论 著

肾脏甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床病理特征

刘　萍[1]，冯均建[2]，夏　天[3]，肖秀丽[3]
1.泸州市人民医院 病理科（泸州 646000）；2.泸州市人民医院 重症医学科（泸州 646000）；3.西南医科大学附属医院 病理科（泸州 646000）

【摘　要】**目的** 探讨肾脏甲状腺样滤泡性肾细胞癌（thyroid-like follicular renal cell carcinoma，TLFRCC）的临床病理特征，旨在提高临床和病理医师对TLFRCC的认识，避免误诊、误治。**方法** 对1例TLFRCC病人的临床表现、组织学特征、免疫表型进行观察，并结合国内外相关文献总结其临床病理特征。**结果** TLFRCC多发生于中年女性，右肾多发，肿块呈结节状，边界较清，部分可见纤维性假包膜，切面灰白色，可见出血和囊性变。镜下肿瘤由大小不一的甲状腺样滤泡构成，滤泡腔内含嗜酸性胶质样物。瘤细胞常表达AE1/AE3和PAX8，不表达Tg、TTF-1、CAⅨ、RCC、TFE3、WT-1和神经内分泌标记，增殖指数低，部分肿瘤存在EWSR1-PATZ1融合基因突变，大多数病人预后较好，个别病人死于肿瘤进展。**结论** TLFRCC是一种罕见的、低度恶性的肾肿瘤，肉眼无特殊，镜下结构类似甲状腺滤泡，肿瘤细胞具有肾小管上皮表型和特殊的基因突变，结合二者可以协助肿瘤的精准诊断和鉴别诊断。

【关键词】肾细胞癌；甲状腺样滤泡性肾细胞癌；临床病理特征；免疫组织化学
【中图分类号】R737.11　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.014

Clinicopathological characteristics of thyroid-like follicular renal cell carcinoma

LIU Ping[1]，*FENG Junjian*[2]，*XIA Tian*[3]，*XIAO Xiuli*[3]
1. *Department of Pathology，Luzhou People's Hospital，Luzhou 646000，China*；2. *Department of Intensive Care Unit，Luzhou People's Hospital，Luzhou 646000，China*；3. *Department of Pathology，the Affiliated Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*

【**Abstract**】**Objective** The aim of this paper was to help clinicians and pathologists to improve the understanding of thyroid-like follicular renal cell carcinoma（TLFRCC）and avoid misdiagnosis and erroneous treatments by exploring the clinicopathological characteristics. **Methods** One case of TLFRCC was studied，including the clinical manifestations，histological characteristics and immunohistochemical staining，and the clinicopathological characteristics of TLFRCC were summarized by reviewing domestic and foreign literatures. **Results** TLFRCC mostly occured in middle-aged women，especially in the right kidneys.. They showed a solitary nodular mass as well circumscribed with taupe and grey on the cut surface. Hemorrhage and cystic changes could be seen in some areas. Microscopically，most of tumor cells arranged in thyroid follicular pattern in different sizes. The follicule-like structure was filled with eosinophilic colloid-like material. Immunohistochemical staining showed that tumor cells were positive for AE1/AE3 and PAX8，while negative for Tg，TTF-1，CAⅨ，RCC，TFE3，WT-1 and neuroendocrine markers，with low tumor proliferation index. EWSR1-PATZ1 fusion gene mutation was found in some tumors. The prognoses of most patients were good，but a few patients died from tumor progression. **Conclusion** TLFRCC is a rare renal epithelial tumor with low-grade malignancy. It looks not special grossly，but similar to thyroid follicles in histomorphology. Tumor cells have renal tubular epithelial phenotype and special gene mutation，which can assist in accurate diagnosis and differential diagnosis of tumors.

【**Key words**】Renal cell carcinoma; Thyroid-like follicular renal cell carcinoma; Clinicopathological characteristics; Immunohistochemistry

肾细胞癌是最常见的肾实质上皮性恶性肿瘤，有多种不同的病理学类型，具有甲状腺滤泡样结构的肾细胞癌是近年来新认识的一种少见类型，2016版WHO肾脏肿瘤组织学分类将其命名为肾脏甲状腺样滤泡性肾细胞癌（thyroid-like follicular renal cell carcinoma，TLFRCC），与神经母细胞瘤相关性嗜酸细胞性肾细胞

基金项目：四川省应用基础研究基金（2020YJ0494）
通信作者：肖秀丽，E-mail：462762467@qq.com
引用本文：刘萍，冯均建，夏天，等. 肾脏甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床病理特征[J]. 西南医科大学学报，2023，46（2）：158-161.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.014

