Adverse Histopathologic Characteristics in Small Clear Cell Renal Cell Carcinomas Have Negative Impact on Prognosis

A Study of 631 Cases With Clinical Follow-up

汇报人：张雯

指导老师：张静教授

研究背景

- **透明细胞性肾细胞癌**（Clear cell renal cell carcinoma，CCRCC）：一种由胞浆透明或嗜酸性的肿瘤细胞构成的恶性肿瘤，肿瘤具有纤细的血管网。
- 分子背景：*VHL*失活和缺氧诱导因子的上调。
- **ICD-O code**：8310/3
- 占全部肾癌的比例：65-70%
- 临床特征：

  60-80%在超声、CT或MRI中偶然发现

  血尿和腹部疼痛是最常见症状

  晚期伴随体重降低和发热症状

透明细胞性肾细胞癌（Clear cell renal cell carcinoma，CCRCC ）

大体改变：

•球形，与周围肾组织界限清楚，形成推压式边界和假包膜。

•肿瘤平均直径7cm，但在广泛应用影像学技术的国家中，体积小的肾癌发现率在升高。

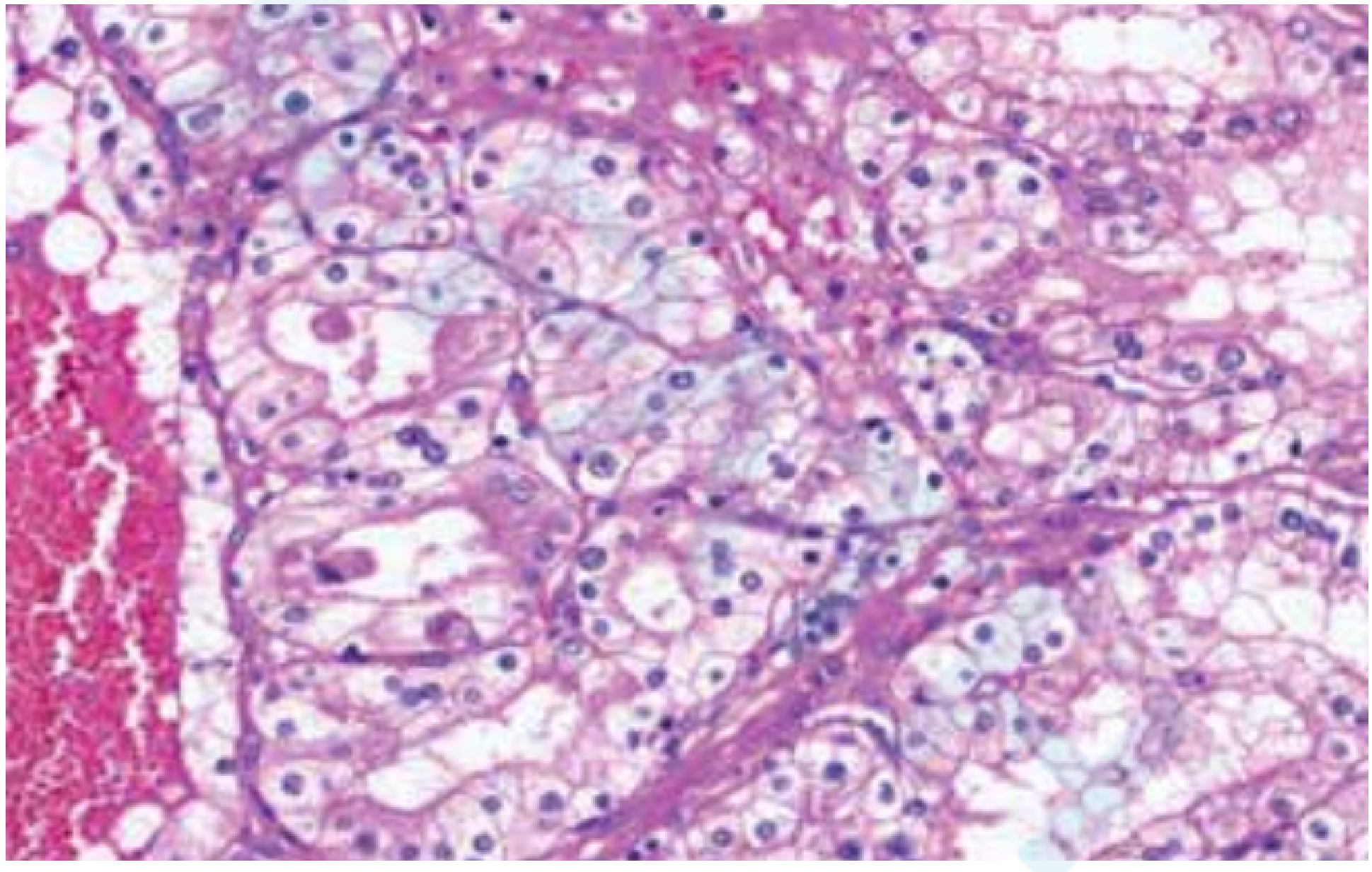
•肿瘤细胞含有丰富的脂质，金黄色；常见囊性变、坏死、出血和钙化。

透明细胞性肾细胞癌（Clear cell renal cell carcinoma，CCRCC）

组织学改变：

- 形态多样，最常见的是泡巢状和腺泡状结构，小的薄壁血管构成的网状间隔。
- 多为透明性胞浆，少数为嗜酸性胞浆（高分化、坏死及出血附近常见）
- 胞核呈圆形，大小一致，染色质细颗粒状，均匀分布，根据不同分级，可见大小不等核仁，或出现奇异形核。
- 5%肿瘤可有肉瘤样、横纹肌样分化，提示预后差。

透明细胞性肾细胞癌（Clear cell renal cell carcinoma，CCRCC ）



Clear cell renal cell carcinoma (WHO/ISUP grade 3)

WHO / International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system

Grade	Description
Grade 1	Nucleoli are absent or inconspicuous and basophilic at ×400 magnification.
Grade 2	Nucleoli are conspicuous and eosinophilic at ×400 magnification and visible but not prominent at ×100 magnification.
Grade 3	Nucleoli are conspicuous and eosinophilic at ×100 magnification.
Grade 4	There is extreme nuclear pleomorphism, multinucleate giant cells, and/or rhabdoid and/or sarcomatoid differentiation.

