胞高度异型,部分细胞胞浆透明,部分嗜酸性,细胞核大,核大小、形状不规则,核仁明显,核分裂象易见(图 1E);9 例肿瘤伴坏死(图 1F),间质可见明显的促纤维结缔组织反应伴大量淋巴细胞浸润(图 1G);3 例中部分区域见肿瘤细胞呈梭形,伴肉瘤样分化(图 1H);肿瘤组织与肾盂无明显移行,肾盂黏膜上皮无异型(图 1I)。

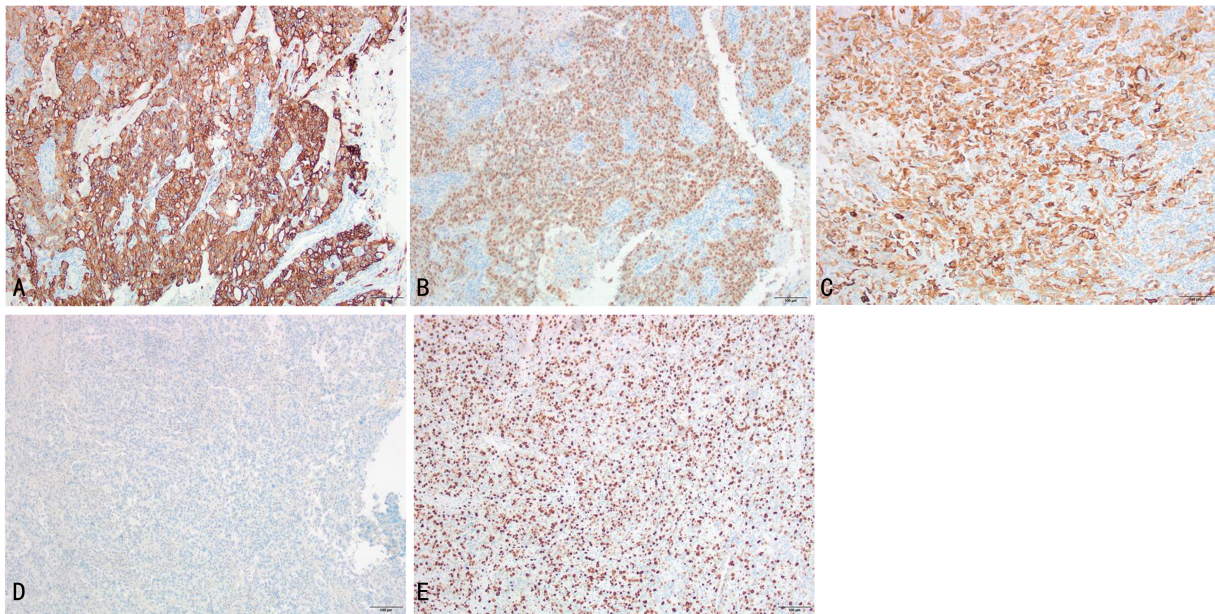


注:A. 肿瘤细胞呈不规则管状(100×);B. 肿瘤细胞呈乳头状,可见纤维脉管轴心,间质见多量淋巴细胞浸润(100×);C. 肿瘤细胞呈巢团状(100×);D. 肿瘤细胞部分呈靴钉样凸向管腔(200×);E. 核分裂象(箭头,400×);F. 肿瘤伴大片坏死,间质明显纤维化(右下,100×);G. 肿瘤间质明显纤维化并见较多淋巴细胞浸润(100×);H. 肉瘤样区,细胞梭形,异型明显(100×);I. 肿瘤组织与肾盂无移行,肾盂黏膜上皮无异型(100×)。

图 1 CDC 组织学特征结果(HE)

2.3 免疫组化 肿瘤细胞表达 CK、CK7(图 2A)、CK19、Pax-8(图 2B)、SDHB、INI-1,不同程度表达 Vimentin、EMA、34βE12(图 2C)、CarbonicA IX, RCC、

CD10、CD117、TFE3、TFEB、P504S、CK20(图 2D)、GATA3、CgA、Syn、CD56 均阴性;Ki-67(图 2E)增殖指数 20%~70%。



