

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.038>

## 甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床病理特点

杨迷玲, 徐宪伟, 杨金花

(郑州人民医院病理科, 郑州 450053)

**[摘要]** 甲状腺样滤泡性肾细胞癌(thyroid-like follicular renal cell carcinoma, TLFRC)是一种非常少见的肾原发性恶性上皮性肿瘤, 确诊主要依靠病理组织学及免疫组织化学, 外科手术切除是最好的治疗方法, 预后好。通过对郑州人民医院2014年收治的1例TLFRC患者的临床资料、大体特征、组织病理学及免疫表型等进行分析, 并结合文献报道的28例, 进一步探讨TLFRC的临床病理特点、免疫表型、诊断与鉴别诊断及遗传学特点。

**[关键词]** 肾细胞癌; 免疫表型; 诊断; 鉴别诊断

## Clinicopathologic characteristics of thyroid-like follicular renal cell carcinoma

YANG Miling, XU Xianwei, YANG Jinhua

(Department of Pathology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450053, China)

**Abstract** Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney is an extremely rare type of renal tumor. Confirmed diagnosis depends on the examination of pathology and immunohistochemistry. Surgical ablation is the preferred therapeutic method. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney has a relatively good prognosis. A case of thyroid-like follicular renal cell carcinoma was studied with histology and immunohistochemical staining, and its clinicopathological characteristics, immunophenotype, diagnosis, differential diagnosis and genetic characteristics were further analyzed with review of 28 cases of literature.

**Keywords** renal cell carcinoma; immunophenotype; diagnosis; differential diagnosis

肾细胞癌占有所有癌的2%~3%, 其发生率日渐上升, 是最常见的肾恶性肿瘤, 约占90%以上<sup>[1]</sup>。具有甲状腺样滤泡性结构的肾细胞癌是近年来新认识的一种少见的肾细胞癌亚型, 2012年国际泌尿病理协会肾肿瘤共识会议中对其做了详细介绍, 但因报道病例数量较少, 2016版WHO肾肿瘤分类中仅将其列为暂定的肾

细胞癌亚型, 命名为甲状腺样滤泡性肾细胞癌(thyroid-like follicular renal cell carcinoma, TLFRC)<sup>[2]</sup>。其组织学特征类似于原发性甲状腺滤泡癌, 但缺乏甲状腺的免疫标志。本研究旨在探讨TLFRC的临床病理特点、免疫表型、诊断与鉴别诊断及遗传学特点。本研究已获得患者的知情同意。

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-16

通信作者 (Corresponding author): 杨金花, Email: 13837108837@163.com

## 1 临床资料

患者女性, 18岁。因发现肉眼血尿5 d就诊于郑州人民医院, 无血块, 腰痛、发热等症状。患者无慢性肾病、高血压等病史, 无家族遗传病史。彩超示: 左肾实性包块; CT平扫及多期增强(图1): 左肾上极可见一类圆形混合密度外凸影, 病变边缘密度稍高, 中心区域密度低, 增强扫描病变边缘及中心局部呈不均匀轻度强化, 考虑肿瘤性病变, 肾母细胞瘤? 甲状腺、盆腔等影像学检查未见明显异常, 甲状腺功能正常。临床诊断: 左肾恶性肿瘤?

术后病理检查: 一侧肾切除标本, 大小13.5 cm×8 cm×5 cm, 切开切面见一灰白色类圆形肿物, 最大径8 cm, 肿物包膜完整, 切面灰白灰红, 囊实性, 囊内可见出血坏死(图2)。镜下观察肿瘤与周围肾组织界限清楚(图3), 有完整包膜, 局部肿瘤细胞向包膜内生长(图4)。肿瘤细胞排列成甲状腺滤泡样结构(图5), 滤泡大小不一, 滤泡腔内含有丰富的嗜酸性胶质样物, 局部呈实性片状生长(图6)。滤泡结构内衬单层扁平、立方及柱状细胞, 肿瘤细胞胞质中等量, 嗜酸性(图7)。细胞核圆形或卵圆形, 核异型性小, 染色质细腻, 分布均匀, 核仁不明显, 核分裂罕见。肿瘤细胞表达CK7, EMA, vimentin, CD10, CK19, 而TG, TTF-1, RCC, CD117, CD56, CgA, Syn, WT-1, CK20, CD99, CD15均为阴性(图8~10)。肿瘤细胞Ki67增殖指数约3%。病理诊断为TLFRCC。