癌、间变性淋巴瘤激酶易位的肾细胞癌及伴有平滑肌瘤样间质的肾细胞癌共同列为暂定的肾细胞癌亚型。

本文报道1例肾脏甲状腺样滤泡性肾细胞癌，并结合文献对其临床病理特点进行分析和总结，以提高临床及病理医生对此罕见病种的认识，促进TLFRCC的精准诊断和为临床治疗提供参考。

1 病例资料与检测方法

1.1 病例资料

本研究通过泸州市人民医院伦理委员会审批同意（批件号：3012008017），病人已签署知情同意书。病人女性，44岁，体检发现右肾下极占位。病人无腰腹胀痛，无肉眼血尿，肾区无叩击痛，甲状腺无肿大；有高血压病史4年，本次血压146 / 98 mmHg。中上腹CT示右肾下极团块状软组织密度影，边界较清楚（见图1），增强扫描皮质期病灶明显强化（见图2），考虑肾细胞癌可能性大。病人无甲状腺及卵巢相关疾病病史及切除史，影像学及实验室检查均未见异常。行右肾切除术，术后送病检。

1.2 检测方法

标本经4%甲醛固定，常规脱水、石蜡包埋，4 μm厚切片，HE染色，光镜观察。并挑选具有代表性的组织块行免疫组织化学染色，免疫组化采用EnVision两步法，所用一抗及EnVision试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司，一抗包括PAX8，AE1/AE3，EMA，CDl0，AMACR，CK7，CA Ⅸ，RCC，Tg，TTF-1，HMB-45，Inhibin-α，CD117，Melan-A，TFE3，Ki-67以及P53。



图1 肿瘤CT平扫
Figure 1 CT scan of the tumor



图2 肿瘤增强扫描皮质期
Figure 2 Cortical phase of enhanced CT scan of the tumor

2 结果

2.1 肉眼所见

全切肾脏一个，大小12.5 cm × 6.0 cm × 5.5 cm，肾脏下极紧邻肾被膜肾实质内见一大小6.5 cm × 6.0 cm × 6.0 cm的结节状肿物，肿瘤切面灰白、灰黄，实性，质中等，部分区域见出血，肿瘤与周围组织分界较清（见图3）。

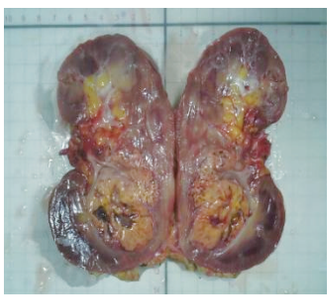


图3 肿瘤肉眼观
Figure 3 The gross of tumor

2.2 镜下所见

肿瘤与周围正常肾脏组织分界清楚，二者间可见较薄的纤维性假包膜（见图4）。肿瘤大部分由大小不等的甲状腺滤泡样结构组成，滤泡大小不一，多数滤泡腔内可见均质红染的胶质样物质（见图5），部分区域瘤细胞弥漫成片或呈梁索状（见图6）。肿瘤性滤泡被覆单层扁平或立方细胞，部分细胞旁可见吸收空泡样结构。瘤细胞胞浆嗜酸性或淡染，核圆形至卵圆形，轻度异型，染色质分布均匀，部分细胞核内可见小核仁，核分裂像罕见（见图7）。滤泡间可见纤细的毛细血管网，间质多个区域见泡沫细胞聚集。本例肿瘤组织经充分取材，均未发现真性乳头结构和具有甲状腺乳头状癌核特点的肿瘤细胞，也未发现透明细胞肾细胞癌或其他类型肾细胞癌的典型组织学形态。

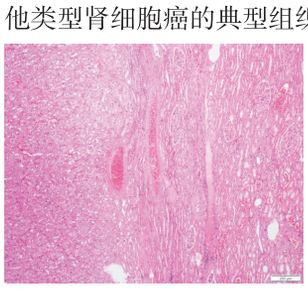


图4 肿瘤细胞与周围肾组织之间有纤维性假包膜（HE，× 40）
Figure 4 Fibrous pseudocapsule between tumor cells and surrounding kidney tissues（HE，× 40）

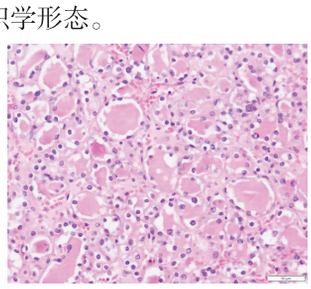


图5 肿瘤由大小不一的甲状腺滤泡样结构组成，滤泡腔含嗜酸性胶样物质（HE，× 200）
Figure 5 The tumor was composed of thyroid follicle-like structures of varying sizes，and the follicular cavity contained eosinophilic colloidal substance（HE，× 200）

