

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230913.1333.005\(2023-09-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230913.1333.005(2023-09-13))

肾脏黏液样小管状和梭形细胞癌的临床病理观察

兰秋霞,张 茜,肖华亮,马 强[△]

(陆军特色医学中心病理科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨肾脏黏液样小管状和梭形细胞癌(MTSCC)的临床病理特点及鉴别诊断。**方法** 回顾性分析 8 例 MTSCC 的临床病理特点、免疫表型并复习相关文献。**结果** 患者年龄 33~76 岁,平均 61.8 岁;女 5 例,男 3 例;6 例为体检发现,2 例因腰痛就诊发现。肿瘤最大径 0.9~9.0 cm。所有患者手术后未行进一步治疗,随访 3~116 个月,均无复发及转移。病理特点为肿瘤边界较清,肿瘤细胞排列呈小管状、条索状,可见梭形细胞区,间质黏液样变,3 种成分比例不一。免疫组织化学显示,8 例患者均表达 PAX-8、CK7、Vimentin、P504S、CK8/18、EMA、CD10、RCC、CA9、TFE-3 均不同程度表达,增殖指数(Ki-67)均 $\leq 10\%$,均不表达 CD117。**结论** MTSCC 是一种罕见的低度恶性肿瘤,穿刺活检和不典型病例易漏诊误诊,应加强对该病变的认识,避免漏诊误诊。

[关键词] 肾脏;黏液样小管状和梭形细胞癌;鉴别诊断**[中图法分类号]** R737.11**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)18-2825-05

Clinicopathological observation of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney

LAN Qiuxia, ZHANG Qian, XIAO Hualiang, MA Qiang[△]

(Department of Pathology, Army Medical Center of the PLA, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathological features and differential diagnosis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC) of the kidney. **Methods** The clinicopathological features and immunophenotypes of eight patients with MTSCC were retrospectively analyzed and related literatures were reviewed. **Results** The patients ranged in age from 33 to 76 years old, with an average age of 61.8. There were five females and three males. A total of six cases were found by physical examination, and two cases were found because of low back pain. The maximum diameter of the tumors ranged from 0.9 to 9.0 cm. All the patients were followed up for 3–116 months without further treatment after operation, and there was no recurrence or metastasis. The pathological features were clear tumor boundary, small tubular and cord-like tumor cells, spindle-shaped cell areas, interstitial mucinous degeneration, and different proportions of the three components. Immunohistochemistry showed that PAX-8, CK7, Vimentin, P504S, CK8/18, EMA, CD10, RCC, CA9 and TFE-3 were all expressed in different degrees, the proliferation index (Ki-67) was $\leq 10\%$, and none of them expressed CD117. **Conclusion** MTSCC is a rare low-grade malignant tumor, and the biopsy cases and atypical cases are easily missed and misdiagnosed. Therefore, the understanding of this disease should be strengthened to avoid missed diagnosis and misdiagnosis.

[Key words] kidney; mucinous tubular and spindle cell carcinoma; differential diagnosis

肾脏黏液样小管状和梭形细胞癌(mucinous tubular and spindle cell carcinoma, MTSCC)是具有黏液样小管状和梭形细胞特点的低级别的多形性肾脏上皮肿瘤^[1]。MTSCC 较少见,穿刺活检病例和不典型病例易漏诊误诊。临床上常无特殊症状,影像学检查发现肿块,伴或不伴有季肋部疼痛和血尿,术前明确诊断较为

困难。本研究报道 8 例 MTSCC,结合相关文献复习探讨该肿瘤的形态学、免疫表型、鉴别诊断、治疗及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 9 月至 2022 年 2 月经本中心诊断的 8 例 MTSCC 的临床资料。年龄 33~76 岁,平均

61.8 岁,女 5 例,男 3 例,6 例为体检发现,2 例因腰痛就诊发现。临床资料见表 1。本研究经医院伦理委员

会审批(医研伦审[2022]第 130 号)。

表 1 8 例 MTSCC 患者临床资料

病例	性别	年龄(岁)	症状	肿瘤部位	肿瘤最大径(cm)	TNM 分期	手术方式	随访时间(月)	复发
1	女	70	无	左肾中极	5.2	T1bN0M0	根治	116	否
2	女	61	无	左肾上极	6.8	T1bN0M0	肿瘤切除	90	否
3	男	76	无	右肾上极	4.7	T1bN0M0	根治	87	否
4	男	72	无	右肾上极	2.5	T1aN0M0	肿瘤切除	29	否
5	女	33	左腰部胀痛 1 年	左肾下极	9.0	T2aN0M0	根治	23	否
6	男	38	左腰痛不适 4 年	左肾上极	0.9	T1aN0M0	根治	22	否
7	女	74	无	右肾下极	3.3	T1aNx	肿瘤切除	16	否
8	女	70	无	左肾下极	5.7	T1bNx	肿瘤切除	3	否

