

# Acquired Cystic Disease-associated Renal Cell Carcinoma (ACD-RCC)

## *A Multiinstitutional Study of 40 Cases With Clinical Follow-up*

*Christopher G. Przybycin, MD,\* Holly L. Harper, MD,† Jordan P. Reynolds, MD,\*  
Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD,\* Jane K. Nguyen, MD, PhD,‡ Angela Wu, MD,§  
Ankur R. Sangoi, MD,|| Peter S. Liu, MD,¶ Saleem Umar, MD,# Rohit Mehra, MD,§  
Xiaochun Zhang, MD, PhD,\* Roni M. Cox, MD,\* and Jesse K. McKenney, MD\**

汇报 卫美辰

指导 王 哲

2018.10.10

# INTRODUCTION

- 对于终末期肾病（end-stage renal disease, **ESRD**）患者来说，使用透析来辅助或替代肾功能是必要的，但这并非没有后果。潜在的缺点之一是发展为**获得性囊性肾病**（acquired cystic kidney disease, **ACKD**）
- **ACKD的定义：每肾 $\geq 3$ 囊肿或囊肿占肾实质的25%（排除多囊肾疾病）**
  - 注：2016版WHO肾脏肿瘤新分类解读[中华病理学杂志,2016,45(7):435-441.]中ACD的定义：指终末期肾患者肾内有4个以上的囊腔形成，诊断时应排除遗传性家族性多囊性肾病病史。
- 众所周知，肾细胞癌(RCC)的发病率在ESRD患者中增加，透析过程中患ACD的患者，RCC风险随着透析时间的延长而增加。与终末期肾病相关的许多RCC亚型已被描述（如CCRCC，PRCC），但产生于这种肾脏**最常见的RCC亚型**是**ACD相关RCC**，在2016版WHO分类中是一个独有的肾细胞癌类型。

# INTRODUCTION

- Tickoo等人发表了之前报道的最大的ACD-RCC系列病例，正式描述了这个亚型，其中包括66个终末期肾病(ESRD)患者，其中24个诊断为ACD-RCC。
- Tickoo等的研究将ACD-RCC的形态学特征描述为：肿瘤细胞具有丰富的颗粒状嗜酸性细胞质，细胞核大且核仁突出，结构模式多样，常可见草酸盐晶体，胞内和胞间可见僵硬的裂隙样腔隙形成筛状外观。
- 23例有临床随访资料：
  - 平均36.9个月；1例患者死于转移性疾病，2例患者在肾切除术时发现淋巴结转移，转移灶具有与原发性肿瘤相似的形态学特征

# INTRODUCTION

- 在本研究中，我们收集了多机构ACD-RCC，以扩展现有的临床数据，验证先前描述的临床和组织学特征，提供进一步的免疫表型评估，并描述肿瘤蔓延模式。

# MATERIALS AND METHODS

- 1990-2015年多机构的肾脏标本（40例）
  - 由于“获得性囊性肾病相关的肾细胞癌（Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma, ACD-RCC）”是在2006年提出的，所以在此之前的病例检索词为“获得性囊性肾病（acquired cystic disease）”，并检查所有切片是否符合目前ACD-RCC 的诊断标准。
- 临床病史及随访资料（从电子病历中获得）包括
  - 促进肾脏透析需求的基础性肾病
  - 接受的透析类型(血液透析，腹膜透析，或两者均有)
  - 开始透析到发现肿瘤的时间间隔
  - 不良事件发生率(复发，转移，或死于疾病)
  - 随访最后的生命状态

# MATERIALS AND METHODS

- 形态学参数：

- 细胞浆特征(嗜酸性，透明，胞质内含铁血黄素)
- 结构模式(囊状、管状、实性和乳头状结构)
- 典型的筛状胞浆内空泡占肿瘤的百分比
- ISUP分级
- 显微坏死
- 草酸盐晶体(包括肿瘤实质内和肿瘤外的组织，经光学显微镜及偏振光检查)
- 继发现象(瘤内组织细胞、出血、砂砾体)
- 肿瘤在囊性空间内生长
- ACD背景和是否存在其他肾脏肿瘤的亚型

# MATERIALS AND METHODS

- 由于伴有非典型ACD- RCC特征的囊腔（如筛状结构）常可见于ACD肾病患者，并且ACD-RCC部分区域可以有囊性结构，因此在本研究中要求病灶至少有局灶实性或密集排列的管状或乳头状成分，才被认为是ACD-RCC，而不能仅仅有非典型的囊腔
- 免疫组化（24例）： PAX8, CK7, AMACR, CD117, fumarate hydratase（FH，延胡索酸水合酶），Vimentin

# RESULTS

- 共40例，32例男性，8例女性
- 中位年龄 52岁 (24 -79 y)
- 所有病人均有ESRD
- 36例(90%) 有透析史
  - 从透析开始到诊断ACD-RCC的平均间隔为80个月（中位时间66个月；范围：5到252个月）
  - 26例（72%）血液透析
  - 4例（11%）腹膜透析
  - 6例（17%）血液透析和腹膜透析

# RESULTS

- 导致需要透析的**基础性肾脏疾病**通常是多方面的
  - 18例患者(45%)有多种肾脏损伤原因，3例(7.5%)患者基础肾病具体情况不明
  - 高血压（28例，70%），糖尿病（11例，28%），丙肝（3例，7.5%，1例伴有丙肝相关性膜增生性肾小球肾炎，在其他病例中未指明），未明确类型的肾小球肾炎（3例，7.5%），常染色体显性遗传性多囊肾病（3例，7.5%），不明原因局灶性节段性肾小球硬化（2例，5%），既往非甾体抗炎药所致的肾损害（1例，2.5%），HIV肾病（1例，2.5%），系统性红斑狼疮相关肾病（1例，2.5%）
- 1例患者透析史不明确，肾脏显示终末期肾病改变，但是未见ACD。然而此例只能提供1张切片，故不能排除其残余的肾脏有囊性病变。

# RESULTS

## 40例ACD-RCC的临床特点

- 29例（73%）单发ACD-RCC
  - 8例单侧多发ACD-RCCs
  - 3例双侧多发ACD-RCCs
  - 22例(55%) 并发其他类型肾肿瘤（non-ACD-RCC）
    - 20例发生在同侧,2例对侧
    - 乳头状肾细胞癌(14例), 乳头状腺瘤(7例), 透明细胞乳头状肾细胞癌(5例), 透明细胞癌(1例), 肾细胞癌, 无法分类（1例）
- 37例单侧
- 左侧 19例（51%）  
右侧 17例（46%）  
移植肾 1例（3%）

# RESULTS

- ACD-RCC平均大小2.7 cm (median, 2.4 cm; range, 0.2 to 8.0 cm)
- ISUP 分级
  - 36例 (93%) 3级; 1例 (2.5%) 2级; 2例 (5%) 4级 (1例有横纹肌样特点, 1例有横纹肌样和肉瘤样特点)
- 分期
  - 27例pT1a (67.5%), 3例pT1b (7.5%), 2例pT2a (5%), 8例pT3a (20%)

# RESULTS

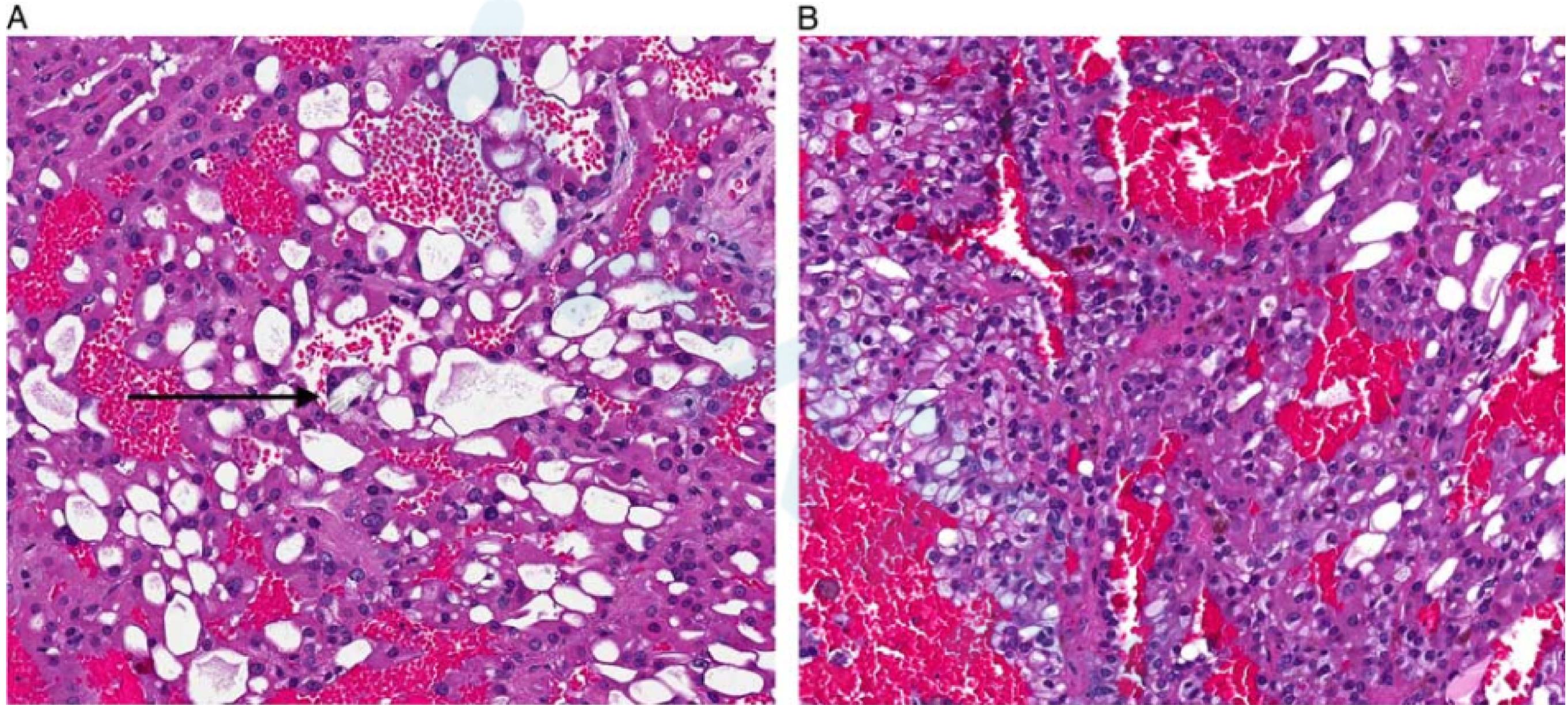
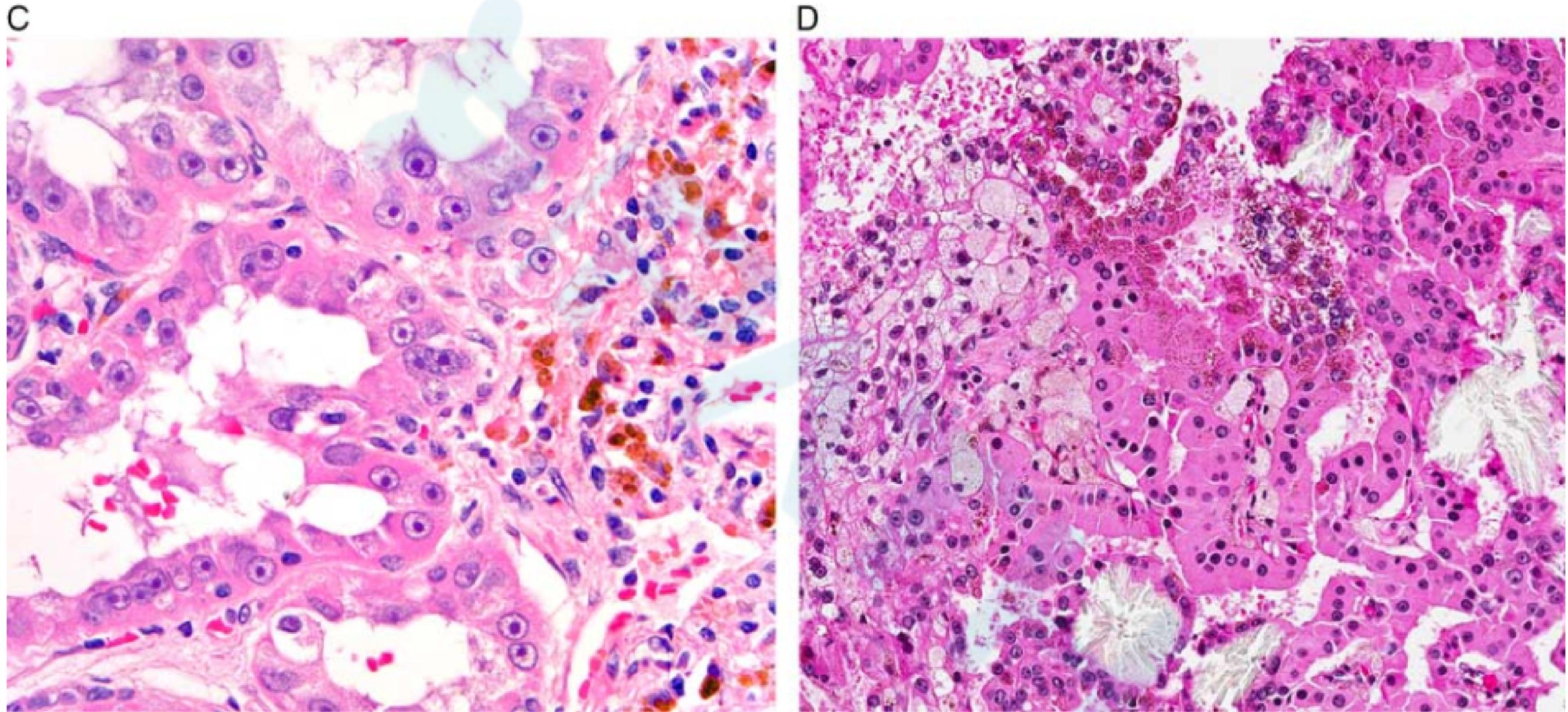