注:A. 肿瘤细胞 CK7 阳性;B. 肿瘤细胞 Pax-8 阳性;C. 肿瘤细胞 34βE12 阳性;D. 肿瘤细胞 CK20 阴性;E. 肿瘤细胞 Ki-67 增殖指数约 70%。

图 2 免疫组化结果(EnViSion 法,100×)

2.4 随访 随访资料来源于住院、门诊病历资料及电话随访。本组 10 例病例,7 例获得随访,3 例失访。1 例手术切除后行免疫、靶向及放化疗联合方案辅助治疗,其余 6 例术后均未行任何放化疗等辅助治疗。随访日期截至 2023 年 8 月 31 日,仅有 1 例(行辅助治疗)存活,其余 6 例均于术后 2 年内死亡,生存时间最短 1 个月,最长 20 个月。

3 讨论

CDC 是一种临床罕见的高侵袭性的肾细胞癌亚型,由 FLEMING 等^[2]于 1986 年作为一种独立的病理学亚型首次描述,收集 6 例 CDC 分析其临床、病理学特征并提供免疫组化证据,显示其来源于肾集合管。1998 年 WHO 肾肿瘤分类将其归为一种独立的肾细胞癌类型。FLEMING 等^[2]报道 CDC 约占肾癌的 1%~2%,与文献报道 CDC 发生率相符^[3-4],但有部分文献资料报道其发生率为 0.06%~0.50%^[5-8],明显不足 1.00%,CDC 发生率数据相差较大,可能是由于 CDC 少见,样本量局限。CDC 发病年龄范围广泛,13~85 岁,中位年龄 43~63 岁,男女比例 2:1;约 2/3 的患者有腰背部疼痛、血尿、疲劳及体重减轻等临床症状。本研究 10 例 CDC 患者,年龄 48~86 岁,中位年龄 66.9 岁,男性多于女性,临床症状以腰背部疼痛及肉眼血尿等为主,与报道相符^[3]。

影像学检查(包括 CT 或 MRI)是诊断肾肿瘤的

重要方法,CDC 在影像学上的表现有其自身的一些特点。CDC 起源于肾髓质的集合管,当肿瘤很小时,肿瘤通常是圆形或类圆形,局限于肾髓质,肾脏的轮廓无明显改变。进展期肿瘤体积大,累及肾皮髓质、肾盂、肾周、肾周脂肪甚至向肾外突出及出现转移;CDC 血供不丰富,CT 平扫时表现为相等或稍高密度肿块,少数呈稍低密度。此外,增强 CT 扫描中,CDC 内的增强值都低于肾皮质和髓质,且呈轻-中度延迟强化^[6,8]。CDC 的典型 CT 表现,包括髓质位置、不均匀和弱强化、肾窦受累、浸润性生长、肾轮廓保持等。该组 CDC 的影像学表现与报道中表现大致一致。但由于肿瘤生长快,通常在诊断时体积较大且弥漫浸润,影像学检查提示肿瘤无包膜,界限不清,无法明确肿瘤起源^[7];同时这些影像学特点无特异性,无法良好的区分 CDC 与其他肾脏恶性肿瘤等占位性病变^[1]。

影像学检查对诊断 CDC 具有一定的辅助意义,病理学诊断仍是诊断的“金标准”。大体上,肿瘤常位于髓质,肿块体积大,最大直径 1.0~16.0 cm,切面灰白灰黄质韧,部分灰褐,伴出血及坏死,肿瘤边缘不规则,界限不清,呈浸润性生长,肿瘤侵至皮质,通常见肾脏外浸润^[9-10]。本研究中 CDC 肿瘤最大直径为 4.5~15.0 cm,10 例中 9 例伴出血、坏死及其他大体表现均与文献相符^[10]。组织学上,CDC 主要表现为高级别管状、乳头状结构,具有特征性的浸润生长方

式,间质见明显的促纤维结缔组织增生反应及较多以淋巴细胞为主的炎细胞浸润。肿瘤细胞呈立方、柱状或靴钉样,细胞高度异型,多形性明显,胞质嗜酸或透明,细胞核大,核仁明显,核分裂象易见,少数病例可见肉瘤样变或横纹肌样变。