TNM classification of renal cell carcinom（2016）

TNM classification[a,b]

T – Primary tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour ≤ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T1a	Tumour ≤ 4 cm
T1b	Tumour > 4 cm but ≤ 7 cm
T2	Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumour > 7 cm but ≤ 10 cm
T2b	Tumour > 10 cm
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond the Gerota fascia
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or tumour invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota fascia
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava below the diaphragm
T3c	Tumour grossly extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumour invades beyond the Gerota fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)

- 免疫表型:

  Pax8/2、CA-IX、CK、Vim、CD10、RCC(+)、CK7(-)

- CCRCC是肾脏最常见的原发性恶性肿瘤，也是小的肾脏肿瘤最常见的亚型。
- CCRCC不良预后特征：高核级、坏死、淋巴血管侵犯(LVI)、横纹肌样或肉瘤样形态。

目前多数研究针对晚期**CCRCCs（>4cm）**，缺乏针对小**CCRCCs（<4cm）**不良病理特征的相关研究。

研究目的：发现小**CCRCCs**不良组织病理学特征频度，并验证其与患者预后的相关性。

材料和方法

- 共631例（≤4cm为小CCRCC，290例；>4cm为大CCRCC，341例）
- 均为肾切除术标本，每个病例的切片数量：平均值=5.1；范围：1~25。
- 所有病例高倍镜下(×400)评估以下5个不良组织学特征：

① 高核级(ISUP分级3和4)

② 坏死

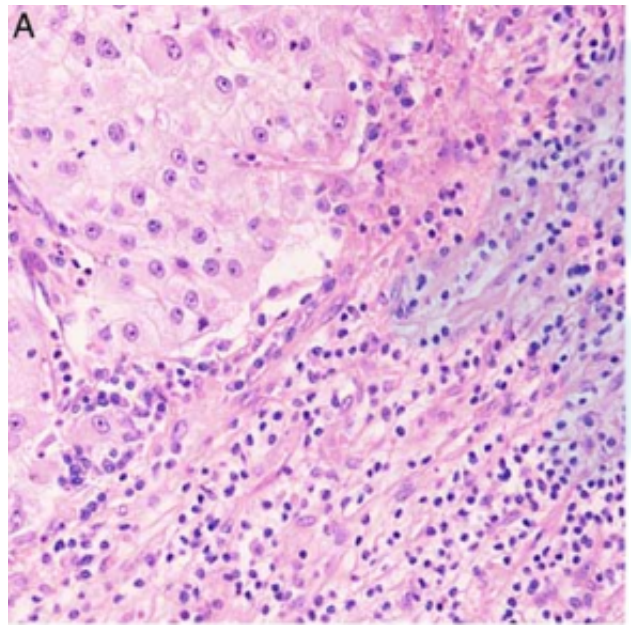
③ 淋巴血管侵犯(LVI)：肿瘤内和瘤旁小血管侵犯，除外肾窦血管侵犯

④ 横纹肌样

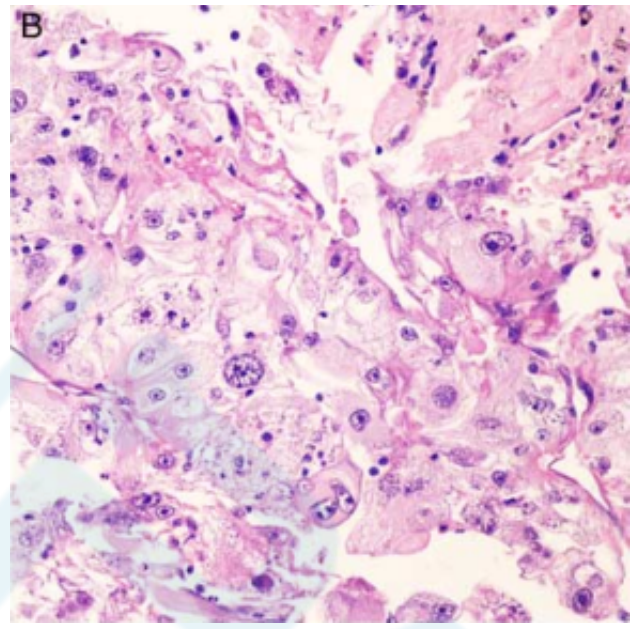
⑤ 肉瘤样的形态(>5%的肿瘤细胞显示横纹肌或肉瘤样的形态)。

- TNM分期根据2016年AJCC分期；WHO/ISUP分级计划评分
- 统计学方法：卡方检验、Wilcoxon相关性检验、KruskalWallis生存曲线分析