1.2 方法

所有手术切除标本均经 4% 中性甲醛溶液固定 24 h,常规取材、石蜡包埋切片(4 μ m),HE 染色,显微镜下观察,选择具有代表性的石蜡块进行免疫组织化学染色。免疫组织化学采用 EnVision 两步法,高温高压修复,4 $^{\circ}$ C 孵育一抗过夜,37 $^{\circ}$ C 孵育二抗 30 min,DAB 显色。所用标记抗体 Vimentin、PAX-8、CK7、CK8/18、EMA、P504S、CD10、RCC、CA9、CD117、TFE3、增殖指数(Ki-67)及二抗均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

2 结果

2.1 基本情况

8 例患者均为 MTSCC,所有患者手术后未行进一步治疗,随访 3~116 个月,均无复发及转移。

2.2 大体标本检查

4 例行保留肾单位肿瘤切除术,4 例行根治性肾切除术。肿瘤最大径 0.9~9.0 cm,平均 4.8 cm;病变位于左肾 5 例,右肾 3 例。切除标本均呈灰白色,边界清楚,大部分有假包膜,切面灰白或灰黄色,质地

较软,1 例可见局灶性坏死。

2.3 显微镜检查

手术切除标本肿瘤边界清楚,部分病例可见纤维性包膜,见图 1A。部分病例可见胆固醇结晶沉积伴灶性坏死,淋巴细胞、浆细胞浸润、泡沫样组织细胞聚集,见图 1B。肿瘤细胞排列呈小管状、条索状,局灶呈肾小球样结构,可见梭形细胞区,间质黏液样变。小管状结构、梭形细胞区、黏液样间质等 3 种成分比例不一,见图 1C。肿瘤细胞细胞质嗜酸,细胞体积较小,呈立方状或卵圆形,核级别低,异型性小,核分裂象少见,部分细胞高倍镜下可见小核仁,见图 1D。其中病例 6 肿瘤最大径 <1 cm,肿瘤边界清楚,缺乏纤维性包膜,可见小管状结构、梭形细胞区,缺乏典型的间质黏液样变及间质反应。