FIGURE 1. Morphologic spectrum of ACD-RCC:

A. 典型的ACD-RCC：细胞内空泡+细胞外空泡+胞浆形成的桥：筛状结构。胞浆丰富嗜酸性，细胞核大，核仁显著（ISUP 3级）箭头显示草酸盐晶体

B. ACD-RCC常见胞浆空晕（左侧）

# RESULTS



C. 少数情况核特点类似延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌（ FH-deficient RCC ）：大而显著的嗜酸性核仁，伴核仁周围空晕

C, D. 常见慢性出血的继发改变：含铁血黄素沉积及泡沫样组织细胞

# RESULTS

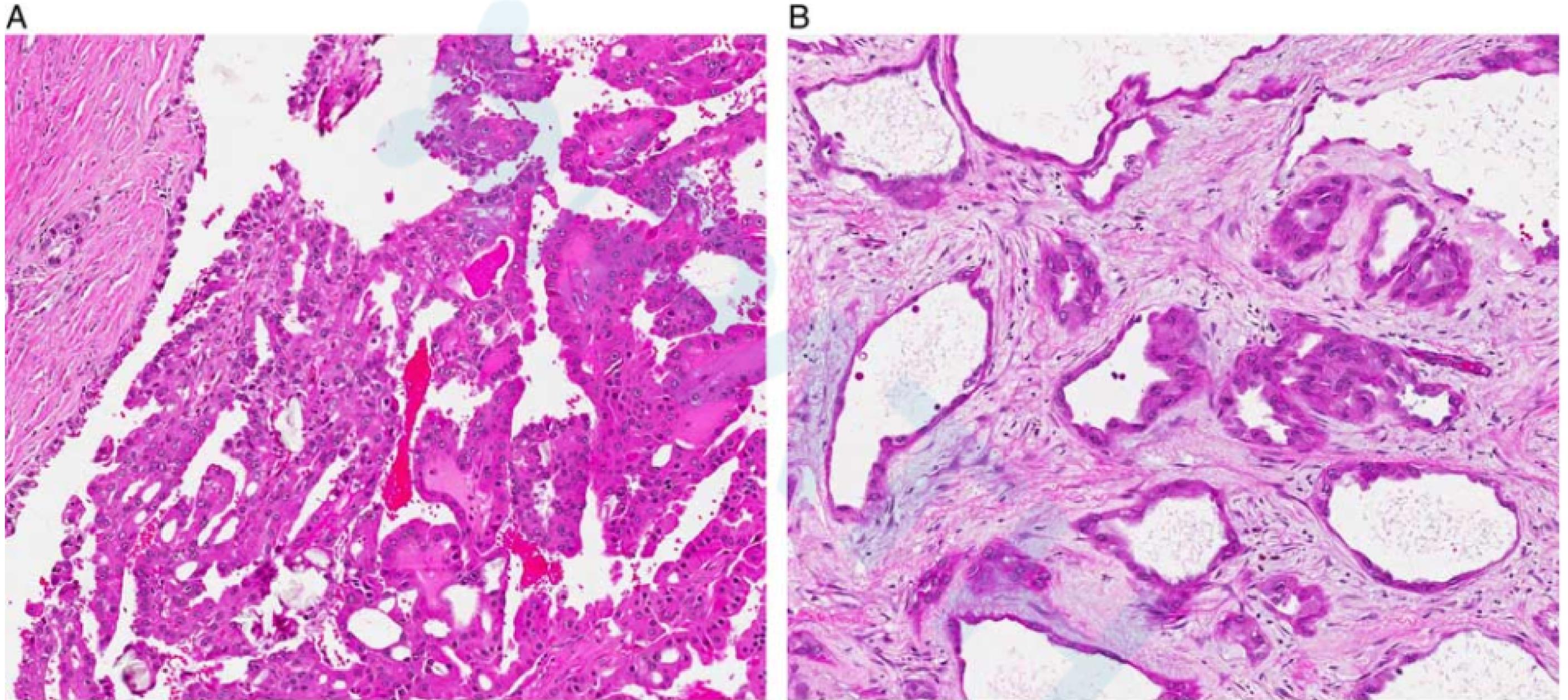


FIGURE 2. Architectural patterns varied considerably in ACD-RCC

A. 乳头状生长模式，在囊内生长的乳头状结构，囊壁被覆肿瘤细胞，可见草酸盐结晶和筛状空泡。

B. 管状生长模式，类似管状囊性RCC.

# RESULTS

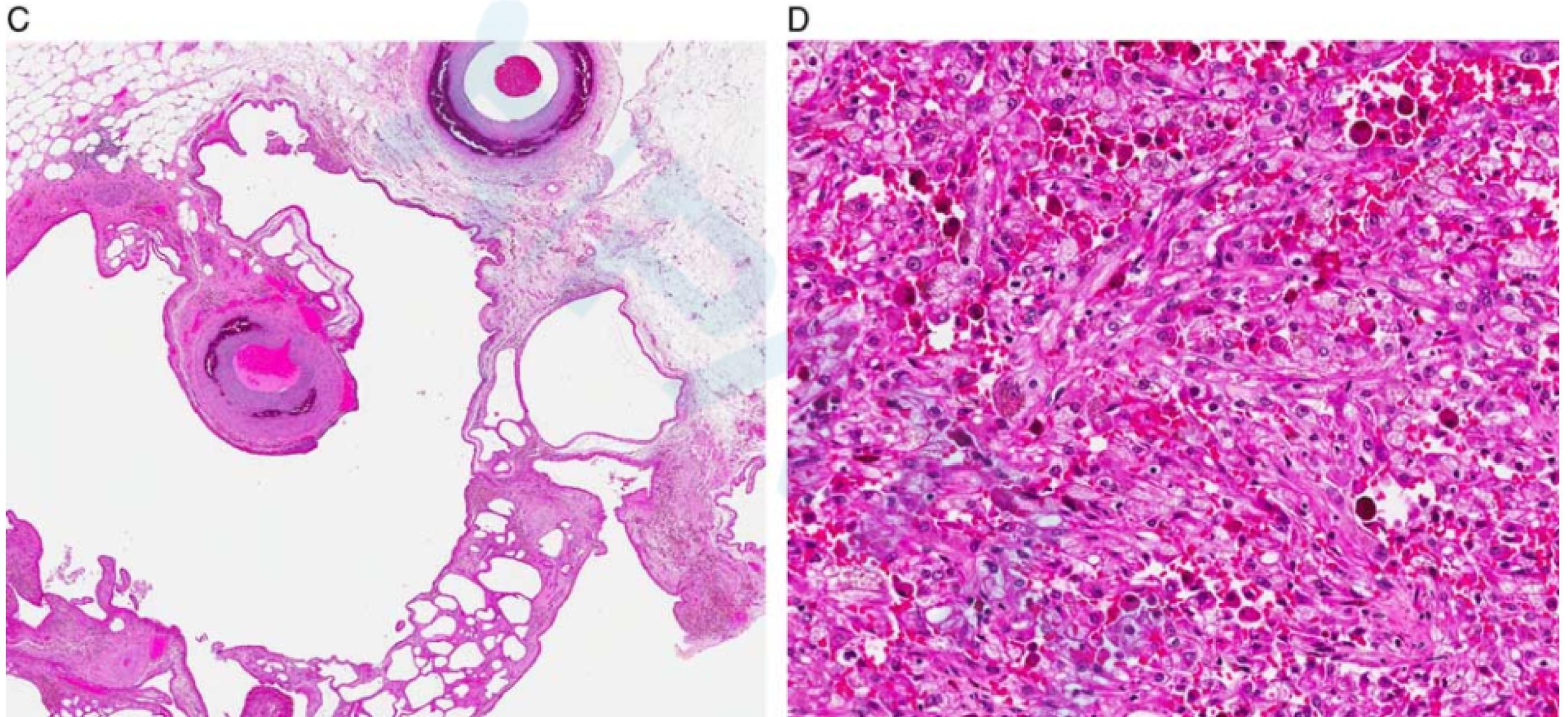


FIGURE 2. Architectural patterns varied considerably in ACD-RCC

C. 囊性生长模式（扩张的上皮性囊肿直接延伸至肾窦/肾周脂肪，缺乏介于之间的肾实质）

D. 实性生长模式，类似被挤压的腺泡，片状生长

# RESULTS

- 非典型性囊肿（ Atypical cysts ）：
  - 位于肾皮质，空间上与ACD-RCC分离，至少局灶有乳头状或复层生长的非典型上皮细胞，有与肿瘤主体类似的筛状胞浆空泡和/或核不典型
  - 多数病例可见（N = 31， 78%）
  - 30例同侧
  - 1例同侧及对侧