图1 CT示左肾上极类圆形肿物

Figure 1 Computed tomography scan showed a mass located in the upper pole of the left kidney



图2 大体标本示: 肿物与周围界清, 切面囊实性, 可见出血、坏死

Figure 2 Gross specimen exhibited a well-circumscribed mass, on the cut surface, the lesion was solid-cystic, bleeding and necrotic areas were visible

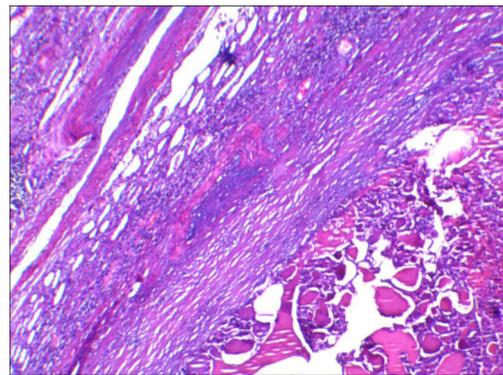


图3 肿瘤与周围肾组织交界(HE, ×40)

Figure 3 Tumor's border with the tissue of kidney (HE, ×40)

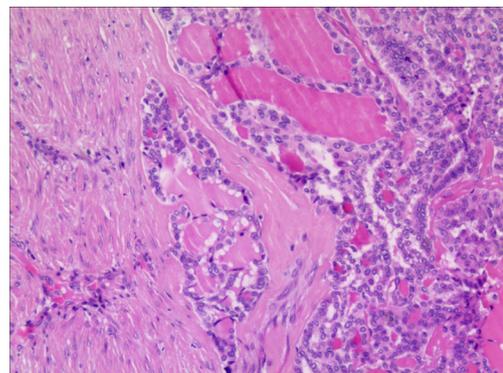


图4 肿瘤有纤维包膜, 局灶侵及包膜(HE, ×40)

Figure 4 Tumor had a fibrous capsule, and focally intruded into the capsule (HE, ×40)

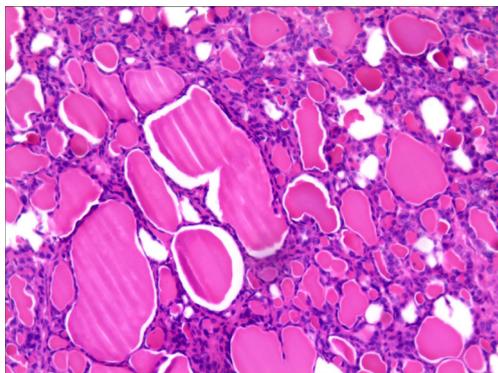


图5 肿瘤由大小不一的滤泡样结构组成, 滤泡腔内含嗜酸性胶质样物(HE, × 100)

Figure 5 Tumor were composed of follicular-like structures in different sizes, with colloid-like material in the lumina (HE, × 100)

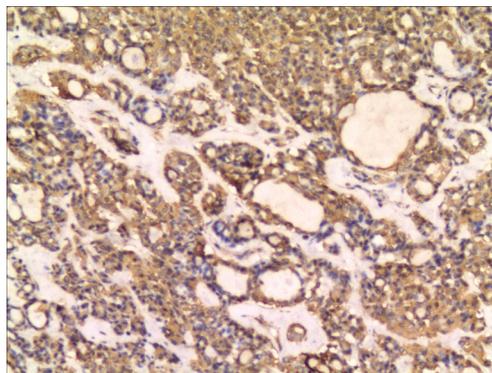


图8 肿瘤细胞CK7阳性(EnVision, × 100)

Figure 8 CK7 showed positive in the tumor cells (EnVision, × 100)

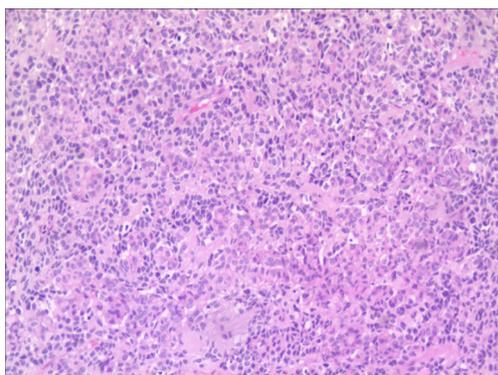


图6 肿瘤细胞实片状排列(HE, × 40)

Figure 6 Tumor cells sheeted arrangement (HE, × 40)