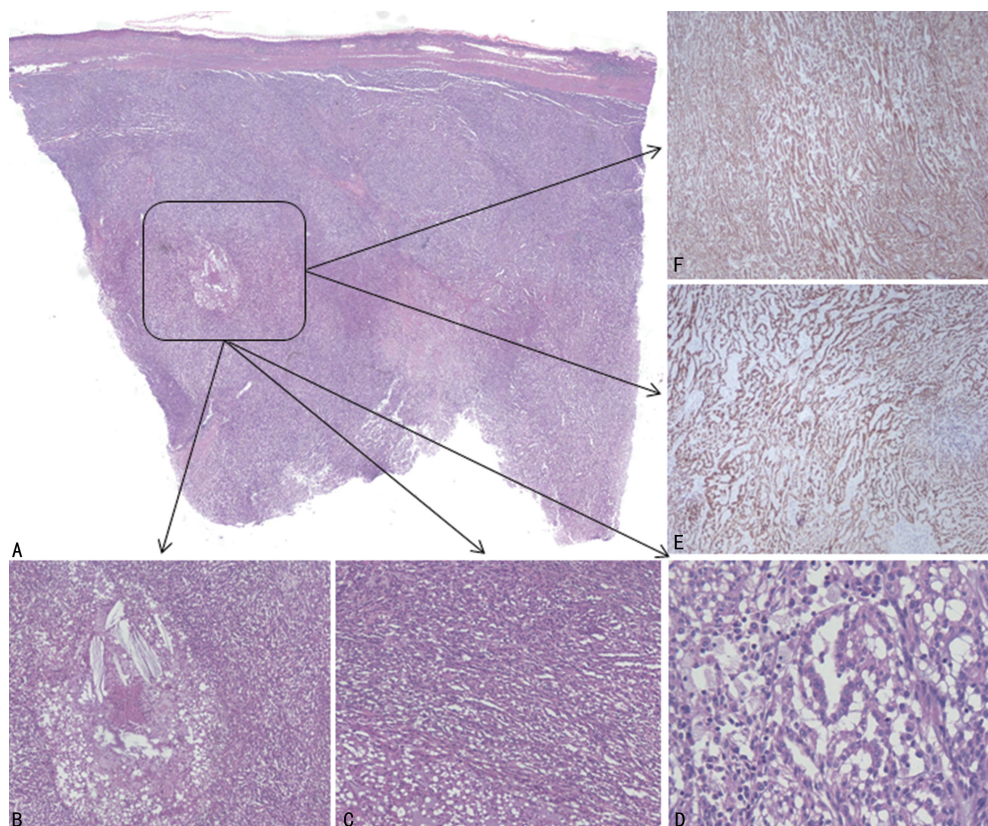
2.4 免疫组织化学检测

8 例患者均表达 PAX-8、CK7、Vimentin(图 1E)、P504S(图 1F)、CK8/18、EMA、CD10、RCC、CA9、TFE-3 均有不同程度表达,Ki-67 均 $\leq 10\%$,而 CD117 均不表达,见表 2。

表 2 8 例 MTSCC 患者的免疫组织化学检测情况

病例	PAX-8	CK7	Vimentin	P504S	CK8/18	EMA	CD10	RCC	CA9	TFE-3	CD117	Ki-67
1	+	+	+	+	+	+	-	灶+	灶+	-	-	10%
2	+	+	+	+	+	+	-	-	-	部分+	-	3%
3	+	+	+	+	+	+	灶+	灶+	+	-	-	5%
4	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	5%
5	+	+	+	+	+	灶+	+	-	-	-	-	3%
6	+	+	+	+	+	+	-	弱+	-	-	-	3%
7	+	+	+	+	+	灶+	-	灶+	灶+	-	-	2%
8	+	+	+	+	+	-	散在+	-	-	-	-	3%

+,表达;- ,不表达。



A: HE, 40×; B: HE, 100×; C: HE, 100×; D: HE, 200×; E: IHC, 40×; F: IHC, 40×。

图 1 MTSCC 组织形态及免疫标记

3 讨论

MTSCC 较为少见,目前文献报道约 200 例^[2],具有典型病理组织学特征的病例较易诊断,但穿刺活检病例和瘤体较小病例易漏诊误诊。穿刺活检由于取材的局限性,缺乏经验的病理医生极易漏诊。需仔细观察病变,组织学上寻找小管状、条索样结构,小管内/间质黏液、立方形或卵圆形或梭形细胞等具有提示 MTSCC 的诊断依据,加做相关免疫组织化学进行辅助诊断。对于中年女性肾脏肿瘤穿刺标本,具有部分 MTSCC 形态学特征的病例,也要考虑到 MTSCC 的诊断,加做免疫组织化学和分子检测进一步明确。瘤体较小病例,影像学检查容易漏诊,病理取材医生需仔细取材。

3.1 临床病理特征及诊断

MTSCC 为低度恶性肾脏上皮来源肿瘤,预后相对良好。男女发病率约为 1:3.75,发病年龄 17~84 岁,中位年龄 53 岁^[3]。大多数患者无特殊症状,在影像学检查时发现肾脏肿块,少部分病例存在季肋部疼痛和血尿情况。MTSCC 是一种乏血供肿瘤,与透明细胞肾细胞癌不同;由于 MTSCC 的影像学特征重叠,因此很难将 MTSCC 与其他乏血供的肾肿瘤区分开来,在 MTSCC 的鉴别诊断应用上正确率较低,需要结合病理组织学检查^[4-6]。本组 8 例患者中 5 例以体检发现肾脏占位就诊。病例 5 肿瘤较大,伴有腰部

胀痛;病例 6 有输尿管结石病史,因肿瘤较小,术前影像学检查并未发现明显肿块。典型的病理组织学特征为小管状结构、梭形细胞区、黏液样间质等同时存在且占比均较多,但实际工作中,3 种成分比例不一或由于取材的局限性,某种成分不明显,易漏诊误诊。典型的病理组织学特征是诊断的关键,本组病例均同时存在小管状结构、梭形细胞区、黏液样间质,部分病例可见胆固醇结晶沉积伴灶性坏死,淋巴细胞、浆细胞浸润、泡沫样组织细胞聚集,这也是诊断 MTSCC 的次要标准。XU 等^[7]提出 MTSCC 的生物学较好,可能是由于肿瘤周围的 B 淋巴细胞激活补体系统抗肿瘤的结果。

3.2 免疫表型及组织学来源

MTSCC 的免疫表型谱系较广且缺乏特异性,既可以部分表达近端小管的免疫标记,又可以部分表达远端小管的免疫标记。有文献报道也可以部分表达集合管和 Henle 袢的免疫标记^[8-12]。RAKOZY 等^[8]研究显示,7 例 MTSCC 中 5 例 EMA、PNA、SBA、CK8/18、CK19 均表达,Vimentin 部分表达,RCC、Villin 均不表达,支持集合管上皮来源。FERLICOT 等^[9]报道了 15 例 MTSCC,其中大部分 EMA、CK、CK7、CK19、E-cad、AMACR 均表达,CD10 不表达,支持其来源于远曲小管。PARWANI 等^[10]发现,4 例 MTSCC 的形态学、免疫组织化学和超微结构均提示