# RESULTS

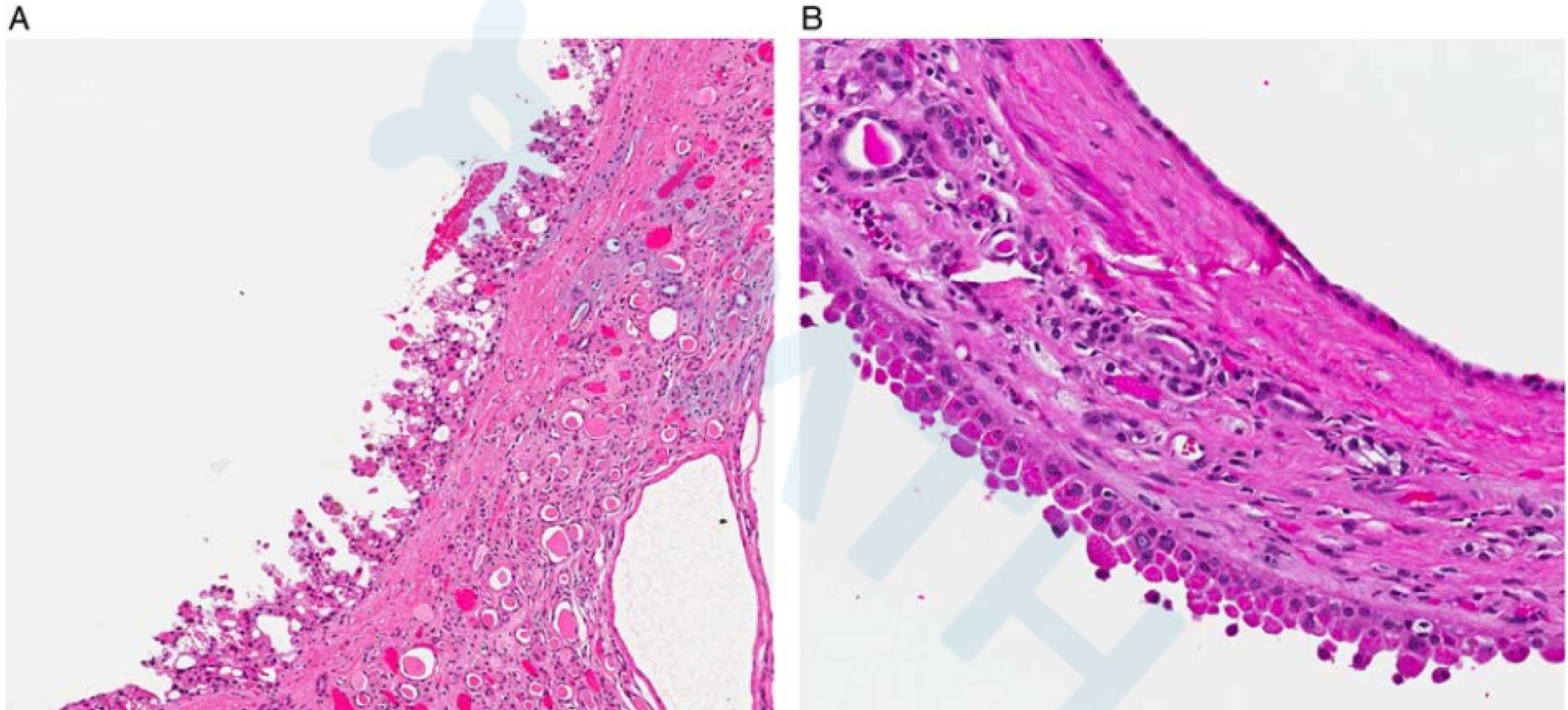


FIGURE 3. 非典型性囊腔与ACD-RCC相关:

A, 小的乳头簇, 被覆复层细胞, 有筛状胞浆空泡

B, 类似同侧ACD-RCC的高级别核, 与一个没有不典型的囊(上)相毗邻

# RESULTS

**TABLE 1.** Characteristics of ACD-Associated RCC

Tumor Characteristics	No. Cases	% of Total (n = 40)
Cytoplasmic characteristics		
Sieve-like vacuoles	40	100
Eosinophilic	40	100
Cytoplasmic clearing	28	70
Hemosiderin	34	85
Nuclear features		
HLRCC-like nuclei	4	10
Architectural features		
No. architectural patterns*		
1 pattern (tubular)	1	2.5
2 patterns	12	30
3 patterns	18	45
4 patterns	9	22.5
Intracystic growth	35	88
Cysts involving fat	20	50
Presence of oxalate crystals		
Intratumoral	34	85
Peritumoral	33	83
Tumor features		
Necrosis	2	5
Rhabdoid	2	5
Sarcomatoid	1	2.5
Additional features		
Organizing hemorrhage	32	80
Intratumoral histiocytes	20	50
Psammoma bodies	21	53
Atypical cysts	31	78

## ◆ ACD-RCC形态学特点

- 嗜酸性颗粒状胞浆是普遍特点（100%）
- 筛状空泡在所有病例都存在（占病灶1%-100%，平均比例 43%；中位数30%）

20例(50%)发现扩张的上皮囊肿延伸至肾窦脂肪或肾周脂肪，中间包膜或肾实质极少或缺失；其中5个病例(25%)，浸润性囊肿为肿瘤本身的一部分(图2C)；在其余15例(75%)中，这些囊肿是肾脏获得性囊性改变的一部分，与肿瘤无直接关系。

\*Architectural patterns include cystic, tubular, solid, and papillary.  
HLRCC indicates hereditary leiomyomatosis-renal cell carcinoma.

# RESULTS

## 24例（60%）免疫组化

- PAX8 19/24 (79%) 阳性
  - 10例（42%）强而弥漫（3+）
  - 3例（12.5%）局灶弱阳（1+）
- CK7
  - 12例（50%）完全缺失或局灶表达
  - 8例（33%）斑驳状、
  - 4例（17%）弥漫表达
- AMACR 24例（100%）阳性
  - 22例弥漫强阳（3+）
  - 2例中等阳性（2+）
- CD117 24例（100%）阴性
- Vimentin在所有肿瘤都表达，主要局限在间质内，偶尔上皮膜阳性
- FH在所有24例都阳性（100%），包括细胞核形态类似延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的4例

# RESULTS

- 36例（90%）有临床随访资料（平均27 mo, 中位 19 mo, 范围1 -126 mo)
  - 32例（89%）无不良事件发生
    - 24例 (67%)无病生存
    - 4例（11%）由于其他原因死亡
    - 4例（11%）死亡原因未知
  - 4例发生不良事件

# RESULTS

**TABLE 2.** Characteristics of ACD-RCC With Adverse Events 4例转移或复发的病例

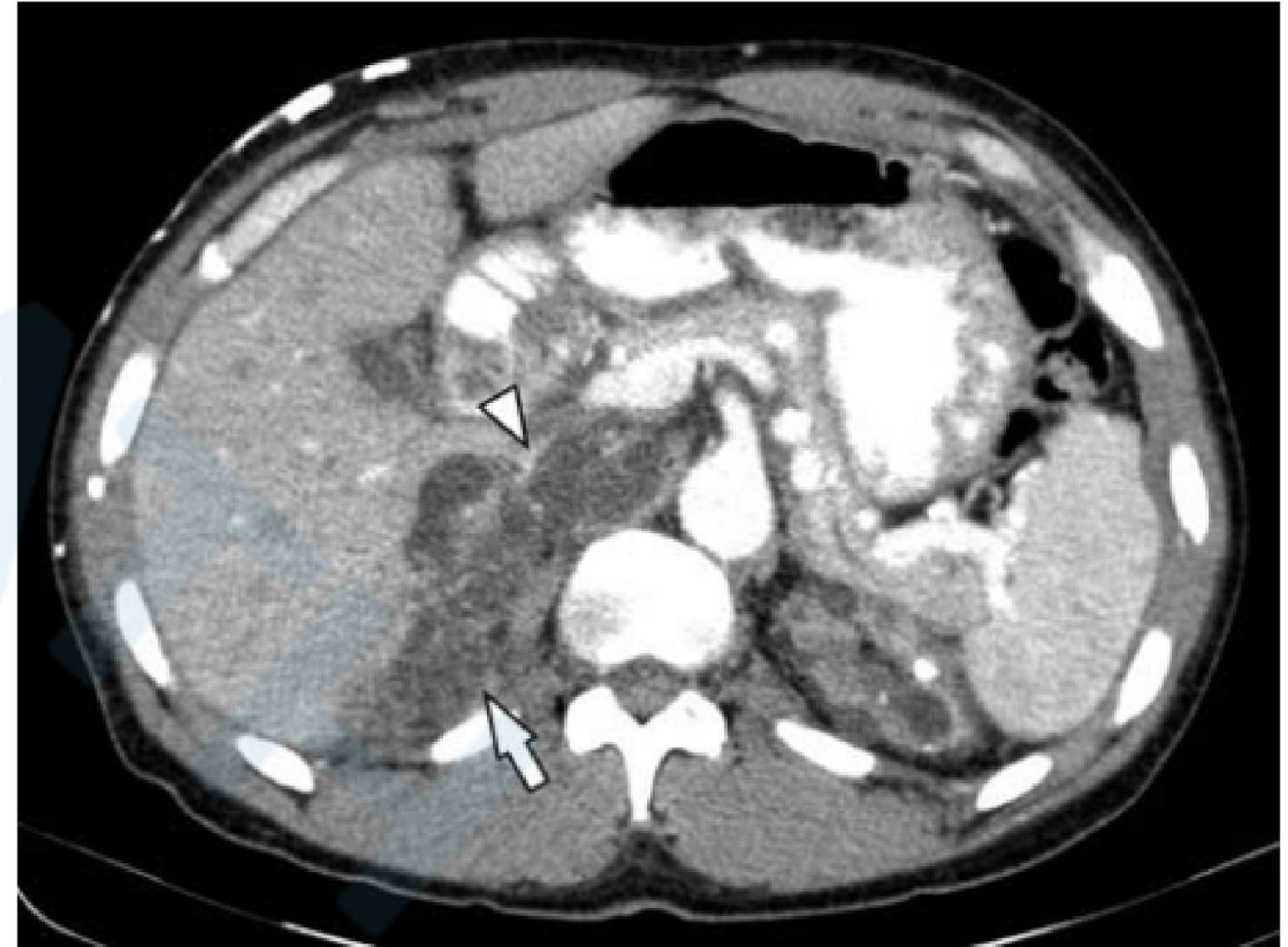
Case	Largest Tumor Size (cm)	pT Stage	ISUP Grade	No. ACD-RCC	Necrosis	Rhabdoid	Sarcomatoid	Type of Dialysis	Time Between Dialysis and Nephrectomy (mo)	Metastasis	Met Site	Status	Follow-up (mo)
1	4	T1a	3	1	No	No	No	HD	168	No (recurrence)	Renal fossa	AWD	58
2	1.2	T3a	3	1	No	No	No	HD and PD	180	No (recurrence)	Renal fossa	AWD	41
3	3	T3a	3	1	No	No	No	HD	180	Yes	RPLN	AWD	10
4	8	T3a, T2a	4	2 (bilateral)	Yes	Yes	Yes	HD	156	Yes	Lung, liver, lymph nodes, bone	DOD	4
									Mean 172mo				

AWD indicates alive with disease; DOD, dead of disease; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RPLN, retroperitoneal lymph nodes.

2例复发，2例转移，其中1例转移至腹膜后淋巴结，1例多个脏器转移，并死于疾病  
透析开始至肾脏切除平均时间172月，比没有不良事件发生的病例（65月）长

# RESULTS

- 1个复发的病例完全由囊性结构构成，影像学显示囊性肿物，类似淋巴瘤。但组织学形态类似ACD-RCC，且PAX8阳性
- FIGURE 4. ACD-RCC腹膜后囊性复发: 增强CT显示右侧腹膜后腔多囊性病变，肿瘤对下腔静脉造成影响，导致管腔消失（箭头）