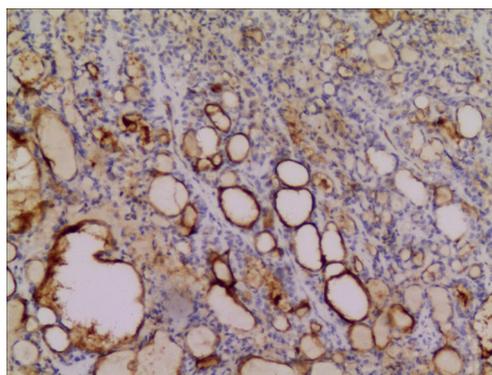


图9 肿瘤细胞CD10阳性(EnVision, × 100)

Figure 9 CD10 showed positive in the tumor cells (EnVision, × 100)

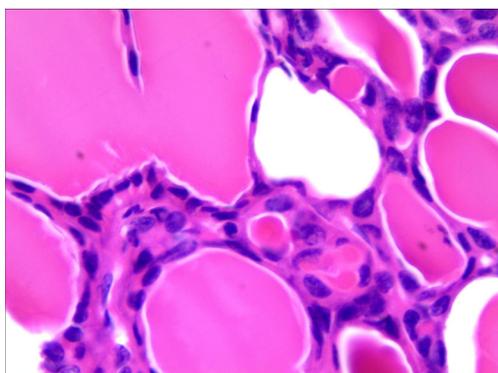


图7 肿瘤细胞核圆形、卵圆形, 核异型性小, 染色质细腻, 分布均匀, 核仁不明显(HE, × 400)

Figure 7 Tumor cells with round to oval nuclei with distributed chromatin, occasional nucleoli (HE, × 400)

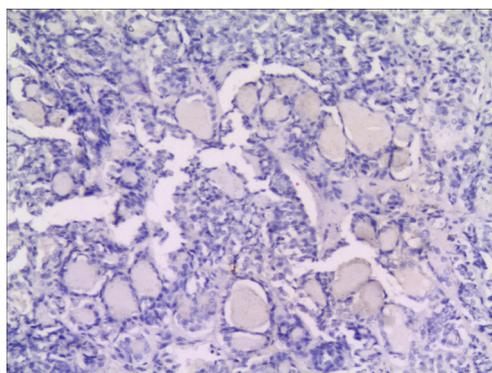


图10 肿瘤细胞TTF-1阴性(EnVision, × 100)

Figure 10 TTF-1 showed negative in the tumor cells (EnVision, × 100)

## 2 讨论

临床特征: TLFRC是一种比较少见的肾肿瘤, 它不是一个普通的肾细胞癌组织学亚型, 其形态与甲状腺滤泡癌类似, 但是甲状腺的免疫组织化学标志物阴性, 1996年由Angell等<sup>[3]</sup>首次报道。本研究总结29例<sup>[3-20]</sup>TLFRC的临床病理特点(表1)。TLFRC主要发生于中青年女性(68.97%), 年龄18~83(中位36)岁, 这不同于普通的肾细胞癌, 肾细胞癌的发生率男性是女性的2倍, 发病年龄>40岁, 主要发病年龄70岁左右。肿瘤为单发, 大小1.1~11.8(平均4.9) cm, 伴或不伴有临床症状, 常为血尿、腰痛或腹痛, 罕见的症状有体重减少、高血压及尿路感染<sup>[6,16,19]</sup>。

病理特征: 大多数肿瘤都有厚薄不一的纤维包膜, 本例具有完整包膜, 并且镜下可见局部肿瘤细胞侵及包膜, 与甲状腺滤泡癌的包膜侵犯类似, 但没有完全突破包膜, 这与Jung等<sup>[5,14]</sup>的报道结果类似。TLFRC独特的组织学特点是肿瘤由大小不一的滤泡结构混合构成, 滤泡内衬单层扁平、立方或柱状细胞, 滤泡腔内含有丰富的嗜酸性胶样物质, 这与甲状腺滤泡癌非常相似。肿瘤细胞胞质中等量, 嗜酸性, 细胞核圆形或卵圆形, 核异型性小, 染色质细腻, 分布均匀, 核仁不明显, 核分裂无或罕见, WHO/ISUP核分级多为1级或2级, 在1例体积较大的病例中肿瘤细胞核仁明显、核分裂象易见、WHO/ISUP核分级为3级<sup>[5]</sup>。虽然有的病例可有局灶乳头状结构, 但肿瘤细胞核均无甲状腺乳头状癌的经典核改变(毛玻璃样核、核沟及核内假包涵体), 也无典型透明细胞癌及其他类型肾细胞癌的组织形态学特点。