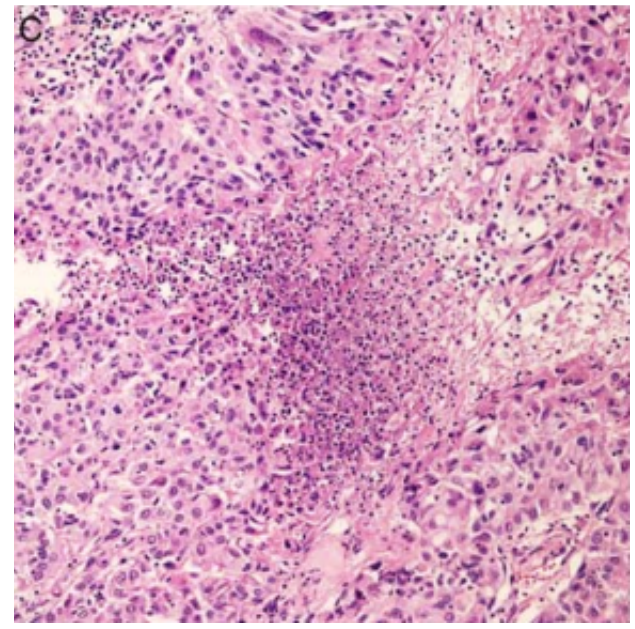
不良组织学特征



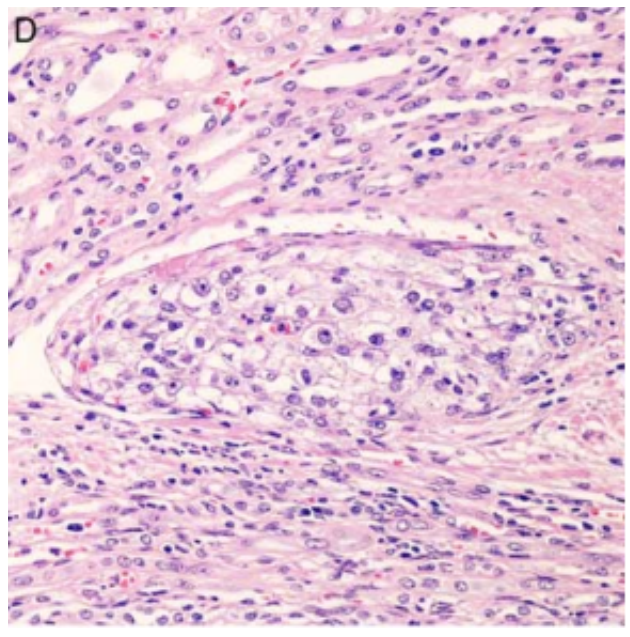
高核级/低核级



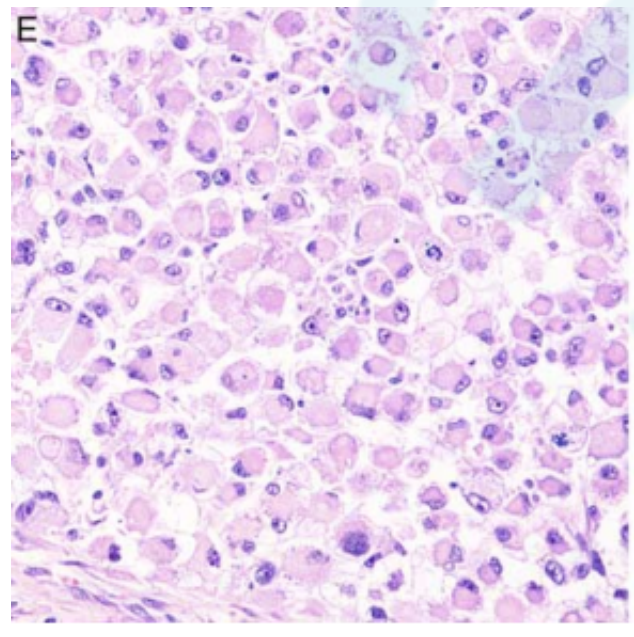
高核级



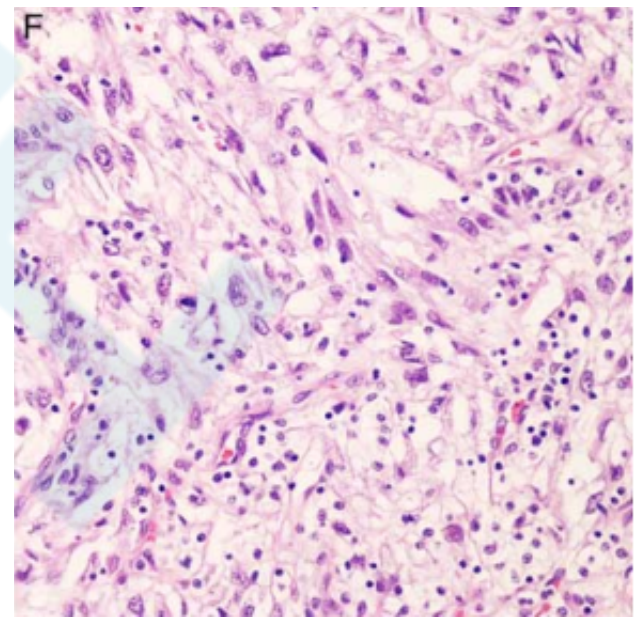
坏死



淋巴血管侵犯



横纹肌样



肉瘤样

631例随访患者的临床特征

TABLE 1. Clinical Characteristics of CCRCC

Category	Criteria	n (%) Size ≤4 cm (N = 290)	n (%) Size >4 cm (N = 341)	*P*
Sex	Men	183 (63.1)	213 (62.5)	0.868
	Women	107 (36.9)	128 (37.5)	
Age (y)	Mean/median	59.6/61	60.1/59	0.960
	Range	27-89	28-88	
Extent at diagnosis	Intrarenal	262 (90.3)	183 (53.7)	<0.0001
	Extrarenal	28 (9.7)	158 (46.3)	
Follow-up (mo)	Mean/median	62.1/50	53.9/45	0.003
	Interquartile range	34-80	19-77.5	
Recurrence	No	270 (93.1)	277 (81.2)	<0.0001
	Yes	20 (6.9)	64 (18.8)	
Death related to disease	No	275 (94.8)	251 (73.6)	<0.0001
	Yes	15 (5.2)	90 (26.4)	