# RESULTS

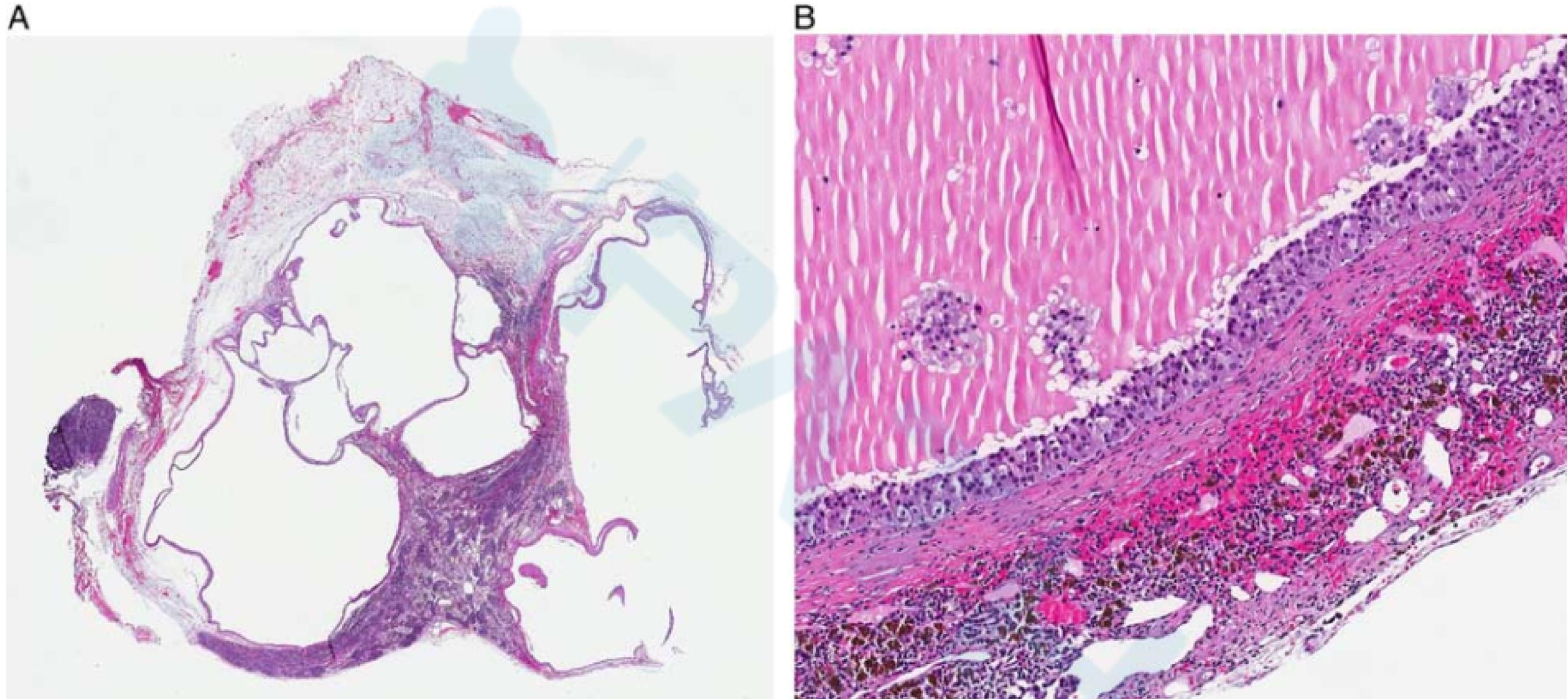


FIGURE 5. 淋巴结转移的病例

A、腹膜后淋巴结，完全呈多房囊性改变（类似原发灶或非典型囊肿），PAX8阳性。

B、囊肿内壁被覆复层非典型嗜酸性细胞，偶见乳头状簇。

# DISCUSSION

- ESRD (有或无ACD)患者发生RCC的风险约为4.2%-9%，远远超过普通人(4例每10万)
- 据报道，发生RCC的风险随着透析时间延长而增高
- 早期关于ESRD和ACD背景下肾脏肿瘤的研究，报道时使用当时的肾脏肿瘤亚型（如乳头状腺瘤、乳头状RCCs、透明细胞RCCs和“颗粒状”RCCs），2002年，Cheuk等人描述了ACKD背景下发生的独特的皮质肿瘤，既存在于非典型囊肿中，也存在于RCC中，由多角形细胞组成，具有丰富的颗粒状嗜酸性细胞质和明显的胞浆空泡，形成筛状形态。

# DISCUSSION

- 在2003年发表的关于2个ACD患者继发RCCs的后续报告中描述了肿瘤具有丰富的嗜酸性细胞质，以不同的结构模式排列（乳头状，囊状，管状）和存在草酸盐晶体
- 最终在2006年， Tickoo等人正式描述这个肿瘤为一个独特的实体（ACD相关RCC），并发现是产生于ESRD肾脏最常见的RCC亚型
- 重新回顾之前在ESRD诊断出的RCC病例后， Nouh等人证实大部分ACD-RCC之前被诊断为乳头状，颗粒状，嗜酸细胞性，或透明细胞肾细胞癌。
- ACD-RCC作为一种独特的RCC亚型被纳入2013年ISUP温哥华肾肿瘤分类
- 最近纳入2016年泌尿和男性生殖道肿瘤WHO分类系统

# DISCUSSION

- 本篇报道汇集了多个机构的病例，是迄今为止报道的最大的ACD-RCC系列，描述了独特的脂肪组织浸润、复发和转移模式（以前从未提出）
- 本研究的形态学特点与之前的研究一致：
  - 丰富的嗜酸性胞浆、胞浆内筛状空泡、显著核仁
  - 结构异质性（乳头状、实性、囊性、管状）
  - 常见（但不是普遍的）瘤内草酸钙晶体
    - 是肾脏终末期阶段病变的一个相对常见的特征，对诊断既无必要也不充分，有时缺乏这种改变

# DISCUSSION

- 我们发现ACD-RCC有显著特点：肿瘤在囊内生长，囊壁被覆肿瘤细胞
- ACD-RCC常见的继发现象：组织出血、含铁血黄素、泡沫状组织细胞和砂砾体
- 本研究中ACD-RCC形态的变化与需要透析的基础肾脏疾病之间没有联系（病人有多种肾脏疾病，但肿瘤形态相同）
- 从透析开始到诊断肿瘤的时间(中位，66月；平均，80月)与Tickoo的发现相似(平均和中位数，96月)。

# DISCUSSION

- 因为FH缺陷RCC具有与ACD-RCC相同的一些特征(丰富嗜酸性细胞质、明显的结构异质性), 核特征重叠可能导致诊断混乱。
- 本研究中24例 (其中4例类似于FH缺陷RCCs ) FH免疫组化均阳性表达, 这表明ACD-RCC和FH缺陷RCC之间的形态学相似性是偶然的。

# DISCUSSION

- 20例(50%)可见内衬上皮的囊肿向肾窦或肾周脂肪浸润，或作为肿瘤本身的一部分，或作为获得性囊性变的一部分。据我们所知，这种模式之前没有报道
- 本研究也证实了ACD-RCC与独立的非典型皮质囊腔的密切联系
  - 这些囊的特征与主体肿瘤相似
  - 被认为是ACD-RCC的前体，也被描述与一般的ACKD有关。免疫组化特征与ACD-RCCs相似
  - 一些研究者已经发现，非典型囊肿可能包含与ACD-RCC相同的突变

# DISCUSSION

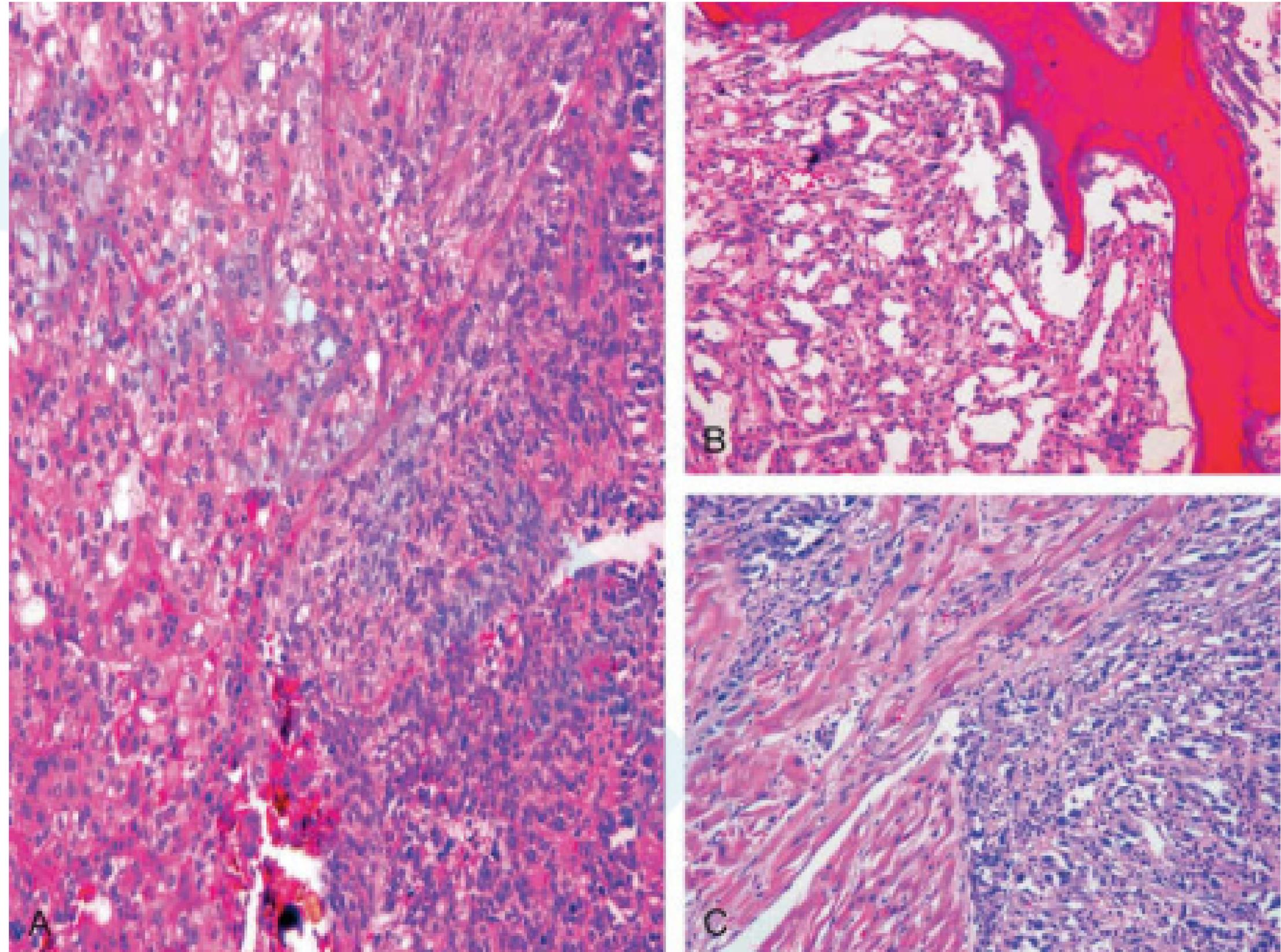
- 免疫组化与之前报道的一致
  - AMACR阳性表达、CK7的表达多变（多为阴性）
  - 与大多数肾皮质肿瘤类似，PAX8表达频繁(虽然不是100%)
  - CD117阴性，可能有助于鉴别某些具有嗜酸性细胞质的肾肿瘤(嗜酸性细胞瘤，嫌色细胞癌)

## DISCUSSION

- 本研究中随访证实ACD-RCC侵袭行为的风险相对较低；然而，在36个随访患者中，有4个发生不良事件，这与Tickoo等研究结果相当，他们发现34名患者中，2名淋巴结转移，另一名具有肉瘤样特征肿瘤的患者死于疾病。还有一例具有肉瘤样特征，但在29个月的随访后仍存活。

# DISCUSSION

- 我们发现之前未曾描述过的ACD-RCC淋巴结转移特点：
  - 转移灶类似不典型囊肿，完全为囊性，核异型，局灶筛状胞浆空泡，但无ACD-RCC的其他特点（乳头状、实性、管状），临床表现为盆腔囊性肿物
- 本研究中的多发转移病例未进行转移灶活检，但之前的报道中，肉瘤样特点在转移灶仍保留