CDC 尚缺乏特异性免疫标志物,需联合组织学表现及多种抗体综合诊断^[5];但其表型具有一定的共同特征,肿瘤细胞表达肾上皮细胞标记物(Pax-8、Pax-2)和 Vimentin,同时表达高分子量角蛋白(CK19、34βE12)和 CK7,联合检测一组抗体 Pax-8、CK7、34βE12、CD10 及 Vimentin 对诊断 CDC 有意义^[11]。潘寿华等^[3]研究中肿瘤细胞不表达或低表达 CD10、Vimentin;但有文献显示,CK7 表达不一^[4]。该组 CDC 肿瘤细胞表达 CK、CK7、CK19、Pax-8、SDHB、INI-1,不同程度表达 Vimentin、EMA、34βE12、CarbonicA IX,Ki-67 增殖指数 20%~70%,免疫组化表达谱广泛,与既往相关报道基本一致。

目前,CDC 的分子遗传特征研究有限,尚未发现特异的分子检测指标。杂合性丢失检测发现,CDC 样本中多条染色体臂上均发生异常,染色体 8q、16p、1p、9p 的缺失及 13q 的获得^[1,12]。PAL 等^[13]对 17 例 CDC 患者通过二代测序进行全面的基因组图谱分析,结果显示 NF2(29%)和 SETD2(24%)是最常见的基因组改变;同时发现约 22%的患者存在 FH 纯合子缺失,并且 FH 和 SMARCB1(INI1)的改变与 NF2 相互排斥。BRATSLAVSKY 等^[14]研究中 46 例 CDC 患者 19%存在 SMARCB1 基因改变、14%存在 NF2 基因改变、8%存在 FBXW7 基因改变及 8%存在 CDKN2A 基因改变。

2016 版 WHO 肾脏肿瘤分类中提出 CDC 诊断标准:(1)累及肾髓质;(2)明显的小管样形态;(3)间质促纤维组织增生;(4)高级别的细胞学特征;(5)浸润性生长;(6)无伴随其他类型的肾细胞癌或尿路上皮癌。CDC 组织学特征与多种肿瘤重叠交叉,并且尚缺乏明确特异的免疫表型及分子改变,因此 CDC 的诊断条件中很多不具有诊断特异性,目前以排除性诊断为主^[15]。鉴别诊断包括:(1)肾髓质癌。主要发生在年轻人,以男性为主(男女比例 10:1),所有患者均有镰状细胞贫血,90%以上为非洲人;肿瘤细胞呈条索状或吻合呈网状,细胞异型明显;肾髓质癌及 CDC 均见间质纤维组织增生及炎细胞浸润,不同的是 CDC 主要以淋巴细胞浸润为主,而肾髓质癌可见中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等多种炎细胞浸润,同时可见明显的微脓肿形成^[16]。分子遗传学 INI1 基因失活,INI1 蛋白表达缺失,OTC3/4 的表达也有助于

鉴别。(2)浸润性高级别尿路上皮癌。尿路上皮癌与 CDC 的术后治疗方法及预后不同,明确区分二者具有重要的临床及预后意义。尿路上皮癌位于肾盂,呈巢团状浸润肾间质,缺乏 CDC 细胞在管腔内呈靴钉样的特点,常伴有尿路上皮异型增生或原位癌;免疫组化 GATA3⁺或 p63⁺/PAX8⁻支持尿路上皮癌的诊断^[17]。(3)高级别乳头状肾细胞癌。多位于肾皮质,常有假包膜,与周围组织界尚清;镜下癌细胞呈乳头状排列,乳头轴心及间质可见泡沫样细胞、砂粒体及含铁血黄素沉积,间质无明显促纤维增生反应及炎细胞浸润;免疫组化 P504S、CK7、CD10 阳性。(4)延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌。组织学特征主要表现为乳头状、管囊状、实性片状、筛网状等不同结构混合存在,瘤细胞均有病毒包涵体样嗜酸性大核仁及核周空晕;免疫组化 FH 阴性、2SC 阳性及 FH 基因突变检测有助于明确诊断^[18-19]。

CDC 是高度侵袭性恶性肿瘤,预后差,目前根治性肾切除术及局部淋巴结清扫是治疗的主要方法。但大多数患者首次诊断时就已经出现淋巴结转移或远处转移,手术后患者的生存率较差。一些治疗方案,包括化疗、放疗和免疫治疗,在大多数 CDC 患者中并没有显示出良好的反应。目前,吉西他滨-顺铂方案被认为是转移性 CDC 的一线全身治疗;免疫治疗或靶向治疗在 CDC 治疗中的作用尚未明确^[6,20-21]。本组中 1 例患者术后行免疫、靶向及放化疗联合方案辅助治疗,已存活 20 个月,治疗效果有待继续随访。