该肿瘤来源于远端肾单位。PANER 等^[11]通过对 MTSCC 的光镜 (20 例) 和电镜 (5 例) 研究, 认为 MTSCC 起源于远端肾单位的 Henle 襻。WANG 等^[12]发现 IRX5 在 MTSCC 中高表达, 进一步支持 MTSCC 起源于 Henle 襻。本研究中 8 例 MTSCC 患者免疫组织化学检测显示, PAX-8、CK7、Vimentin、P504S、CK8/18 均表达, EMA、CD10、RCC、CA9、TFE-3 均有不同程度表达。既有部分支持近端小管的证据, 又有部分支持远端小管的证据。Henle 襻是近端小管的直部、细段与远端小管的直部连成“U”字形部分, 提示本组病例免疫表型支持 MTSCC 起源于 Henle 襻。

MTSCC 的病因不明, HES 等^[3]报道与肾结石有关, NOUH 等^[13]报道 MTSCC 可以发生在终末期患者中。本组病例中 1 例患者有输尿管结石病史, 且 MTSCC 肿瘤 <1 cm, 术前临床及影像学未考虑肿瘤, 不完全除外 MTSCC 与泌尿系统结石的相关性。SARLOS 等^[14]在最近对 MTSCC 胚胎起源的研究中提出, 肿瘤是由分化受损的胚胎静止样前体病变发展而来。间质向上皮细胞转化的时间变化影响了不同的细胞谱系, 这可能是 MTSCC 出现多种形态的原因。

3.3 分子遗传学

在对 MTSCC 的一系列比较基因组杂交研究中, 有研究报道, 具有经典形态的 MTSCC 显示丢失了 1、4、6、8、9、13、14、15 和 22 号染色体, 而具有相似形态学特征的乳头状肾细胞癌, 则可能出现其他染色体的扩增和丢失, 包括 7 号和 17 号染色体的扩增^[7,15-16]。其后基于荧光原位杂交的研究表明, MTSCC 没有 7 号、17 号染色体的扩增和 Y 染色体的丢失, 这是乳头状肾细胞癌的特征。

MTSCC 的全外显子和转录组测序揭示了 Hippo 信号通路肿瘤抑制基因 PTPN14、NF2 和 SAV1 的双等位基因缺失。这一发现表明, Hippo 通路失调是 MTSCC 发病机制中的一个必不可少的原因, 这可能会对诊断和今后的治疗产生影响^[17]。

3.4 鉴别诊断

(1) 乳头状肾细胞癌镜下见多少不等的小管和乳头状结构, 间质也可有泡沫样组织细胞、胆固醇结晶、出血和坏死, MTSCC 也可出现乳头状结构, 二者形态学上有较多相似之处; 免疫表型 Vimentin、CD10、P504S、CK7 在二者均可表达。黏液样基质和梭形细胞区提示 MTSCC, 但是伴有低级别梭形细胞灶的 1 级乳头状肾细胞癌, 可能需要分子检测辅助鉴别诊断。乳头状肾细胞癌分子遗传学为 7、17 号染色体扩增, Y 染色体缺失; 而 MTSCC 分子遗传学为 1、4、6、8、9、13、14、15 及 22 号染色体缺失, 无 7、17 号染

色体扩增, 在分子层面可鉴别^[7,15-16]。(2) 集合管癌组织学结构为管状、乳头状, 间质促结缔组织增生反应, 形态学上与 MTSCC 有部分相似之处; 但集合管癌边界不清, 浸润周围肾组织, 细胞核异型性明显; 而 MTSCC 边界清楚, 大部分有包膜, 可见黏液样基质, 细胞异型性小, 核级别低。(3) 后肾腺瘤形态学上与 MTSCC 有相似之处, 但后肾腺瘤通常缺乏梭形细胞区和黏液样间质, 免疫表型后肾腺瘤 CD57、WT-1 均表达, CK7 不表达; 而 MTSCC 的 CK7 表达, CD57、WT-1 均不表达。(4) 胃肠外间质瘤当肿瘤位于腹膜后, 以梭形细胞形态为主时需与高级别 MTSCC 鉴别, 因肿瘤分化差, 组织学上鉴别比较困难; 免疫表型胃肠外间质瘤 CD117、DOG-1、CD34 均表达。(5) 高级别 MTSCC 需与肉瘤样肾细胞癌鉴别, 高级别 MTSCC 局部可见小管状结构及黏液样间质, 穿刺活检病例, 组织学上鉴别比较困难; 免疫表型肉瘤样肾细胞癌 Desmin、SMA 均表达, 而 MTSCC 常不表达。