小CCRCC和大CCRCC患者在性别和年龄的分布上没有差异。

肿瘤定位：小CCRCC更多分布在肾内，大CCRCC肾内外无差异。

小CCRCC患者随访时间更长，复发比例更低，相关死亡率更低。

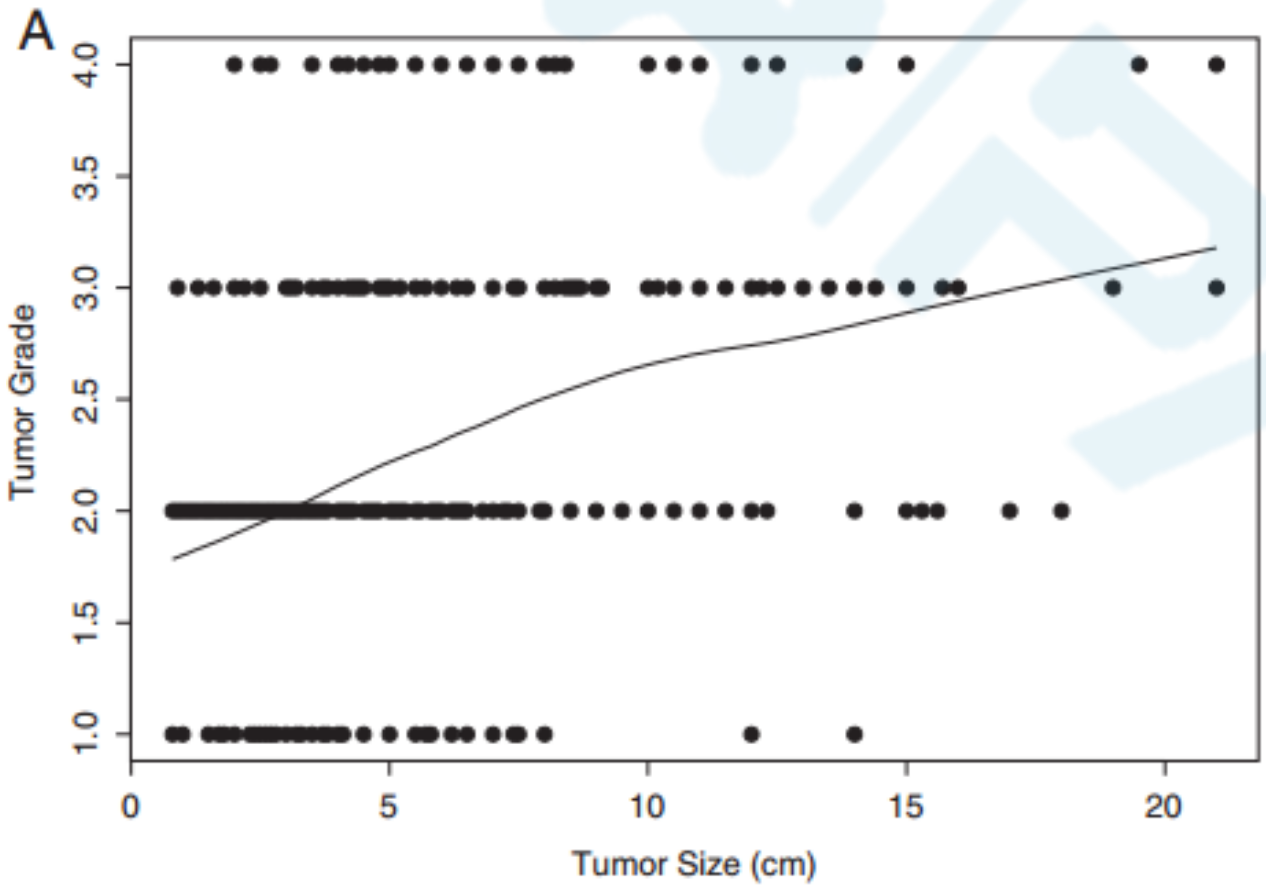
不良组织病理学特征发生频率

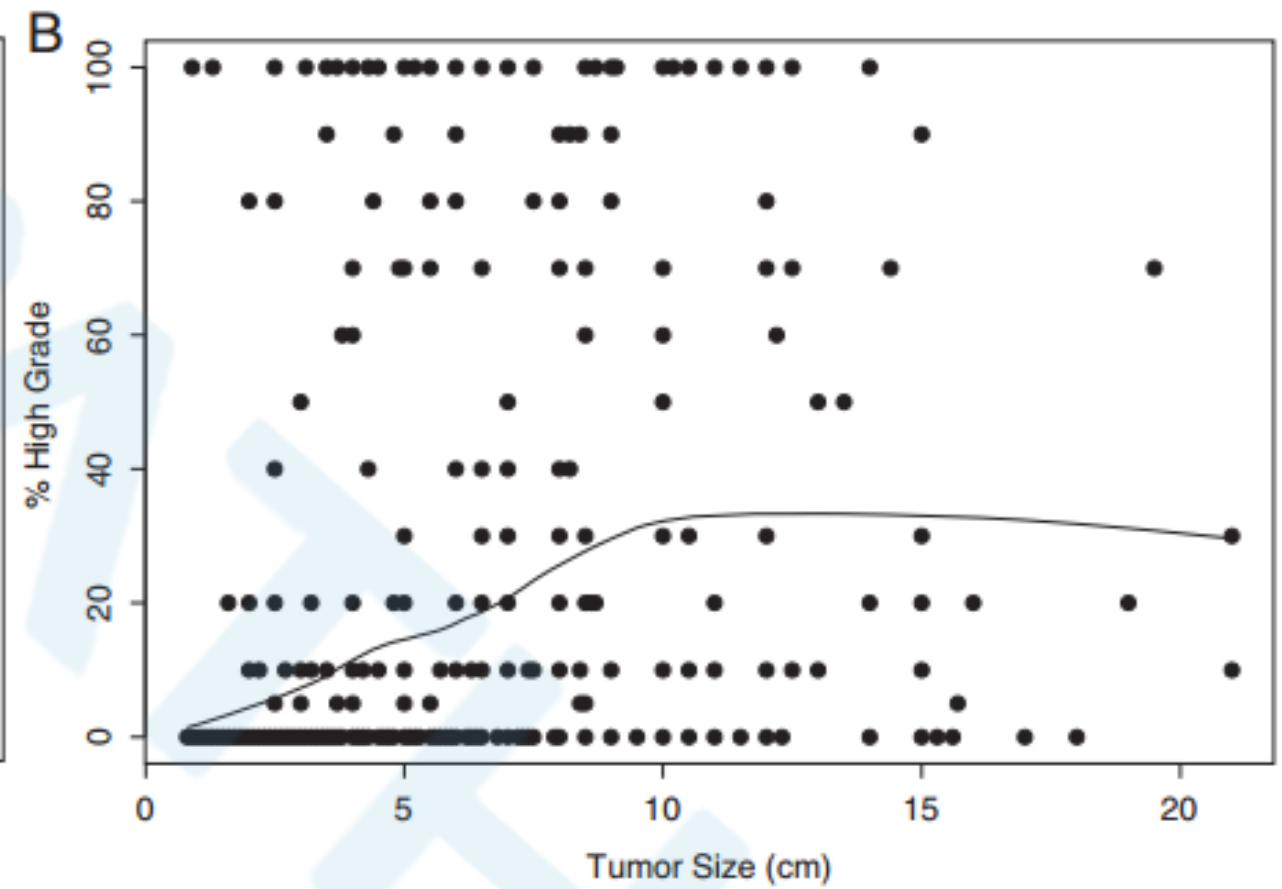
TABLE 2. Frequency of Adverse Tumor Histopathologic Characteristics

	n (%)		
	Size ≤ 4 cm (N = 290)	**Size > 4 cm (N = 341)**	***P***
High grade	44 (15.2)	153 (44.9)	< 0.0001
Necrosis	61 (21.0)	157 (46.0)	< 0.0001
LVI	9 (3.1)	58 (17.0)	< 0.0001
Rhabdoid	3 (1.0)	27 (7.9)	0.0001
Sarcomatoid	3 (1.0)	21 (6.2)	0.001