免疫组织化学特点: 29例TLFRC的免疫组织化学特点见表2。TLFRC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CK7, CD10, vimentin不同程度的表达, 进一步说明TLFRC是肾原发性肿瘤, 而不是甲状腺癌转移至肾。多数文献<sup>[15,18]</sup>报道Ki67增殖指数较低, 与本研究结果相符, 本例Ki67增殖指数约3%, 但也有高达20%, 甚至更高的报道。

分子遗传学特点: 本研究显示20.7%的患者先前患有恶性肿瘤, 包括肋骨骨肉瘤、结肠腺癌、前列腺癌等<sup>[4,9,17,20]</sup>, 这提示遗传因素在TLFRC的发展过程中起重要作用。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TLFRC的发展。有3组研究者通过不同方法各研究1例TLFRC的分子遗传学改变, 得到的结果差异较大。Jung等<sup>[5]</sup>通过比较基因组杂交方法发现1例TLFRC中存在染色体7q36, 8q24, 12, 16, 17p11-q11, 17q24, 19q, 20q13, 21q22.3与Xp的获得以及染色体1p36, 3与9q21-33的丢失, 与已知类型肾细胞癌的细胞遗传学改变均明显不同, 没有肾细胞癌中最常见的遗传学异常(染色体3p的缺失)。Amin等<sup>[4]</sup>同样应用比较基因组杂交技术对1例肿瘤进行检测, 却未发现任何细胞遗传学改变。Sterlacci等<sup>[8]</sup>用荧光原位杂交技术在TLFRC中发现了染色体1, 3, 7, 9p21, 12, 17及x的丢失, 与嫌色细胞癌的细胞遗传学改变(染色体1, 2, 6, 10, 13, 17, 21及x丢失)类似。Amin等<sup>[4]</sup>还采用微阵列技术对比研究肾透明细胞癌、嫌色细胞癌及TLFRC的基因表达谱, 与前两者相比, TLFRC中有135个基因过表达、46个基因低表达。有趣的是, 他们还发现MLL基因在TLFRC中的表达是肾透明细胞癌和嫌色细胞癌的2.5倍。MLL是一个重复转位基因, 与造血系统恶性肿瘤有关, 在8%的T-ALL中发现有MLL基因的表达<sup>[21]</sup>。值得注意的是, 本研究发现29例TLFRC中有2例患有造血系统恶性肿瘤, 基因异常在TLFRC中的作用还需要大量的病例进一步研究。

鉴别诊断: 1)肾甲状腺化是良性病变, 是慢性肾盂肾炎或尿路梗阻的继发性病变, 是终末期肾病常见的现象, 它的特点是肾小管或集合管萎缩, 管腔内充满胶样物质<sup>[22]</sup>。它常常广泛累及双侧肾, 而TLFRC是具有纤维包膜的单发性肿块, 再者, TLFRC一般没有其他肾脏疾病, 然而, 最近也有1例伴有成人型多囊肾的TLFRC的报道<sup>[12]</sup>。2)肾转移性甲状腺癌非常少见, 约半数甲状腺滤泡癌, 另外一半为甲状腺乳头状癌<sup>[23-24]</sup>。多数患者有明显的甲状腺原发病灶, 超过90%病例具有肾或肾外脏器受累而引起的症状, 且相当一部分比例的患者为肾双侧和(或)多灶受累。所有肿瘤TTF-1和(或)Tg免疫组织化学染色阳性。通过免疫组织化学及临床特点很容易与TLFRC鉴别。3)卵巢甲状腺肿是卵巢的生殖细胞肿瘤, 很少发生转移, 并且主要转移至肝、腹膜后和大网膜, 目前未见转移至肾的文献报道, 通过超声等影像学检查发现卵巢有病变以及免疫组织化学TTF-1和Tg阳性, 有助于和TLFRC相鉴别<sup>[25]</sup>。

表1 29例甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床病理特点

Table 1 Clinicopathological characteristics of thyroid-like follicular renal cell carcinoma