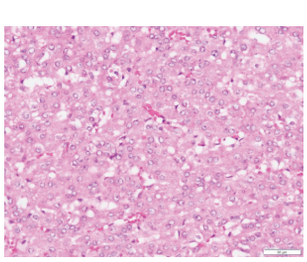


图6 瘤细胞弥漫成片，染色质均匀，可见核仁（HE，× 200）
Figure 6 Tumor cells diffused into slices，with uniform chromatin and visible nucleoli（HE，× 200）

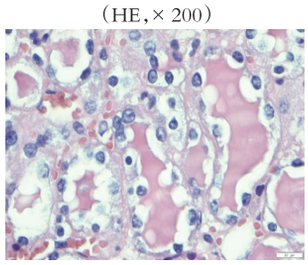


图7 部分细胞可见小核仁（HE，× 400）
Figure 7 Small nucleoli in some cells（HE，× 400）

2.3 免疫组化染色结果

免疫组化采用EnVision法染色，肿瘤细胞PAX8（见图8），AE1/AE3，EMA（见图9）阳性，Vim，CK7，CD10，P504s部分区域阳性，Ki67约2%。Tg（见图10），TTF-1（见图11），CAⅨ，RCC，HMB-45，Inhibin-α，CD117，Melan-A，TFE3均为阴性。P53为野生型。

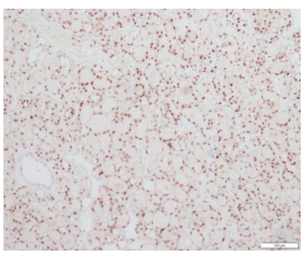


图8 PAX8阳性(EnVision, × 100)
Figure 8 PAX8 positive (EnVision, × 100)

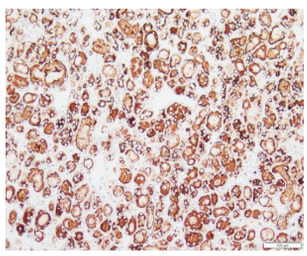


图9 EMA阳性(EnVision, × 100)
Figure 9 EMA positive (EnVision, × 100)

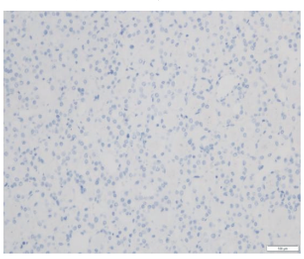


图10 TTF-1阴性(EnVision, × 100)
Figure 10 TTF-1 negative (EnVision, × 100)

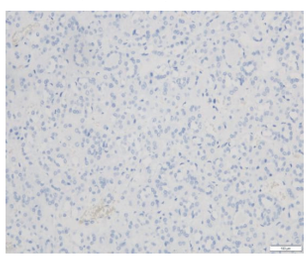


图11 Tg阴性(EnVision, × 100)
Figure 11 Tg negative (EnVision, × 100)

2.4 病理诊断

右肾原发性甲状腺样滤泡性肾细胞癌。

2.5 随访

病人术后随访至2021年12月31日止，共1年零11个月，未发现复发及转移。

3 讨论

TLFRCC是一种新发现、罕见的肾细胞癌亚型，其形态学特征是形成甲状腺滤泡样结构，似高分化甲状腺滤泡癌。

3.1 TLFRCC的临床及影像学特征

文献报告，TLFRCC肿瘤最大直径1.1 cm至16.0 cm，右肾多发，女性病人明显多于男性。女性病人发病年龄10岁至68岁，平均年龄39.3岁，常表现为不同程度的血尿、腰痛或腹痛[1-3]。男性病人发病年龄20岁至83岁，平均年龄46.4岁，多为偶然发现[4-6]。此外，发生淋巴结或远处转移的病人中7例为女性，仅1例为男性。TLFRCC病人常合并肿瘤，如淋巴瘤或急性白血病、膀胱癌，肋骨骨肉瘤和甲状腺乳头状癌等[7-9]。

Jesus和Vicens等[10-11]发现TLFRCC瘤体在CT平扫上大部分呈高密度影，增强扫描呈微弱的不均匀强化，肿瘤周边可出现蛋壳样钙化。其他类型的肾细胞癌增强期呈明显强化，钙化一般出现于肿瘤中心。PET-CT检查提示肿瘤对FDG摄取增高[11]。因此，影像学检查对TLFRCC有一定的提示和鉴别诊断价值。本探讨病例的临床及影像学特征与文献报道基本一致。