CDC 是一种罕见的肾细胞恶性肿瘤,病程短、进展快,常远处转移,预后差。手术治疗仍是目前主要的治疗方法。术后联合放化疗、免疫治疗或靶向治疗可能使患者受益;早诊断、早治疗有助于提高患者的生存率,改善预后。

参考文献

[1] SUAREZ C,MARMOLEJO D,VALDIVIA A, et al. Update in collecting duct carcinoma: current aspects of the clinical and molecular characterization of an orphan disease[J]. Front Oncol,2022,12:970199.

[2] FLEMING S,LEWIS H J. Collecting duct carcinoma of the kidney[J]. Histopathology,1986, 10(11):1131-1141.

[3] 潘寿华,阎家骏,徐国强,等. 肾集合管癌临床及病理分析[J]. 中华泌尿外科杂志,2012,33(1): 44-46.

[4] 于国华,姜蕾,隋小龙,等. 肾脏集合管癌临床与

- 病理学特点分析[J]. 西南医科大学学报, 2018, 41(1):54-57.
- [5] 邱颖, 贺慧颖, 刘丽丽, 等. 移植肾集合管癌 2 例临床病理特征分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(2):239-241.
- [6] QIAN X, WANG Z, ZHANG J, et al. Clinical features and prognostic outcome of renal collecting duct carcinoma: 12 cases from a single institution[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3589-3595.
- [7] 陈鑫, 郭爱桃, 田侠, 等. 肾集合管癌 4 例临床及病理特征分析[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(2):81-85.
- [8] 陈路遥, 赵超飞, 马鑫, 等. 肾结合管癌临床病理特征及预后(附 13 例报告)[J]. 微创泌尿外科杂志, 2014, 3(6):334-337.
- [9] PAGANI F, COLECCHIA M, SEPE P, et al. Collecting ducts carcinoma: An orphan disease. Literature overview and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79:101891.
- [10] MOCH H, HUMPHREY P A, ULBRIGHT T M, et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs [M]. France: International agency for research on cancer, 2016:210-216.
- [11] 徐亮, 王杜娟, 王雪, 等. 肾集合管癌 8 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(10):1235-1237.
- [12] BECKER F, JUNKER K, PARR M, et al. Collecting duct carcinomas represent a unique tumor entity based on genetic alterations[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78137.
- [13] PAL S K, CHOUEIRI T K, WANG K, et al. Characterization of clinical cases of collecting duct carcinoma of the kidney assessed by comprehensive genomic profiling [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(3):516-521.
- [14] BRATSLAVSKY G, GLEICHER S, JACOB J M, et al. Comprehensive genomic profiling of metastatic collecting duct carcinoma, renal medullary carcinoma, and clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(6):367-369.
- [15] 王小桐, 夏秋媛, 于文娟, 等. 第 5 版 WHO 肾脏肿瘤新分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(3):212-218.
- [16] GUPTA R, BILLIS A, SHAH RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: Clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(9): 1265-1278.
- [17] 胡晓岚, 鲍轶, 于亚威, 等. 免疫组化染色在肾集合管癌与高级别尿路上皮癌在鉴别诊断中的应用[J]. 现代实用医学, 2018, 30(1):63-65.
- [18] 武聪, 赵苗青, 王小桐, 等. 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌 6 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(6):694-698.
- [19] 张伟, 褚菁, 邹玉玮, 等. 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(2):120-126.
- [20] FALCAO G, PARMANANDE A Q, ARAUJO C, et al. Bellini duct carcinoma[J]. *Autops Case Rep*, 2020, 11:e2020230.
- [21] HOUMAI D A E, AYNAOU M, MHANNA T, et al. A huge collecting duct carcinoma of the kidney in an elderly woman: Diagnosis and management challenge(uncommon condition)[J]. *Urol Case Rep*, 2020, 33:101375.

(收稿日期:2023-11-14 修回日期:2023-12-21)