病例	参考文献	年龄/岁	性别	肿瘤大小/cm	部位	临床症状	转移或伴随疾病	随访/月
1	[3]	39	女	1.5	右肾	腹痛	无	18
2	[4]	29	女	1.9	右肾	体检	无	84
3	[4]	53	女	2.1	右肾	体检	骨肉瘤	54
4	[4]	45	男	3.5	右肾	体检	肾门淋巴结转移	17
5	[4]	83	男	2.1	左肾	体检	结肠腺癌	48
6	[4]	35	男	3.0	右肾	体检	无	20
7	[4]	50	女	4.0	右肾	体检	无	7
8	[5]	32	女	11.8	右肾	体检	无	6
9	[6]	31	女	4.0	左肾	腰痛, 体重下降, 血尿	无	21
10	[7]	34	女	6.2	右肾	血尿, 右侧腰痛	肺和腹膜后淋巴结转移	3
11	[8]	29	女	5.0	左肾	体检	肺转移	60
12	[9]	76	男	4.5	左肾	肉眼血尿	前列腺癌	11
13	[9]	41	女	4.3	右肾	体检	霍奇金淋巴瘤	4
14	[10]	29	女	6.5	左肾	腹痛	无	4
15	[11]	26	女	4.0	右肾	体检	无	未提
16	[12]	34	男	5.5	左肾	左侧腰痛	多囊肾	6
17	[13]	36	女	10.0	左肾	肉眼血尿	无	12
18	[14]	22	女	8.0	左肾	肉眼血尿	无	未提
19	[15]	66	男	8.0	右肾	血尿, 右腰痛	无	20
20	[16]	68	女	1.1	右肾	复发性尿路感染	尿路感染	6
21	[17]	19	女	2.0	右肾	腹痛	急性白血病	21
22	[18]	59	男	5.0	右肾	体检	无	1
23	[19]	35	女	2.8	左肾	体检	无	14
24	[19]	38	男	6.0	左肾	血尿, 左腰痛	无	17
25	[19]	25	女	2.5	右肾	高血压	高血压	24
26	[20]	68	女	5.0	右肾	体检	膀胱癌	60
27	[18]	65	男	8.0	右肾	腰痛, 血尿	无	15
28	[21]	60	女	5.9	右肾	右腰酸胀	无	6
29	本例	18	女	8.0	左肾	血尿	无	32

表2 29例甲状腺样滤泡性肾细胞癌的免疫表型

Table 2 Immunophenotype of thyroid-like follicular renal cell carcinoma

免疫标志物	n	表型	阳性数/[例(%)]
AE1/AE3	10	阳性	10 (100.0)
PAX-8	4	阳性	4 (100.0)
CAM5.2	3	阳性	3 (100.0)
CK19	9	阳性	8 (88.9)
EMA	16	阳性	14 (87.5)
CK7	26	阳性	21 (80.8)
Vimentin	25	阳性	18 (72.0)
HBME-1	4	阳性	2 (50.0)
PAX-2	12	阳性	6 (50.0)
Galectin-3	3	阳性	1 (33.3)
CK20	24	阳性	4 (28.6)
CD10	24	阳性	8 (33.3)
CD99	5	阳性	1 (20.0)
CD15	7	阳性	1 (14.3)
AMACR	11	阳性	1 (9.1)
RCC	12	阳性	1 (8.3)
CD56	15	阳性	1 (6.7)
WT-1	17	阳性	2 (11.8)
TTF-1	29	阴性	0
TG	29	阴性	0
Syn	9	阴性	0
CgA	2	阴性	0
CD117	8	阴性	0
CEA	5	阴性	0
TPO	1	阴性	0

治疗与预后：外科切除是主要的治疗方法，根治性肾切除或部分肾切除。本研究报道的1例经手术切除患侧肾，术后未做其他治疗，随访至今健在，这与以往病例报道结果相符。本研究显示TLFRCC总体预后好，29例患者随访1~84(平均21.3)个月，均健在。但也有发生转移的报道，2例<sup>[7-8]</sup>转移至肺，1例<sup>[4]</sup>转移至肾门淋巴结，还有1例<sup>[20]</sup>术后5年转移至颅骨和脑膜，最短的转移时间是术后2个月，从这些转移病例来看，TLFRCC具有一定的侵袭转移能力，这提示它可能不是一个

低度恶性肿瘤，但是由于病例数量有限，需要长期大量的病例随访进一步研究。

综上所述，TLFRCC是肾细胞癌的一个少见亚型，主要发生于中青年女性，具有独特的形态学及免疫组织化学特点，确诊有赖于病理学和免疫组织化学，外科切除是首选治疗方法。总体预后良好，但部分病例报道显示它具有一定的侵袭转移能力，需要大样本长期随访确定其生物学行为。