3.2 TLFRCC的病理学特征

TLFRCC肉眼所见大致相同，肿瘤与周围肾实质通常界限较清，可见厚薄不一的纤维性假包膜。与透明细胞性肾细胞癌切面呈多彩状不同，TLFRCC切面呈灰白或灰黄色，可见出血坏死或囊性变，囊内含暗褐色液体。部分病例肿瘤侵犯肾盂、累及肾被膜和肾周脂肪[2,12]。

镜下特点，肿瘤形成大小不一的甲状腺样滤泡，滤泡腔内充满均质红染的胶样物质，部分病例见乳头或排列成梁索状或呈实性片状[13]。滤泡或乳头结构被覆单层扁平或立方细胞，胞质嗜酸性或淡染。核圆形或卵圆形，核异型性不明显，染色质均匀，可见小核仁，核分裂像罕见。滤泡间可见纤细的毛细血管网和水肿间质，部分病例还可见到泡沫细胞聚集或胆固醇样裂隙[14]。虽然TLFRCC可出现乳头结构，但瘤细胞无甲状腺乳头状癌的核的经典改变。个别病例报道肿瘤含有嗜酸性细胞和假肉瘤样间质[15]，或伴髓外造血和发生于其他良性肿瘤之中[16-17]，但经过长期随访来看并不影响病人预后。Jenkins和Perret等[2,18-19]报道了伴肉瘤样分化的TLFRCC，肉瘤样成分由原始的小圆细胞组成，可见假菊形团结构，肉瘤样成分与滤泡样结构之间有移行，二者均强表达PAX8，不表达Tg和TTF-1，提示肿瘤具有肾小管上皮分化，肉瘤样区域为肿瘤的去分化成分，这使肿瘤具有更强的侵袭性，病人确诊数月后死亡。以上资料表明绝大多数TLFRCC形态呈一致的甲状腺滤泡样，呈惰性的生物学行为，但少数仍可伴有肉瘤样分化，而后者是影响病人预后的更重要的因素。

所有病例中肿瘤细胞TTF-1，Tg，Syn，CgA染色均为阴性，AE1/AE3，PAX8，PAX2，CK19，CAM5.2，vimentin，CK7，EMA呈不同程度阳性，肿瘤细胞Ki67较低，通常不超过5%，本例仅2%。联合应用TTF-1，Tg，AE1/AE3，PAX8可对TLFRCC的诊断及鉴别诊断提供依据。本例肿瘤细胞PAX8、AE1/AE3、EMA、Vim阳性，Tg、TTF-1阴性，支持为肾原发性TLFRCC。

随着研究的深入，有学者已经证实TLFRCC存在EWSR1-PATZ1融合基因突变[19-20]，这进一步支持该肿瘤是一个独立的诊断实体。

3.3 鉴别诊断

①甲状腺癌肾转移：甲状腺高分化滤泡癌和滤泡型乳头状癌与TLFRCC在形态学上高度相似，但甲状腺癌转移至肾脏非常罕见[21]。若甲状腺存在原发病灶，肿瘤细胞呈TTF1和Tg强阳性表达，则支持为甲状腺起源。

②肾甲状腺化：是终末期肾病的常见表现，镜下肾小管或集合管萎缩，管腔内充满粉染胶样物质，与TLFRCC形态相近[22]。但肾甲状腺化常弥漫累及双侧肾脏，不形成肿物。

③卵巢甲状腺肿：对于女性病人TLFRCC尚需和卵巢甲状腺肿肾转移相鉴别。结合病人临床病史和影像学检查，以及免疫组织化学TTF1、Tg阳性可与TLFRCC鉴别[23]。

④管状囊性肾癌：镜下肿瘤由大小不等的薄壁囊肿或管腔构成，管腔衬覆高级别嗜酸性肿瘤细胞，呈扁平、矮立方或鞋钉样，腔内无嗜酸性胶样物质[24]，可与TLFRCC区别。

3.4 治疗和预后

目前手术切除是TLFRCC最主要的治疗方法，多数病人选择根治性肾脏切除术，术后辅以化疗或局部放疗，少数病人发生肿瘤转移[2,11,25]。术后随访3至84个月不等，1人死亡[2]。