3.5 治疗与预后

MTSCC 治疗以手术完整切除为首选, 术后大部分无复发、转移。部分文献报道肿瘤细胞异型性大, 核大、奇异型核及病理性核分裂象多见等高级别形态表现^[18-19], 往往提示有复发及转移可能, 可行化疗及免疫治疗^[20]。目前 MTSCC 病例数量较少, 暂无标准化和共识性指南的治疗方案。

参考文献

- [1] SIGLEY J R. World health organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 40.
- [2] PÉREZ-GONZÁLEZ S, DEL ROSARIO-RODRÍGUEZ V, FELTES-OCHOA J A, et al. Mucinous tubular and spindle cell renal cell carcinoma: two novel cases and a literature review [J]. Arch Esp Urol, 2022, 75(1): 19-26.
- [3] HES O, HORA M, PEREZ-MONTIEL D M, et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components[J]. Histopathology, 2002, 41(6): 549-555.
- [4] 黎星, 张伟, 何荣华, 等. 肾脏黏液样小管状和梭形细胞癌的影像学诊断[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(9): 124-126.

- [5] 梁欢欢,刘雅楠,田晓娟,等.肾脏黏液样小管状和梭形细胞癌影像表现一例[J].放射学实践,2023,38(3):365-366.
- [6] LING C, TAN R, LI J, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: a report of seven cases[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):815.
- [7] XU H, LI W, ZHU C, et al. Proteomic profiling identifies novel diagnostic biomarkers and molecular subtypes for mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney[J]. J Pathol, 2022, 257(1):53-67.
- [8] RAKOZY C, SCHMAHL G E, BOGNER S, et al. Low-grade tubular-mucinous renal neoplasms: morphologic, immunohistochemical, and genetic features[J]. Mod Pathol, 2002, 15(11):1162-1171.
- [9] FERLICOT S, ALLORY Y, COMPÉRAT E, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma: a report of 15 cases and a review of the literature[J]. Virchows Arch, 2005, 447(6):978-983.
- [10] PARWANI A V, HUSAIN A N, EPSTEIN J I, et al. Low-grade myxoid renal epithelial neoplasms with distalnephron differentiation[J]. Hum Pathol, 2001, 32(5):506-512.
- [11] PANER G P, SRIGLEY J R, RADHAKRISHNAN A, et al. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(1):13-19.
- [12] WANG L, ZHANG Y, CHEN Y B, et al. VSTM2A overexpression is a sensitive and specific biomarker for Mucinous Tubular and Spindle Cell Carcinoma (MTSCC) of the kidney[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(12):1571-1584.
- [13] NOUH M A, KURODA N, YAMASHITA M, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis[J]. BJU Int, 2010, 105(5):620-627.
- [14] SARLOS D P, BANYAI D, PETERFI L, et al. Embryonal origin of metanephric adenoma and its differential diagnosis[J]. Anticancer Res, 2018, 38(12):6663-6667.
- [15] BRANDAL P, LIE A K, BASSAROVA A, et al. Genomic aberrations in mucinous tubular and spindle cell renal cell carcinomas[J]. Mod Pathol, 2006, 19(2):186-194.
- [16] COSSU-ROCCA P, EBLE J N, DELAHUNT B, et al. Renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2006, 19(4):488-493.
- [17] MEHRA R, VATS P, CIESLIK M, et al. Biallelic alteration and dysregulation of the hippo pathway in mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney[J]. Cancer Discov, 2016, 6(11):1258-1266.
- [18] PILLAY N, RAMDIAL P K, COOPER K, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with aggressive histomorphology—a sarcomatoid variant[J]. Hum Pathol, 2008, 39(6):966-969.
- [19] BULIMBASIC S, LJUBANOVIC D, SIMA R, et al. Aggressive high-grade mucinous tubular and spindle cell carcinoma[J]. Hum Pathol, 2009, 40(6):906-907.
- [20] FURUBAYASHI N, TAGUCHI K, NEGISHI T, et al. Cytoreductive nephrectomy after combination of Nivolumab Plus Ipilimumab for mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney with bone metastases: a case report[J]. In Vivo, 2022, 36(1):510-521.

(收稿日期:2023-01-18 修回日期:2023-05-29)

(编辑:唐 璞)