## 参考文献

1. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, et al. Guidelines on renal cell carcinoma[EB]//[http://www.uroweb.org/gls/pdf/NEW09\\_Renal\\_Cell\\_Carcinoma\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/NEW09_Renal_Cell_Carcinoma_LR.pdf).
2. Moch H, Humphrey P, Ulbright T, et al. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2016.
3. Angell SK, Pruthi R, Freiha FS. Primary thyroidlike carcinoma of the kidney[J]. Urology, 1996, 48(4): 632-635.
4. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(3): 393-400.
5. Jung SJ, Chung JI, Park SH, 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.
6. Khoja HA, Almutawa A, Binmahfooz A, et al. Papillary thyroid carcinoma-like tumor of the kidney: a case report[J]. Int J Surg Pathol, 2012, 20(4): 411-415.
7. Dhillon J, Tannir NM, Matin SF, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with metastases to the lungs and retroperitoneal lymph nodes[J]. Hum Pathol, 2011, 42(1): 146-150.
8. 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.
9. Alessandrini L, Fassan M, Gardiman MP, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of two cases with detailed immunohistochemical profile and literature review[J]. Virchows Arch, 2012, 461(3): 345-350.
10. Malde S, Sheikh I, Woodman I, et al. Primary thyroid-like follicular renal cell carcinoma: an emerging entity[J]. Case Rep Pathol, 2013, 2013: 687427.
11. 吴焕文, 陈文静, 游燕, 等. 肾原发性甲状腺样滤泡癌的临床病理

- 观察[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(1): 37-41.
- WU Huanwen, CHEN Wenjing, YOU Yan, et al. Clinicopathologic characteristics of primary thyroid-like follicular carcinoma in kidney[J]. Chinese Journal of Pathology, 2013, 42(1): 37-41.
12. Volavšek M, Strojjan-Fležar M, Mikuz G. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with nephrolithiasis and polycystic kidney disease: a case report[J]. Diagn Pathol, 2013, 8: 108.
13. 徐缓, 张文燕. 甲状腺滤泡癌样肾细胞癌临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(1): 46-49.
- XU Huan, ZHANG Wenyan. Clinicopathological features of thyroid follicular carcinoma-like renal cell carcinoma[J]. Diagn Pathol, 2010, 17(1): 46-49.
14. 何春年, 李萍, 赵焕芬, 等. 甲状腺滤泡癌样肾细胞癌一例[J]. 中华病理学杂志, 2008, 37(6): 428-430.
- HE Chunian, LI Ping, ZHAO Huanfen, et al. Thyroid-like follicular renal cell carcinoma: a case report[J]. Chinese Journal of Pathology, 2008, 37(6): 428-430.
15. 李晓东, 许宁, 薛学义, 等. 甲状腺滤泡癌样肾细胞癌1例并文献复习[J]. 现代泌尿外科杂志, 2013, 18(2): 162-165.
- LI Xiaodong, XU Ning, XUE Xueyi, et al. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: a case report and literature review[J]. Journal of Modern Urology, 2013, 18(2): 162-165.
16. Ghaouti M, Roquet L, Baron M, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature[J]. Diagn Pathol, 2014, 9: 186.
17. Wu WW, Chu JT, 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.
18. Lin YZ, Wei Y, Xu N, et al. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: A report of two cases and literature review[J]. Oncol Lett, 2014, 7(6): 1796-1802.
19. Chen F, Wang Y, Wu X, et al. Clinical characteristics and pathology of thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: Report of 3 cases and a literature review[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(2): 143-150.
20. Dong LI, 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.
21. Graux C, Cools J, Michaux L, et al. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast[J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1496-1510.
22. Nadasdy T, Laszik Z, Blick KE, et al. Tubular atrophy in the end-stage kidney: a lectin and immunohistochemical study[J]. Hum Pathol, 1994, 25(1): 22-28.
23. Gupta R, Viswanathan S, D'Cruz A, et al. Metastatic papillary carcinoma of thyroid masquerading as a renal tumour[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(1): 143.
24. Liou MJ, Lin JD, Chung MH, et al. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma[J]. Acta Otolaryngol, 2005, 125(4): 438-442.
25. Robboy SJ, Shaco-Levy R, Peng RY, et al. Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread[J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(5): 405-422.

**本文引用:** 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]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1989-1995. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.038

**Cite this article as:** YANG Miling, XU Xianwei, YANG Jinhua. Clinicopathologic characteristics of thyroid-like follicular renal cell carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1989-1995. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.038