与小CCRCC相比，大CCRCC：高核级、坏死、淋巴血管侵犯(LVI)、横纹肌样或肉瘤样形态等不良组织学特征发生频率均显著升高

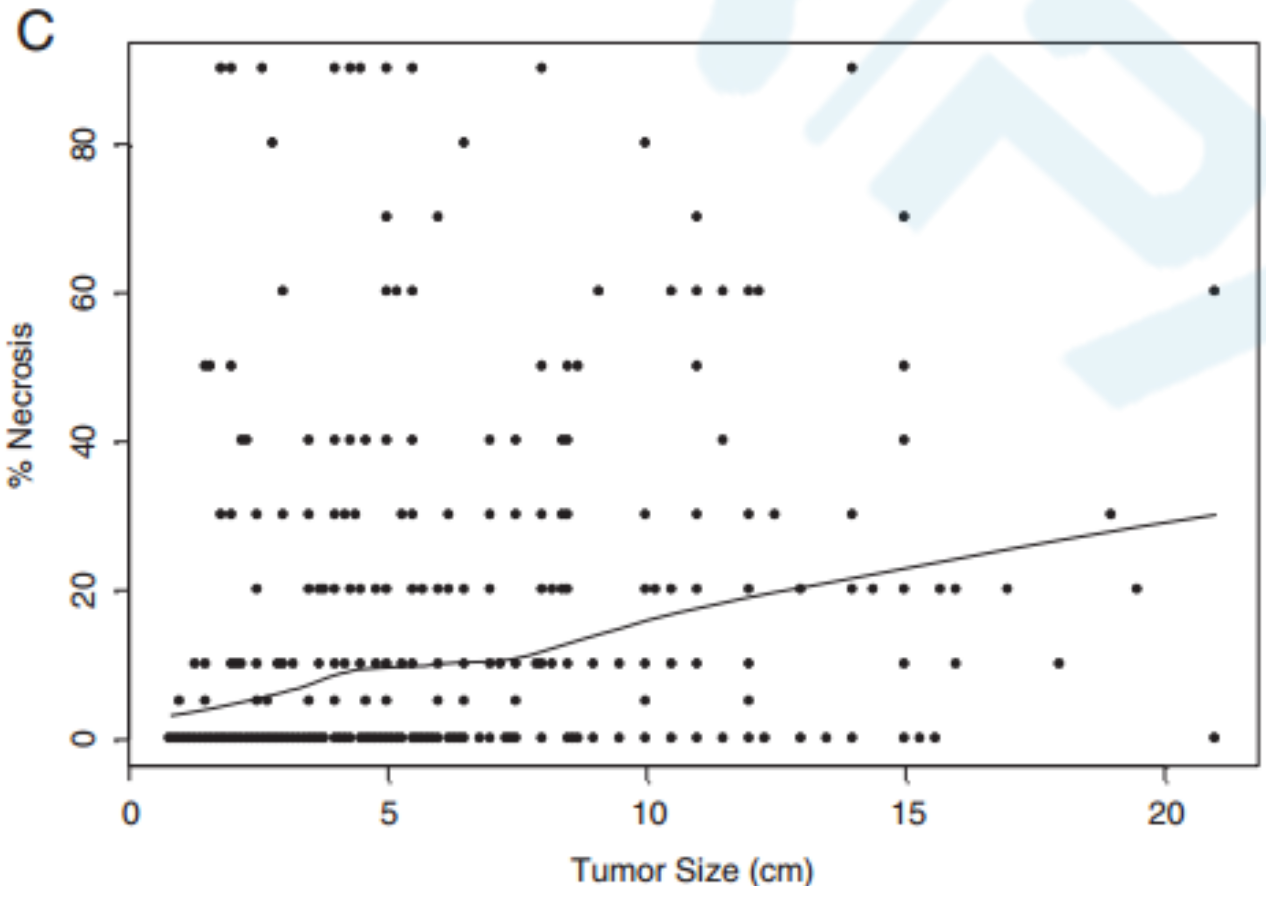
肿瘤大小与不良组织病理学特征的相关性

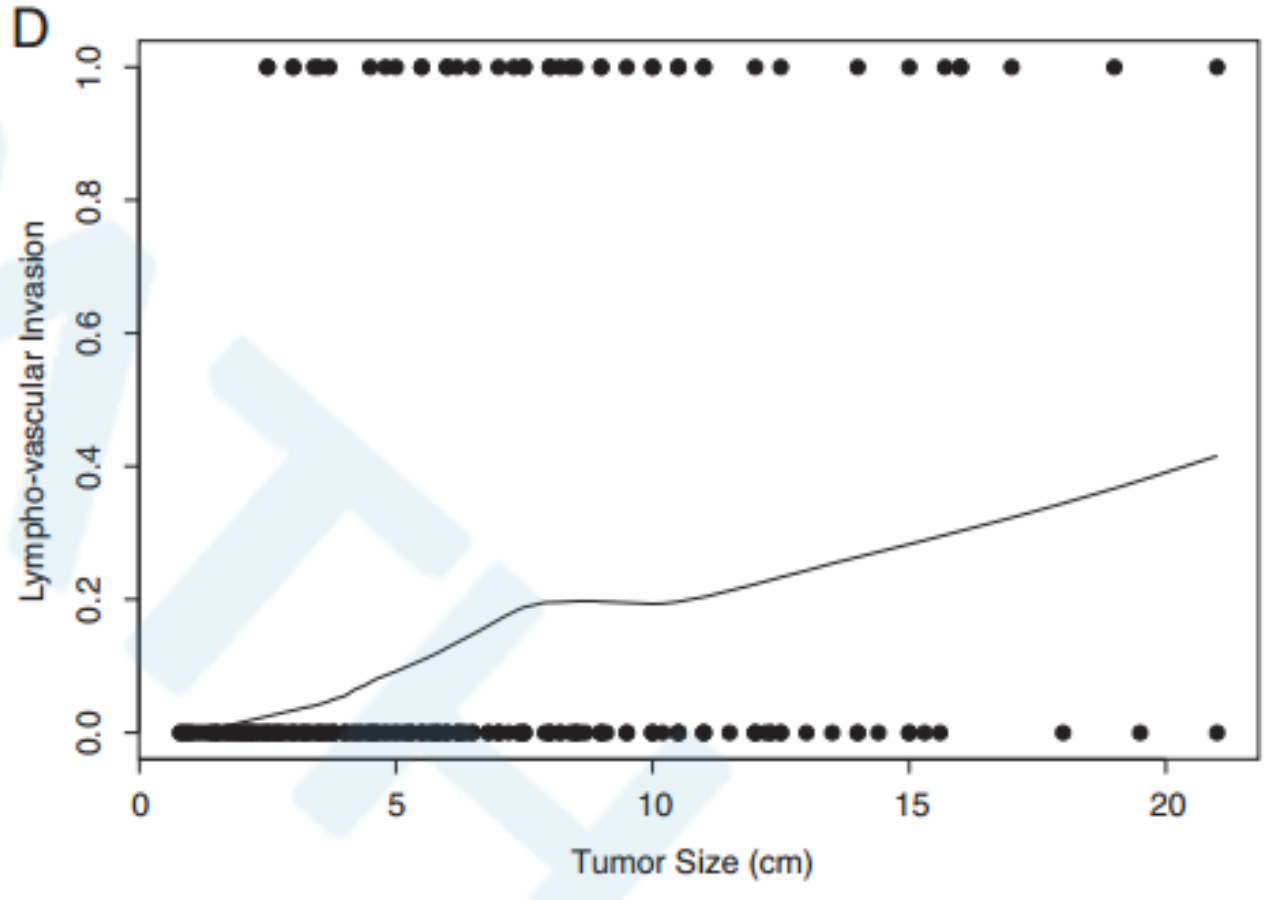




肿瘤的大小与肿瘤分级、高核级出现频率高度相关。

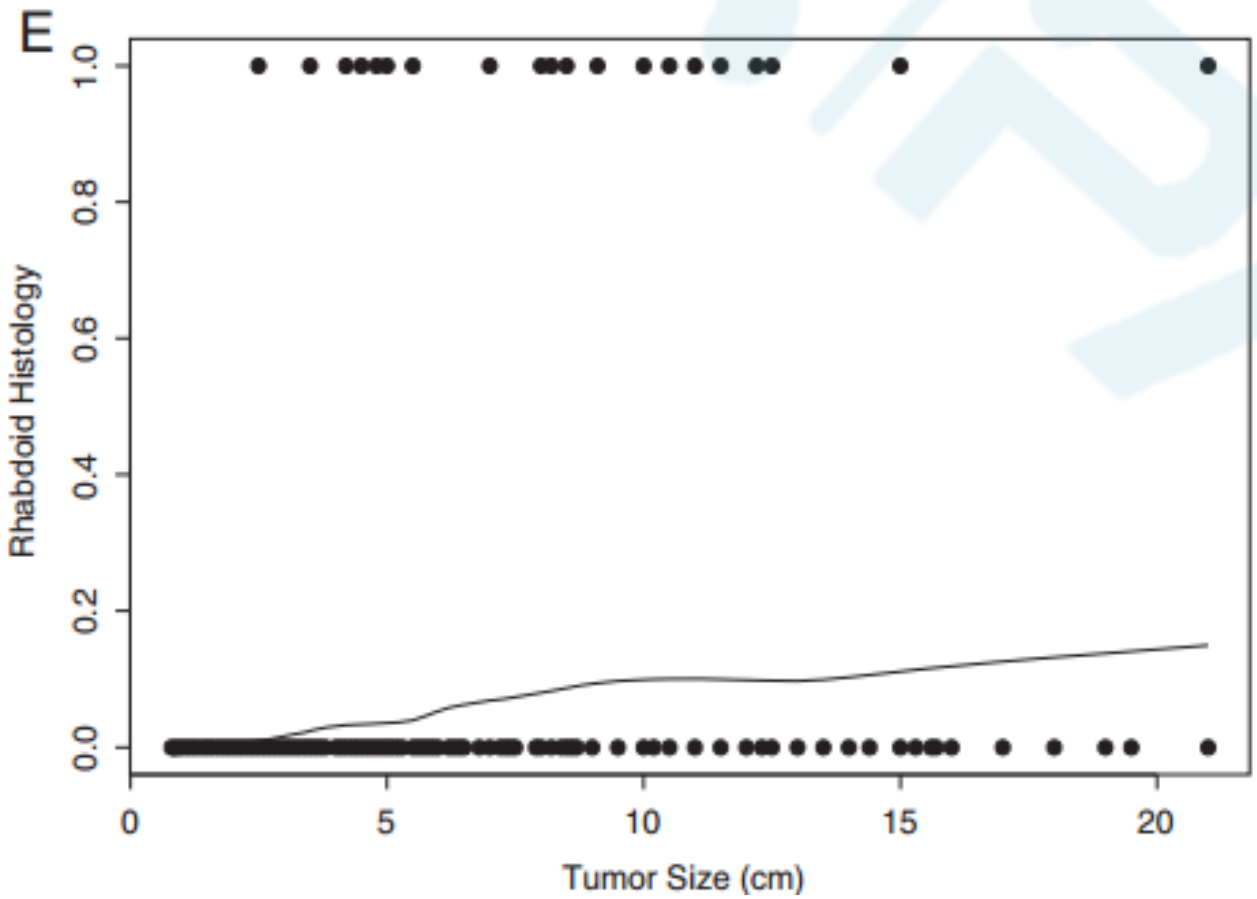
肿瘤大小与不良组织病理学特征的相关性

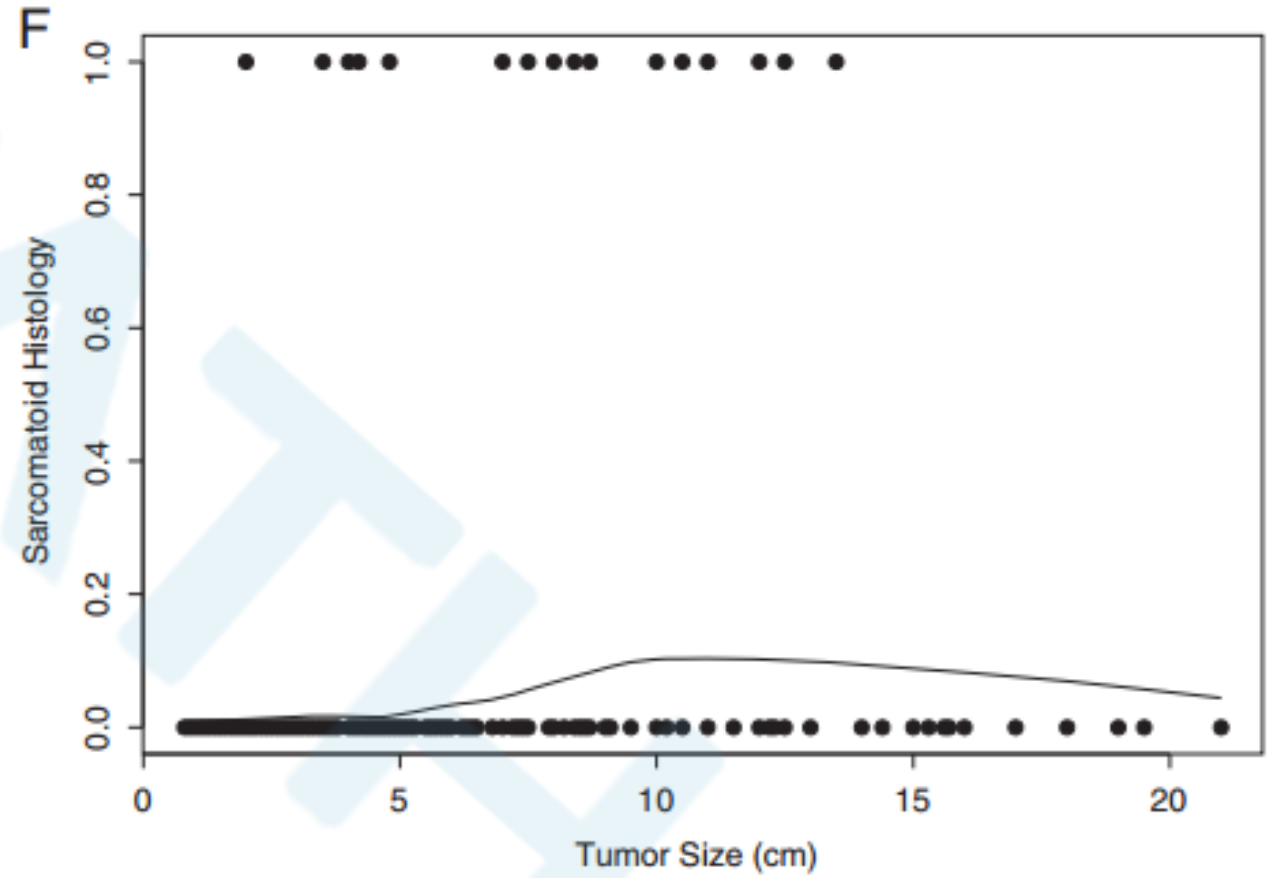