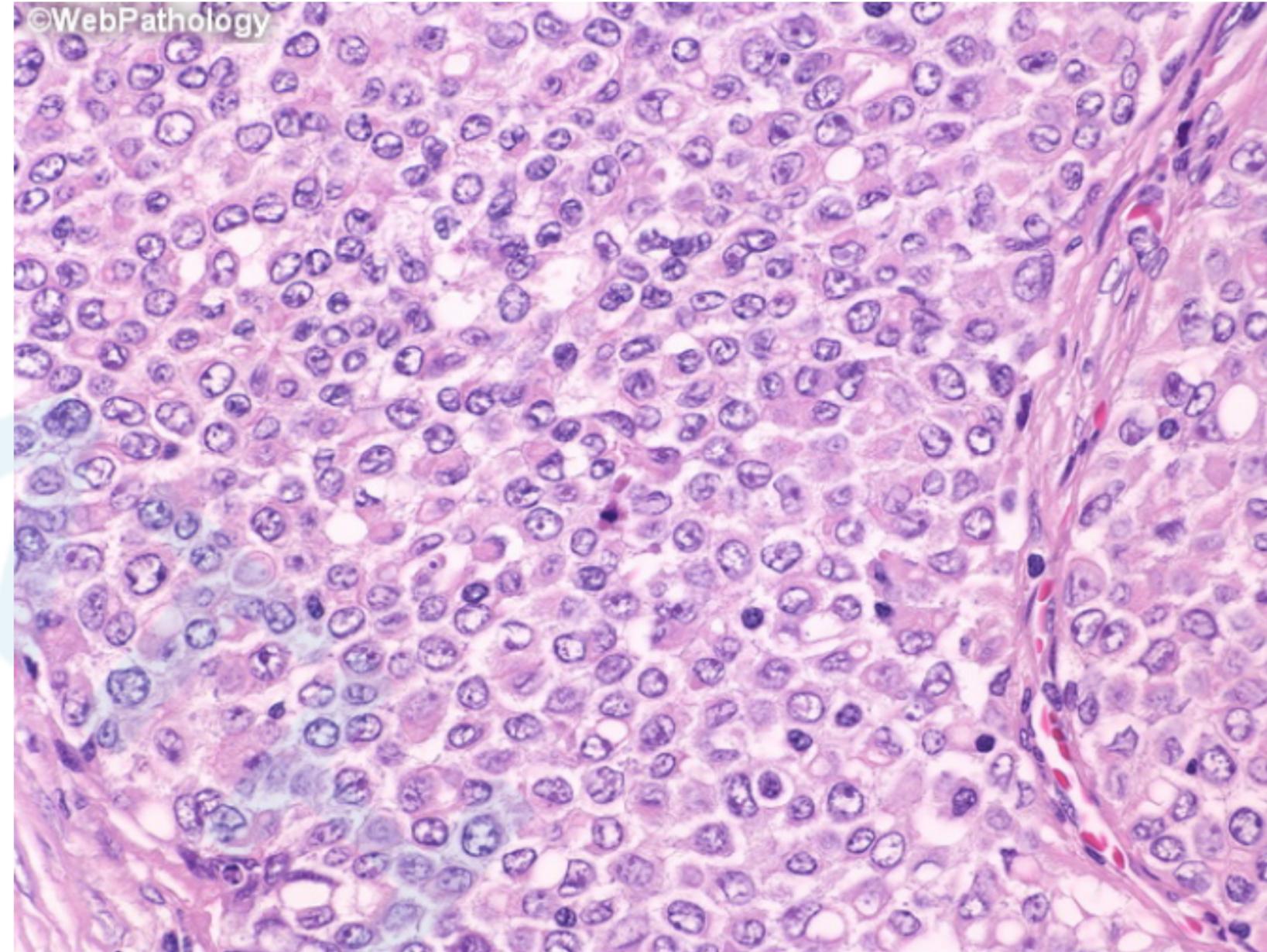
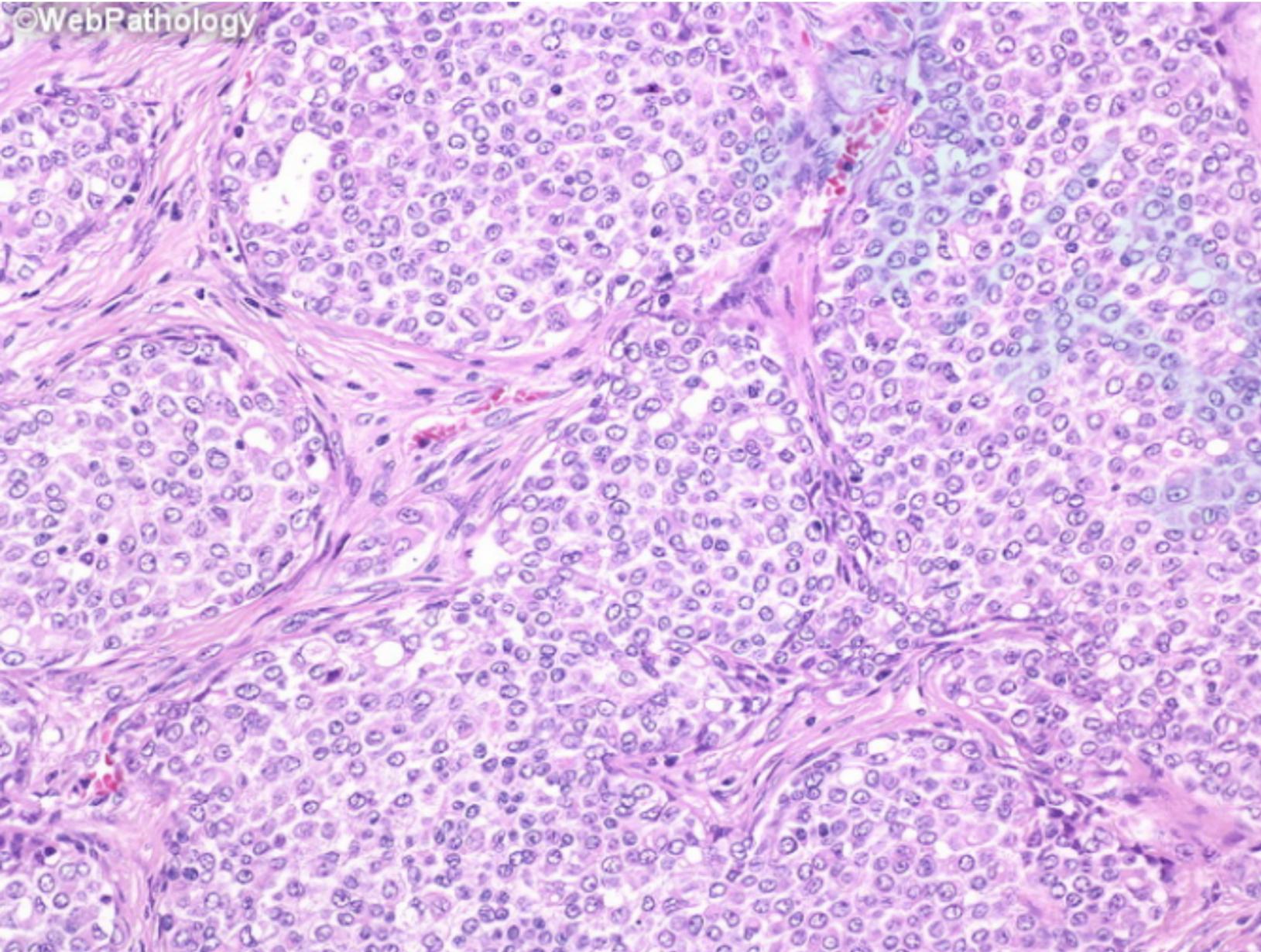
**FIGURE 7.** ACD-associated renal cell carcinoma with sarcomatoid features (A). This patient developed generalized metastases, including those to bones (B) and myocardium (C).

# DISCUSSION

- 本研究证明ACD-RCC有特殊的形态特点、排列模式多样
- 本研究和其他研究发现ACD-RCC的免疫组化并不特异，因此，周围肾脏状况和临床背景对形态学特征的解释有助于建立正确的诊断
- 本研究证实ACD-RCC有恶性潜能

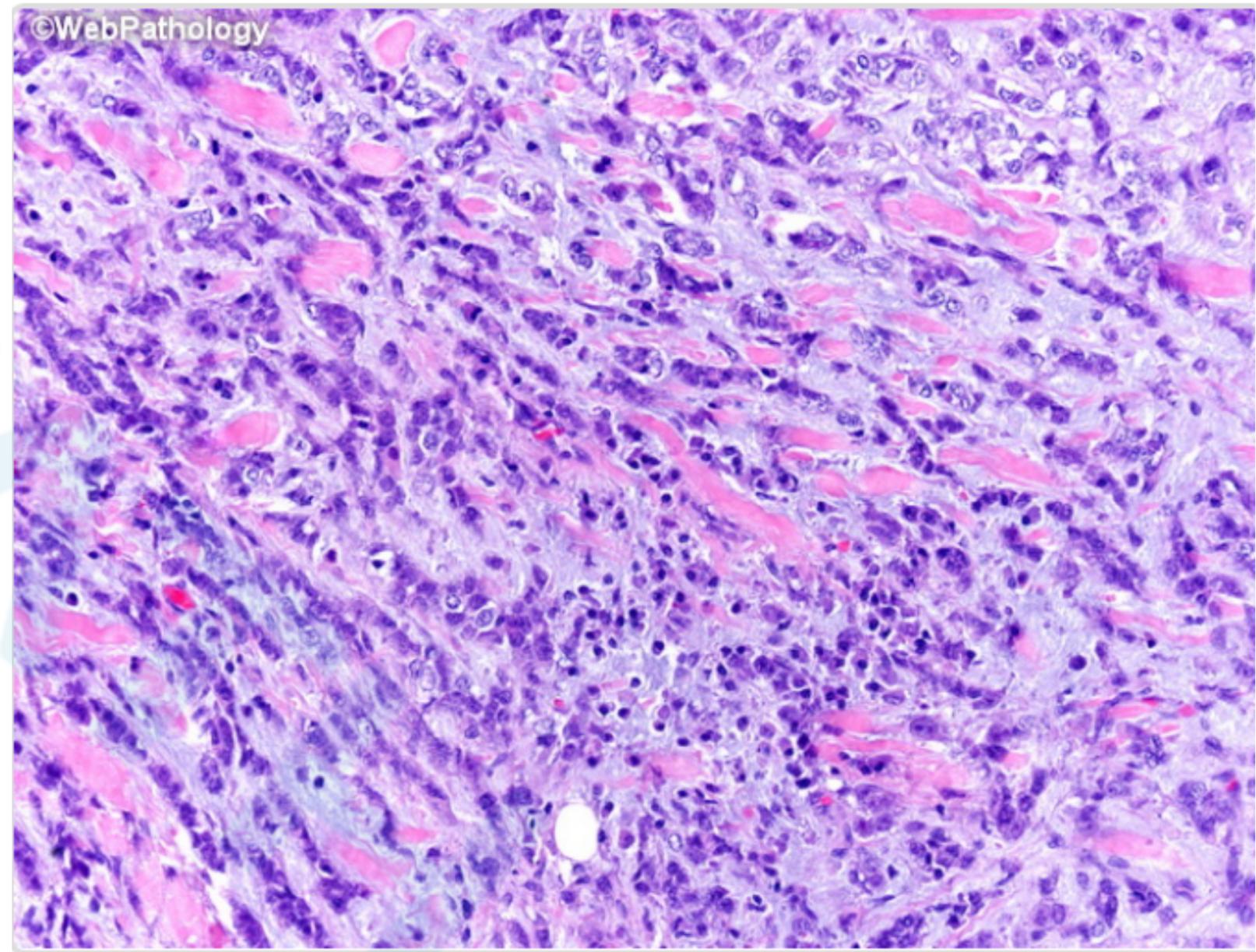
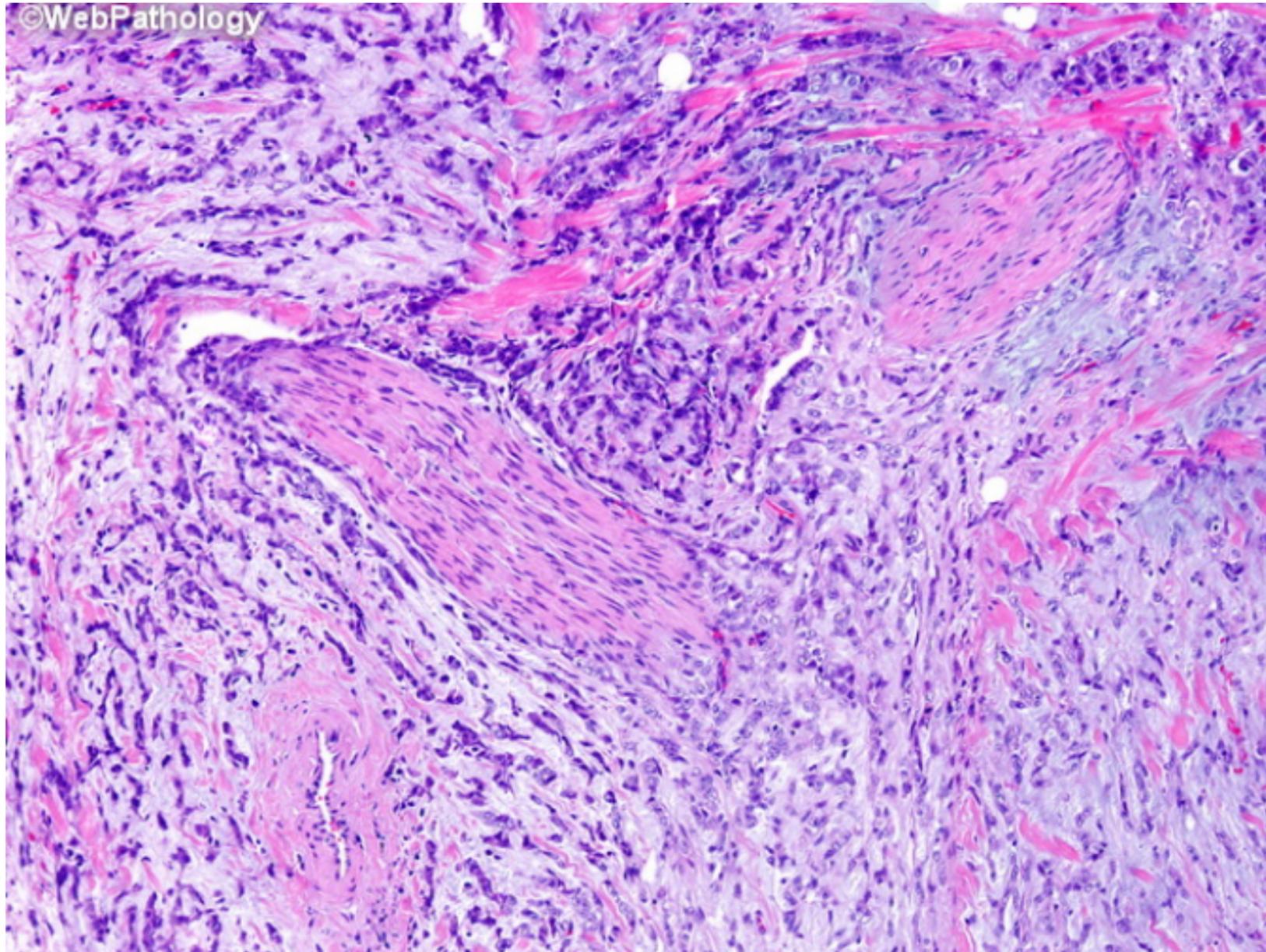
# 高级别肾细胞癌的一些形态模式