4 结论

TLFRCC是新增的肾细胞癌的少见亚型，它主要发生于中年女性，右肾多发，具有独特的甲状腺滤泡样结构，肿瘤细胞表达肾小管上皮标记和低增殖活性，部分病例存在EWSR1-PATZ1融合基因突变。外科切除是首选治疗方法，大部分病人预后良好，肿瘤伴有肉瘤样成分可能导致病人预后不良。由于目前报道的数量有限，作者对TLFRCC的认识很局限，本文主要是对TLFRCC的临床病理特点进行了分析和总结，目的在于提高临床及病理医生对本病的认识，促使TLFRCC患者能获得及时的诊断和治疗。

5 参考文献

[1] 杨波，胡浩，耿紫娴，等. 甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床特点分析[J]. 中国医药，2018，13(2)：248-252.
[2] JENKINS TM，ROSENBAUM J，ZHANG PJ，*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.
[3] 汪红燕，宋文静. 甲状腺滤泡样肾细胞癌一例报告[J]. 天津医药，2018，46(2)：202-205.
[4] 许静，樊漪波，颜彬，等. 甲状腺样滤泡性肾细胞癌的临床病理特征分析[J]. 罕少疾病杂志，2021，28(4)：4-6.
[5] 王旭，雷坤阳，梅金红. 甲状腺滤泡癌样肾细胞癌1例[J]. 山东大学学报(医学版)，2019，57(11)：115-117，124.
[6] 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.
[7] BERENS S，VOGT P，ALKADHI H，*et al*. [Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a separate tumor entity?] [J]. Pathologe，2014，35(1)：83-87.
[8] DONG L，HUANG JY，HUANG LK，*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.
[9] 陈鑫，窦富贤，程学斌，等. 甲状腺样滤泡性肾细胞癌五例临床病理特征分析[J]. 中华病理学杂志，2016，45(10)：687-691.
[10] DE JESUS LE，FULGÊNCIO C，LEVE T，*et al*. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney presenting on a 10 year-old prepubertal girl[J]. Int Braz J Urol，2019，45(4)：834-842.
[11] VICENS RA，BALACHANDRAN A，GUO CC，*et al*. Multimodality imaging of thyroid-like follicular renal cell carcinoma with lung metastases，a new emerging tumor entity[J]. Abdom Imaging，2014，39(2)：388-393.
[12] CHEN F，WANG Y，WU XZ，*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.
[13] 连婧，王丽霞，马海霞，等. 甲状腺样滤泡性肾细胞癌4例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志，2018，25(2)：108-111.
[14] 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.
[15] AGRAWAL V，NEYAZ Z，KAPOOR R. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with oncocytic cells: a case report and review of metastatic and non-metastatic tumors[J]. Int J Surg Pathol，2020，28(8)：913-917.
[16] TRETIAKOVA MS，KEHR EL，GORE JL，*et al*. Thyroid-like follicular renal cell carcinoma arising within benign mixed epithelial and stromal tumor[J]. Int J Surg Pathol，2020，28(1)：80-86.
[17] 刘泽平，陶群星，汤晓晖，等. 伴髓外造血的甲状腺滤泡样肾细胞癌一例[J]. 中华病理学杂志，2017，46(9)：644-645.
[18] 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.
[19] PERRET R，LEFORT F，BERNHARD JC，*et al*. Thyroid-like follicular renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation and an aggressive clinical course: a case report confirming the presence of the EWSR1::PATZ1 fusion gene[J]. Histopathology，2022，80(4)：745-748.
[20] AL-OBAIDY KI，BRIDGE JA，CHENG L，*et al*. EWSR1-PATZ1 fusion renal cell carcinoma: a recurrent gene fusion characterizing thyroid-like follicular renal cell carcinoma[J]. Mod Pathol，2021，34(10)：1921-1934.
[21] 高大林，周敏，贺慧颖. 49例肾转移性肿瘤的临床病理分析[J]. 临床与病理杂志，2020，40(10)：2517-2522.
[22] HERLITZ L，HES O，MICHAL M，*et al*. "Atrophic kidney"-like lesion: clinicopathologic series of 8 cases supporting a benign entity distinct from thyroid-like follicular carcinoma[J]. Am J Surg Pathol，2018，42(12)：1585-1595.
[23] 周萍，房磊，綦黄鹏，等. 卵巢甲状腺肿伴腹膜播散临床病理分析[J]. 中华肿瘤防治杂志，2021，28(6)：469-473.
[24] 白红松，王栋，寿建忠，等. 后腹腔镜肾部分切除术治疗管状囊性肾细胞癌2例及文献复习[J]. 癌症进展，2020，18(9)：969-972.
[25] 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.

(利益冲突：无)

(收稿日期：2022-01-04；修回日期：2022-11-22)