肿瘤的大小与坏死比率、LVI高度相关。

肿瘤大小与不良组织病理学特征的相关性





肿瘤的大小与横纹肌样和肉瘤样比率高度相关。

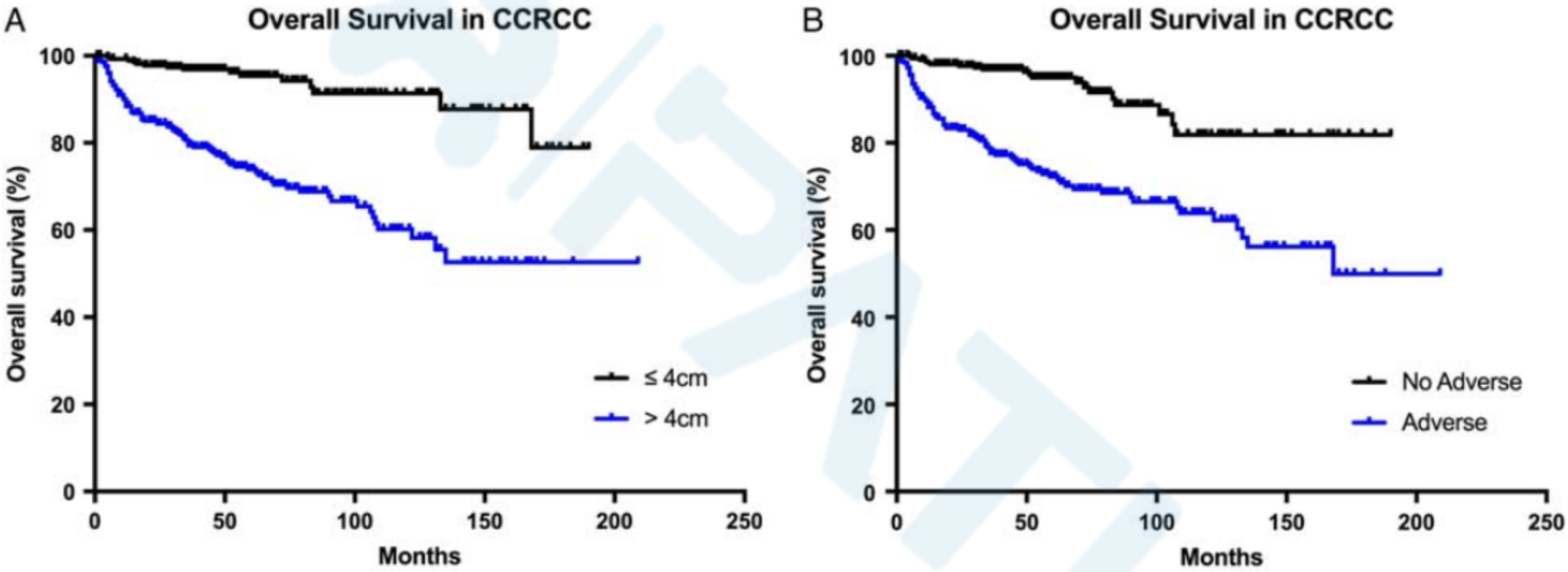
肿瘤大小（再细分）与不良组织学特征的相关性

TABLE 3. Frequency of Adverse Tumor Characteristics With Different Size Range

	n (%)				
	≤1 cm (N = 6)	>1 to ≤2 cm (N = 71)	>2 to ≤3 cm (N = 115)	>3 to ≤4 cm (N = 98)	>4 cm (N = 341)
High grade	1 (16.7)	6 (8.5)	14 (12.2)	23 (23.5)	153 (44.9)
Necrosis	0	14 (19.7)	22 (19.1)	25 (25.5)	157 (46.0)
LVI	0	0	4 (3.5)	5 (5.1)	58 (17.0)
Rhabdoid	0	0	1 (0.9)	2 (2.0)	27 (7.9)
Sarcomatoid	0	1 (1.4)	0	2 (2.0)	21 (6.2)