# 肾髓质癌（RMC）主要结构



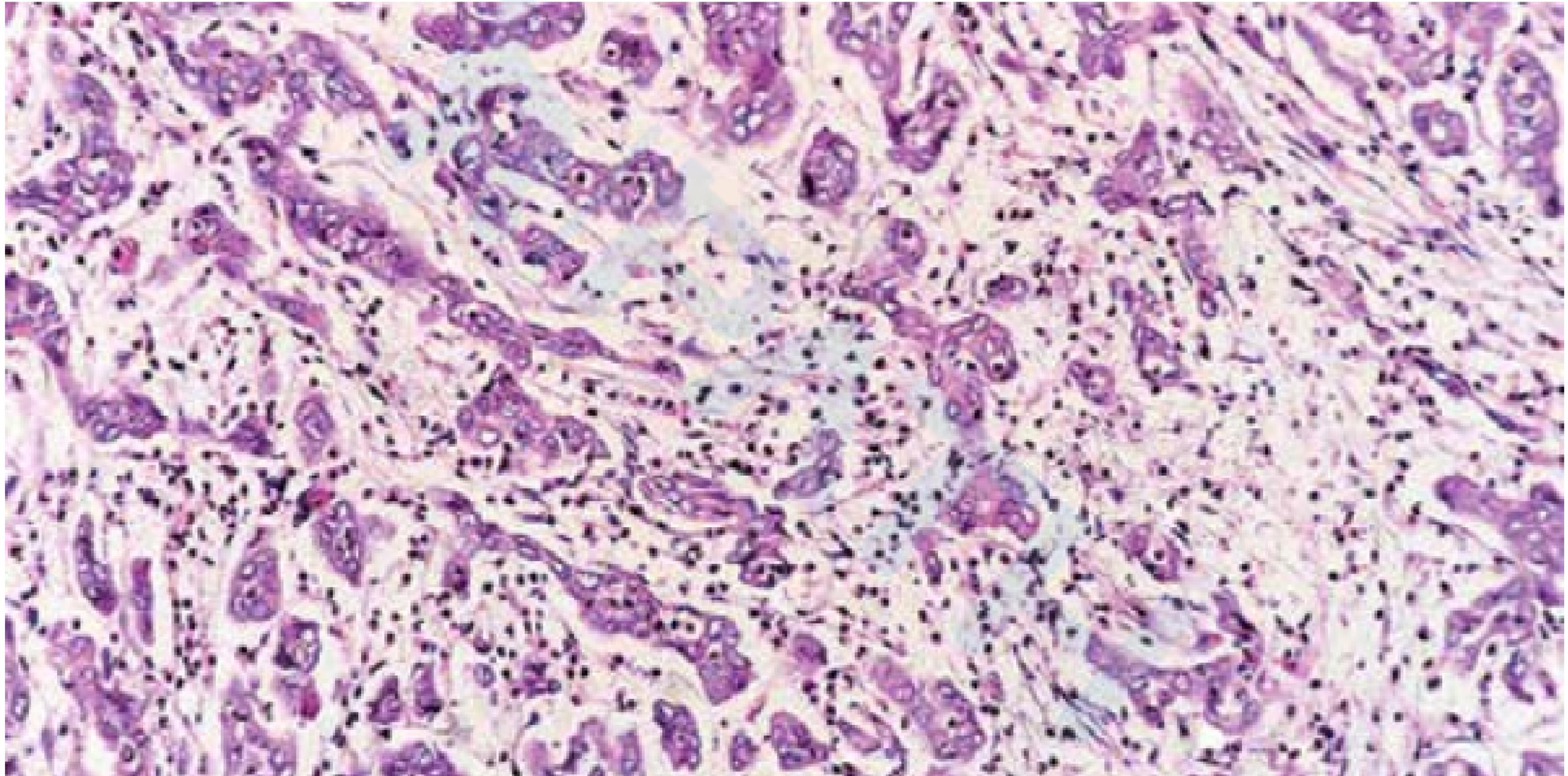
实性巢状（solid nested pattern）生长方式，促结缔组织增生性间质

# 肾髓质癌（RMC）主要结构



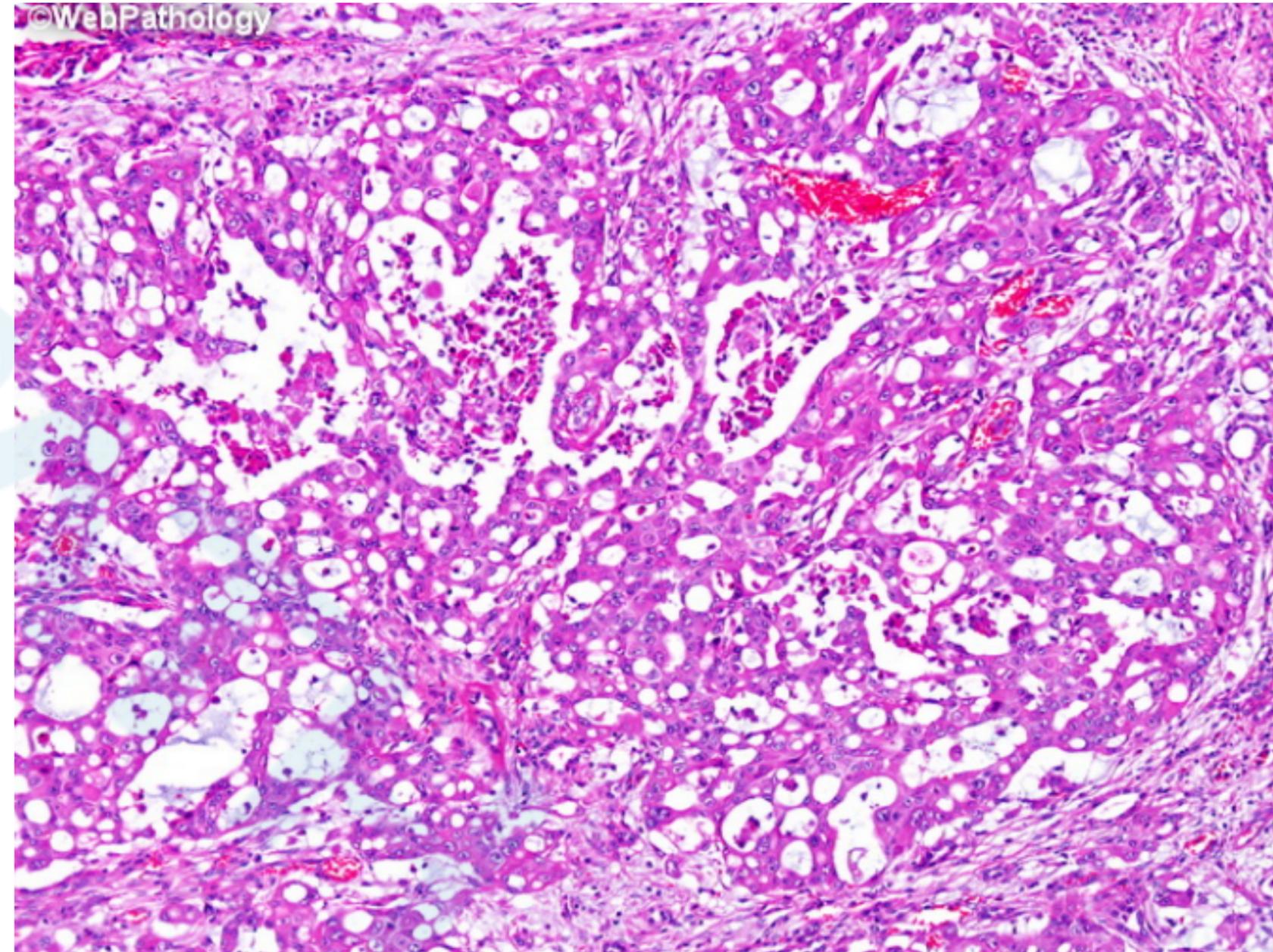
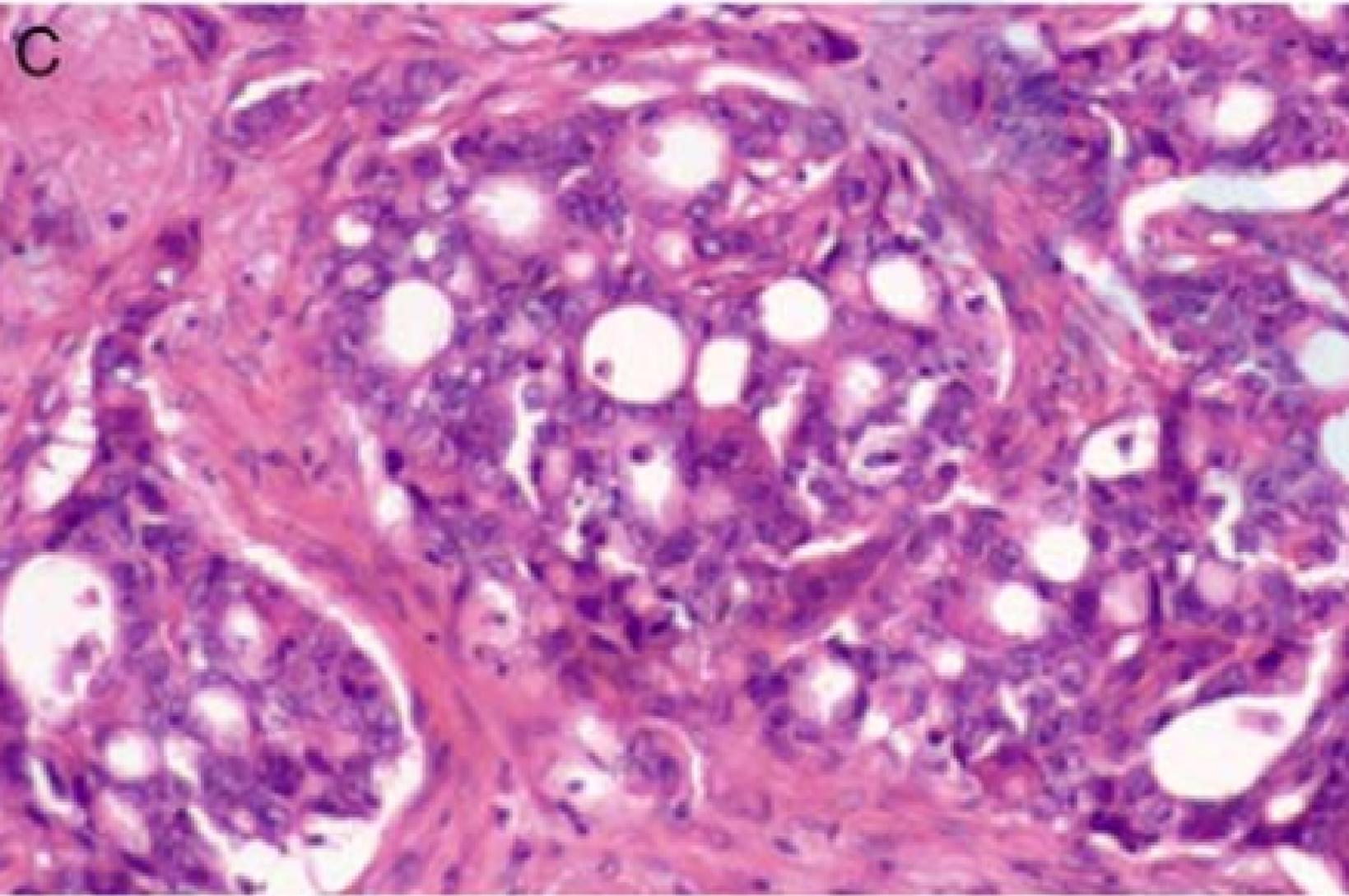
条索状结构（solid sheets cords pattern）