将≤4cm的肿瘤再细分为四组，结果显示：肿瘤越大，这些不良病理学特征的发生频率越高。

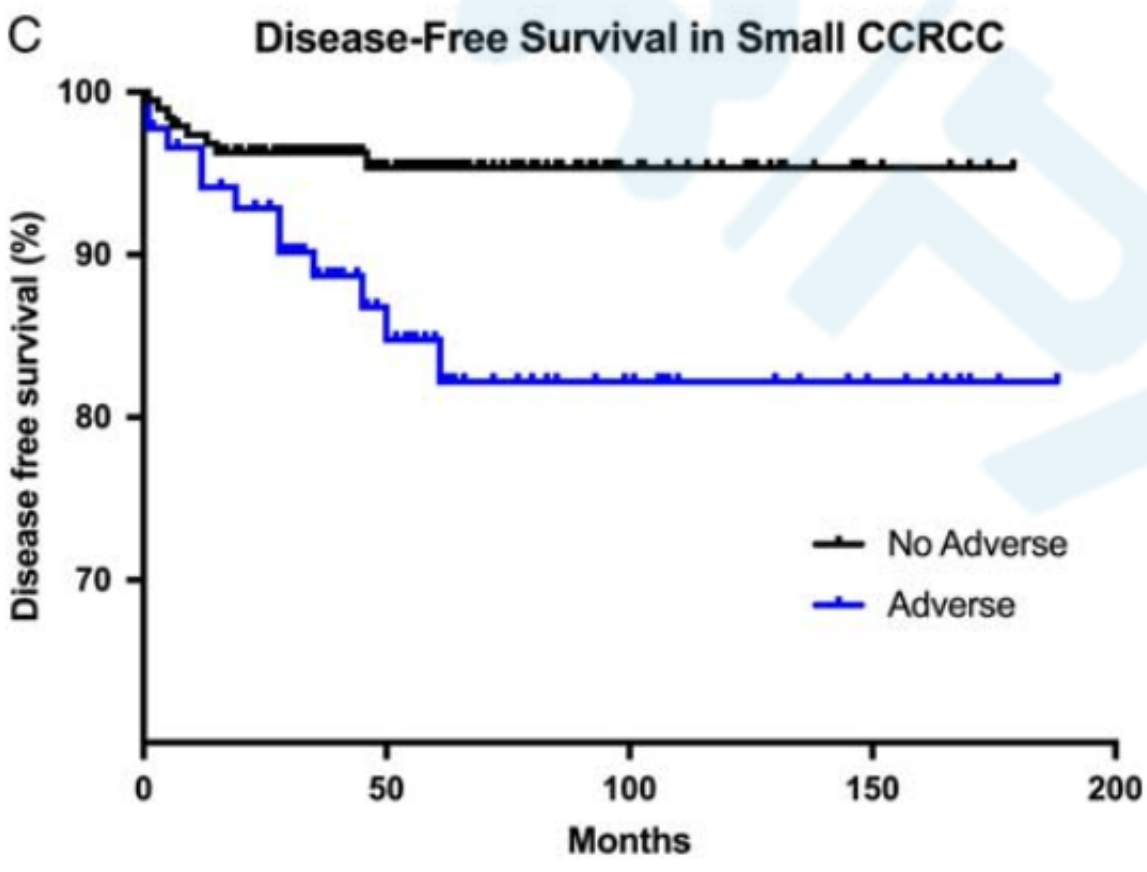
肿瘤大小、组织学特征与总生存的相关性

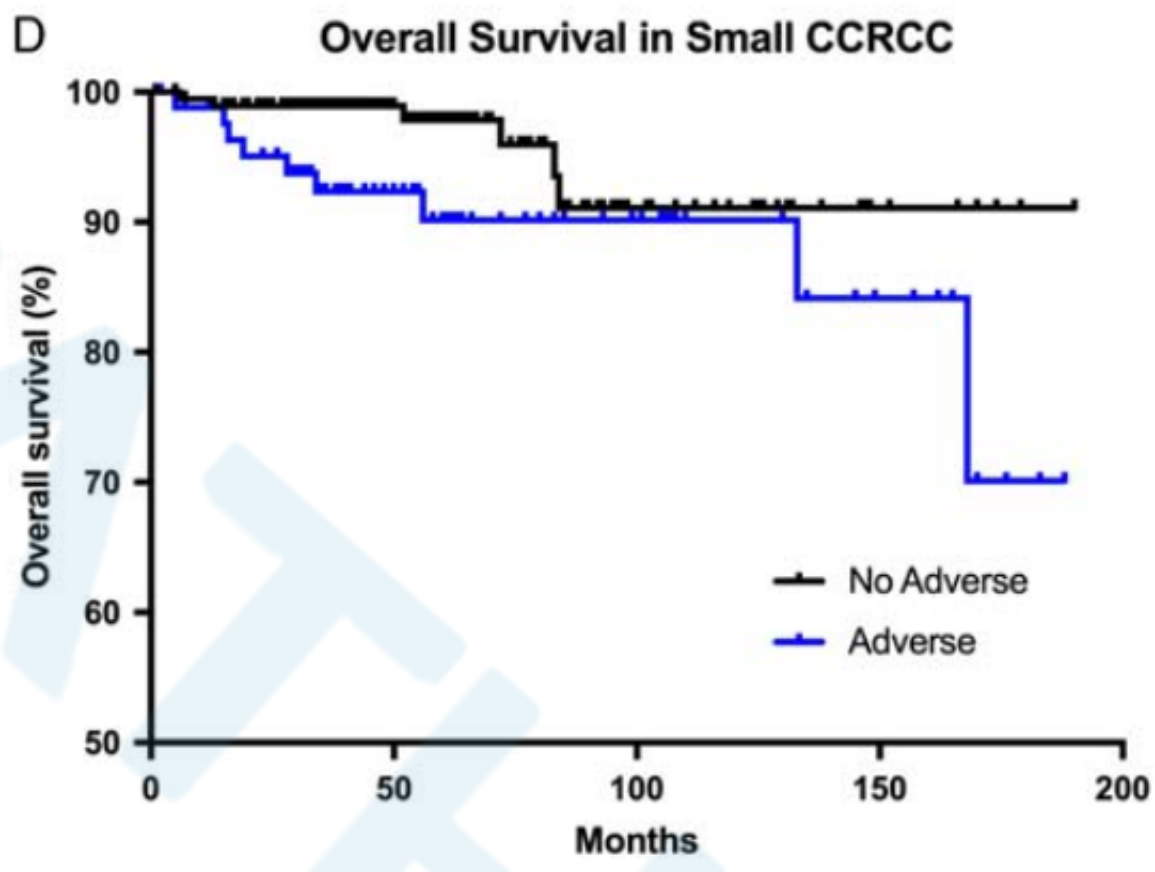


A. 肿瘤大于**4cm**，显著影响**CCRCC**患者生存率；

B. 不良组织学特征，显著影响**CCRCC**患者生存率；

不良组织特征与无复发生存、总生存的相关性





C. 不良组织学特征， 显著影响小**CCRCC**患者的无复发生存；

D. 有无不良组织学特征，小**CCRCC**患者总生存率无统计差异，但后期出现明显下降趋势；

讨论

- 既往动态监测会导致一部分具有不良组织学特征的患者肿瘤生长至超过4cm，提高了患者死亡风险。
- 活检虽然是一种有创检查，但通过组织学观察将为临床提供更多的肿瘤分级与治疗的参考依据，可能改善患者预后。因此，除了监测肿瘤大小和肿瘤生长速度外，最安全的动态监测方法是活检。
- **局限：**

  1. 回顾性研究，缺乏客观性。

  2.评估仅为切除的病例，对于进行动态监测的患者来说，可能并不代表真正结果。

  3. 该研究只关注CCRCC，没有包括其他的组织亚型。

  4. 没有相关肾功能、肿瘤部位或影像学特征的具体信息。

结论

- ≤4cm的CCRCCs不良组织特征与患者不良预后相关，因此通过粗针活检来识别这些特征可能会对临床风险评估和治疗提供有价值的信息，尤其针对那些动态监测的患者。

谢 谢！