# 肾髓质癌（RMC）主要结构



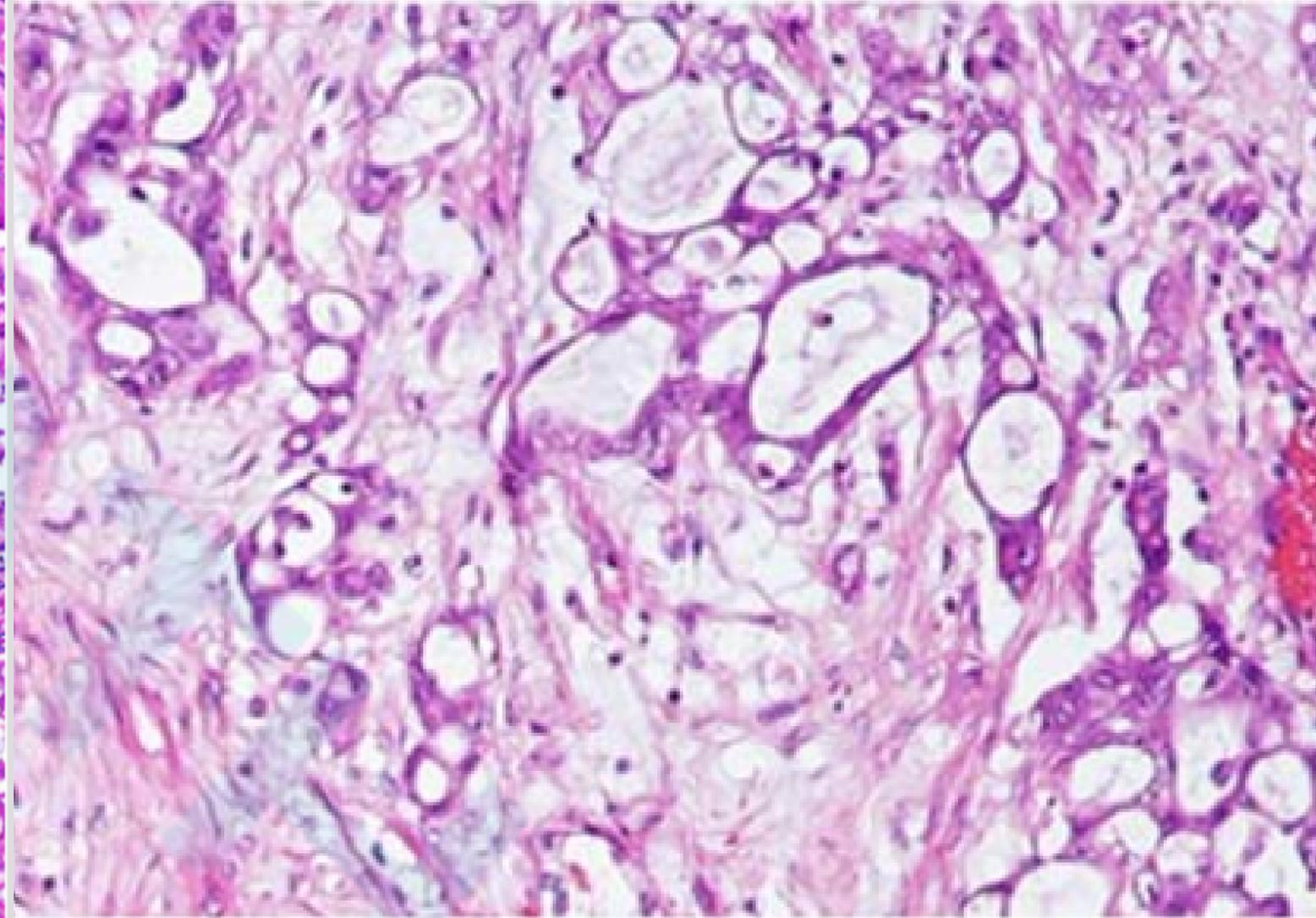
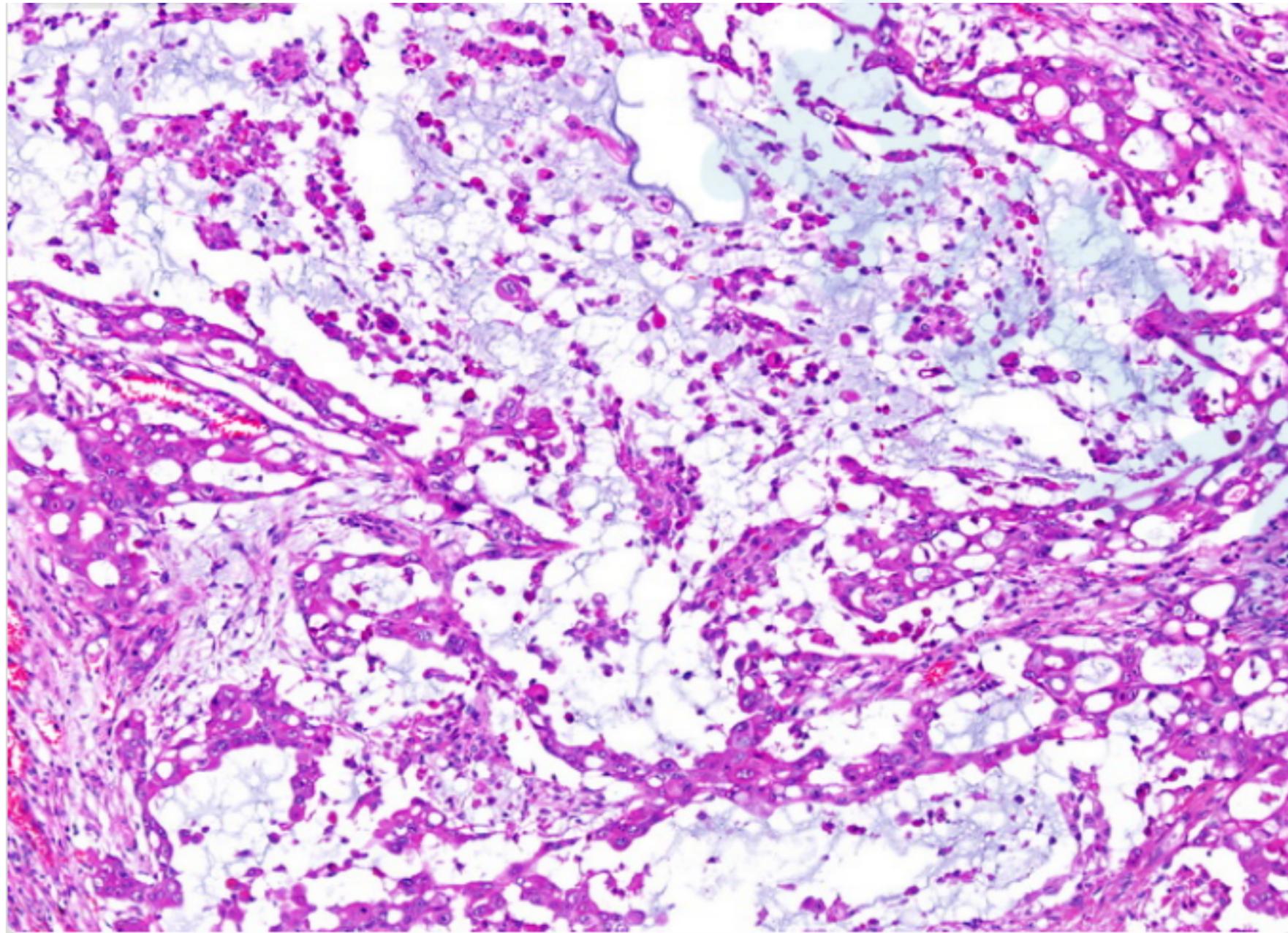
条索状结构（solid sheets cords pattern），混有中性粒细胞（2016版WHO）

# 肾髓质癌（RMC）主要结构



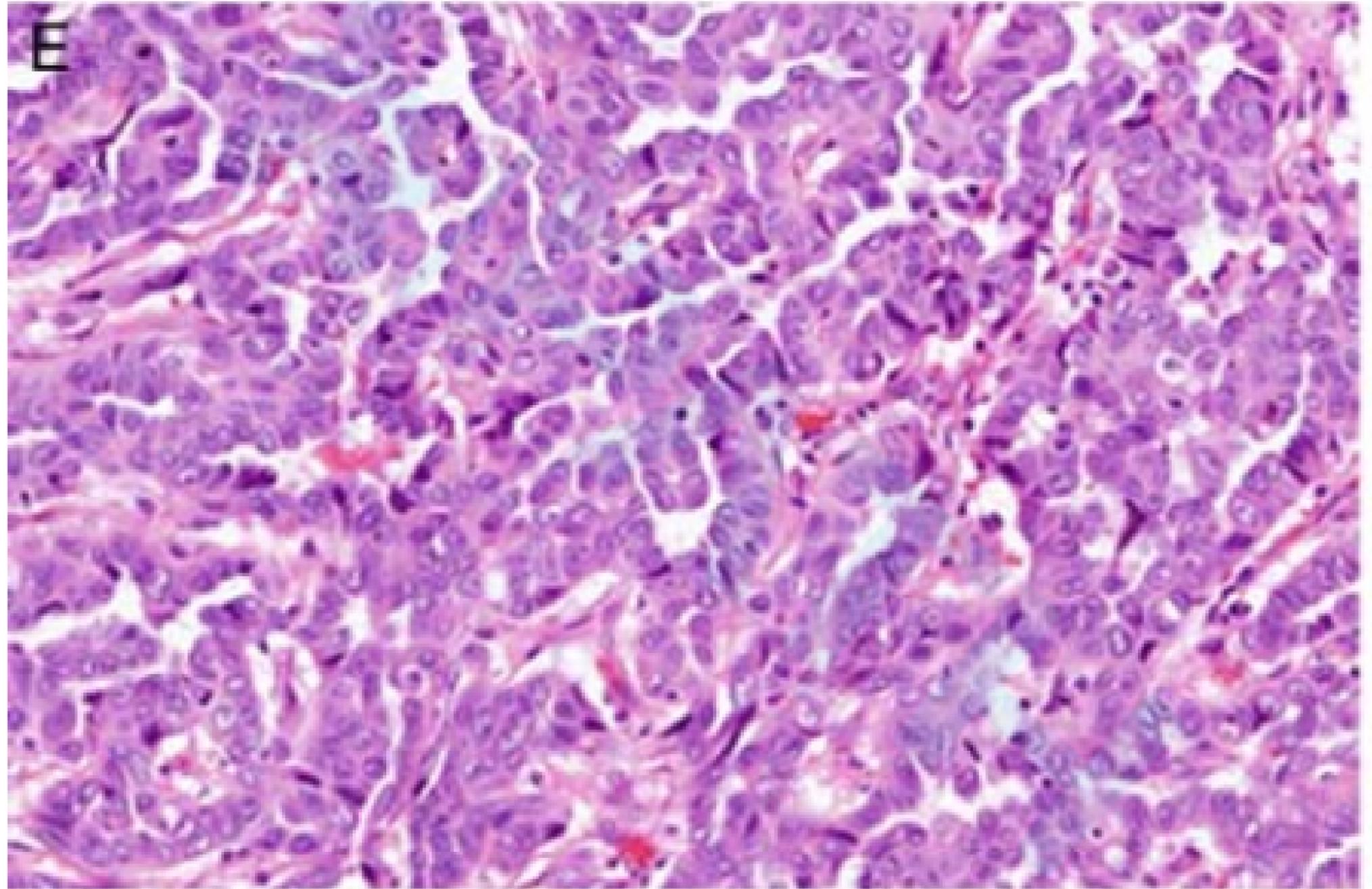
筛状、裂隙结构 (sieve-like/cribriform pattern)

# 肾髓质癌（RMC）主要结构



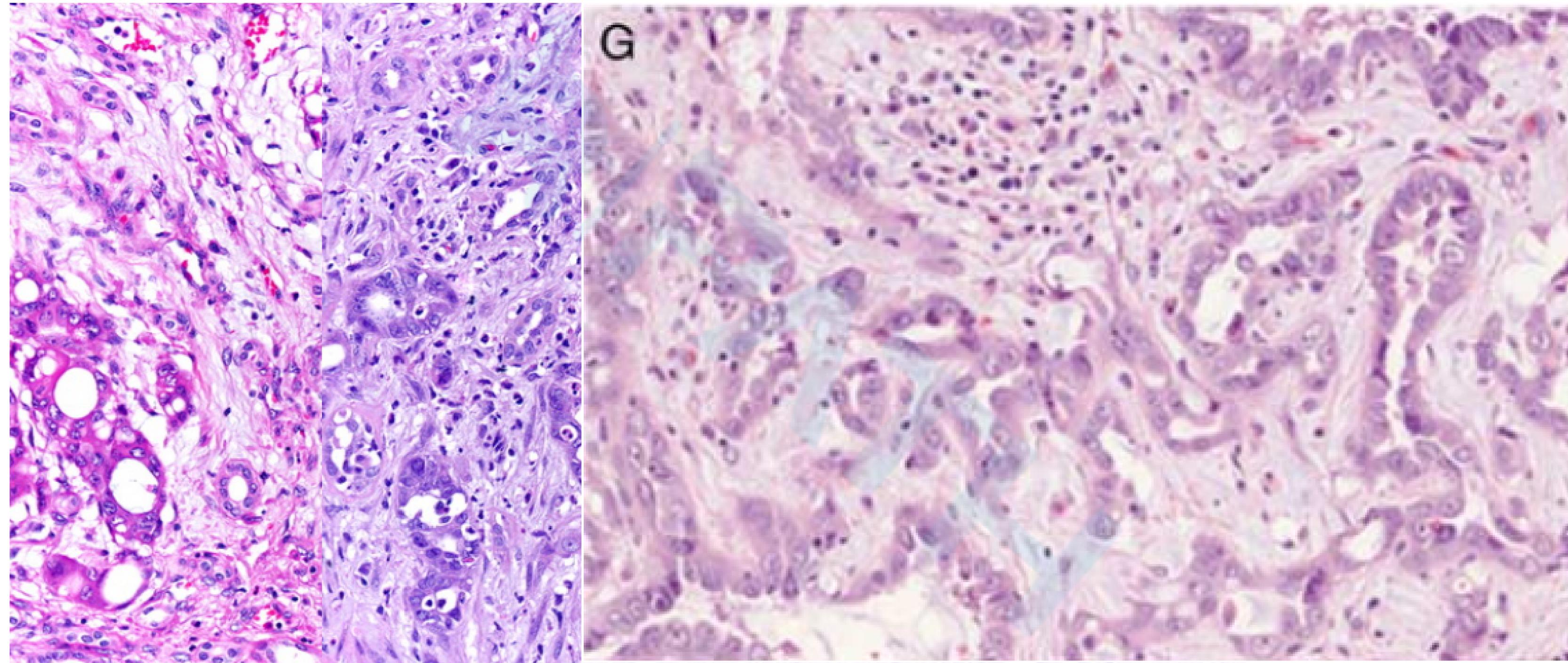
网状/卵黄囊样生长模式（reticular/yolk sac tumor (YST)-like pattern），间质内可见中性粒细胞浸润

# 肾髓质癌（RMC）主要结构



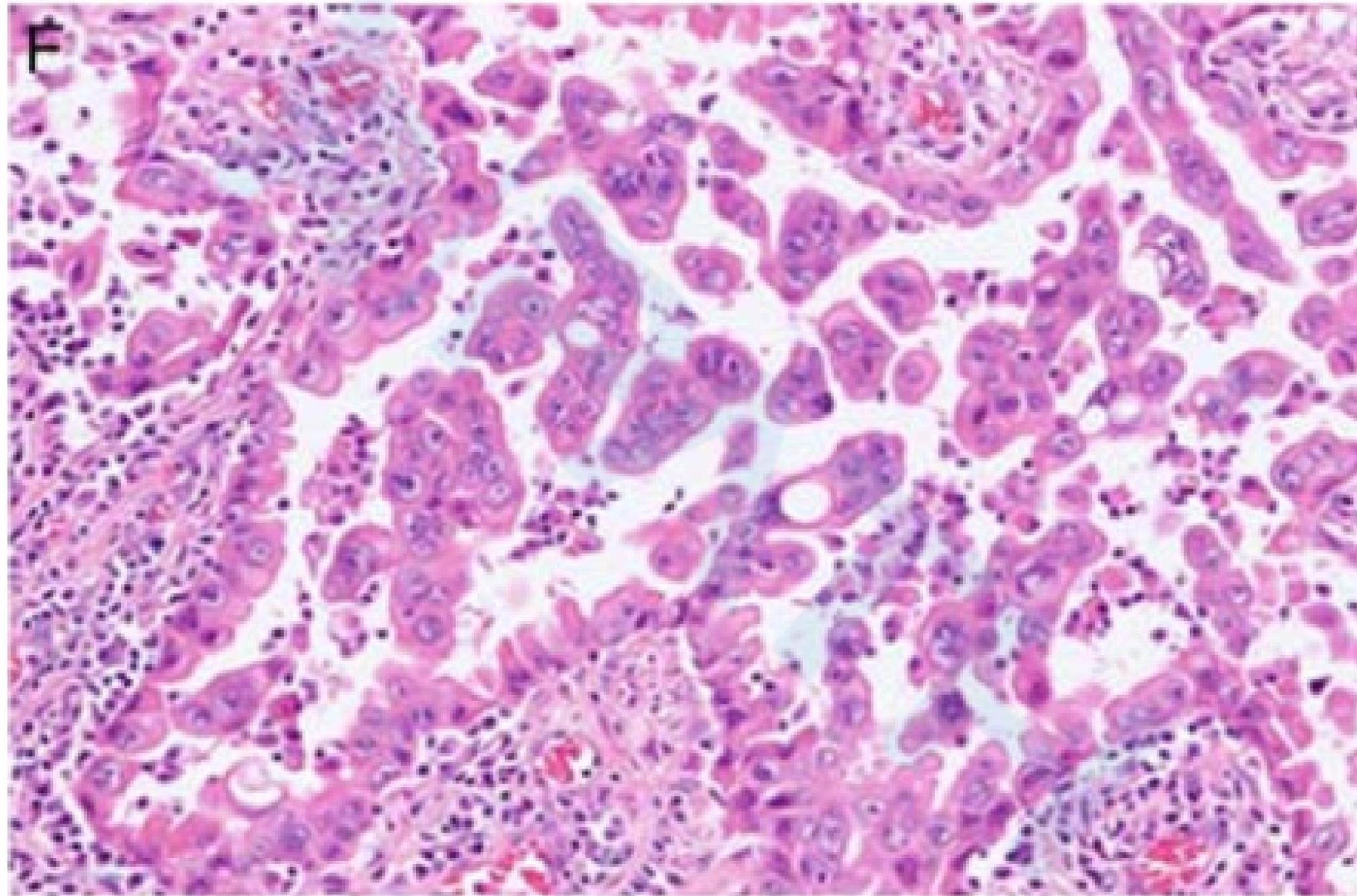
管状乳头状（tubulopapillary pattern）结构

## 肾髓质癌（RMC）次要结构

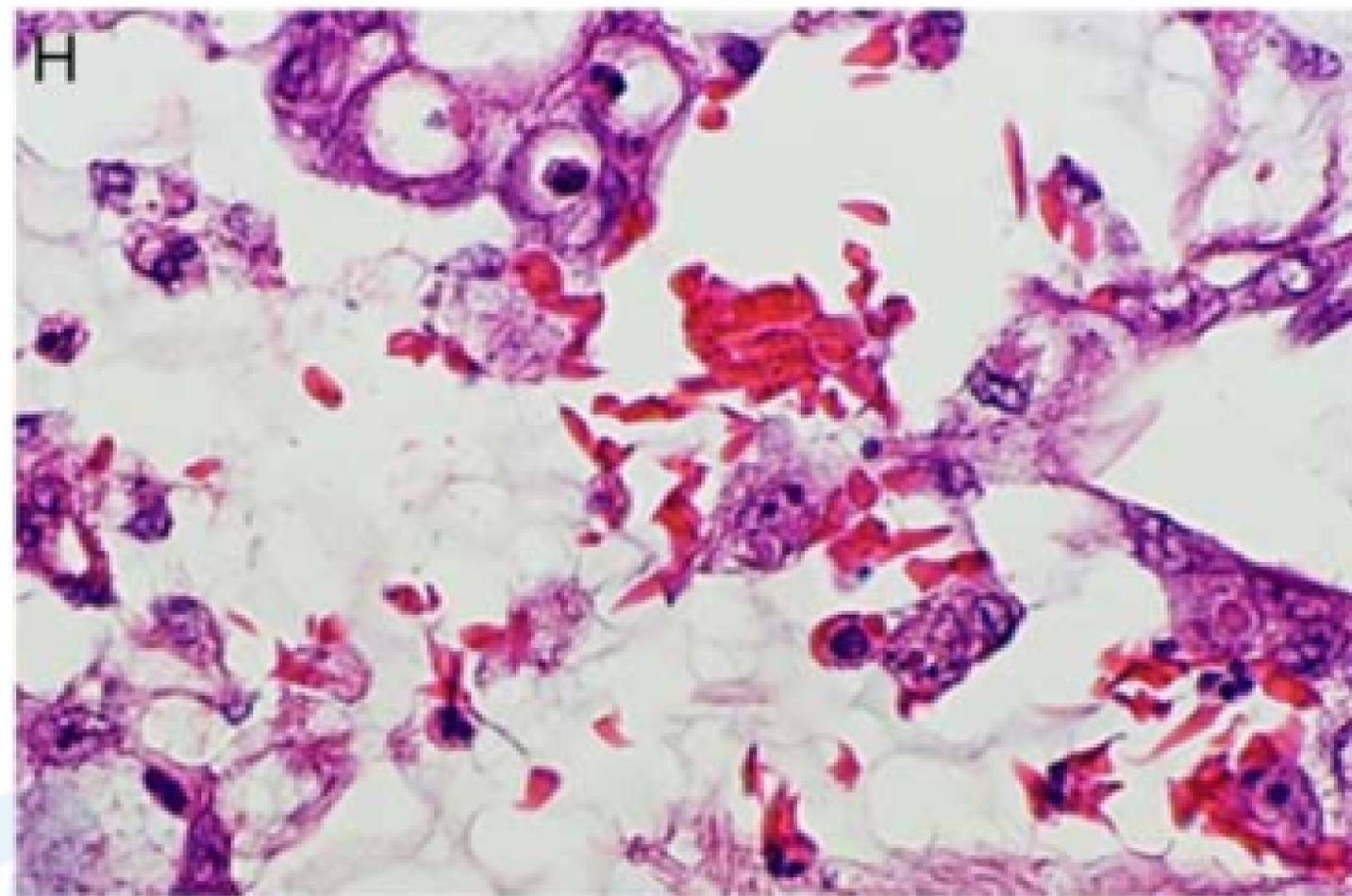
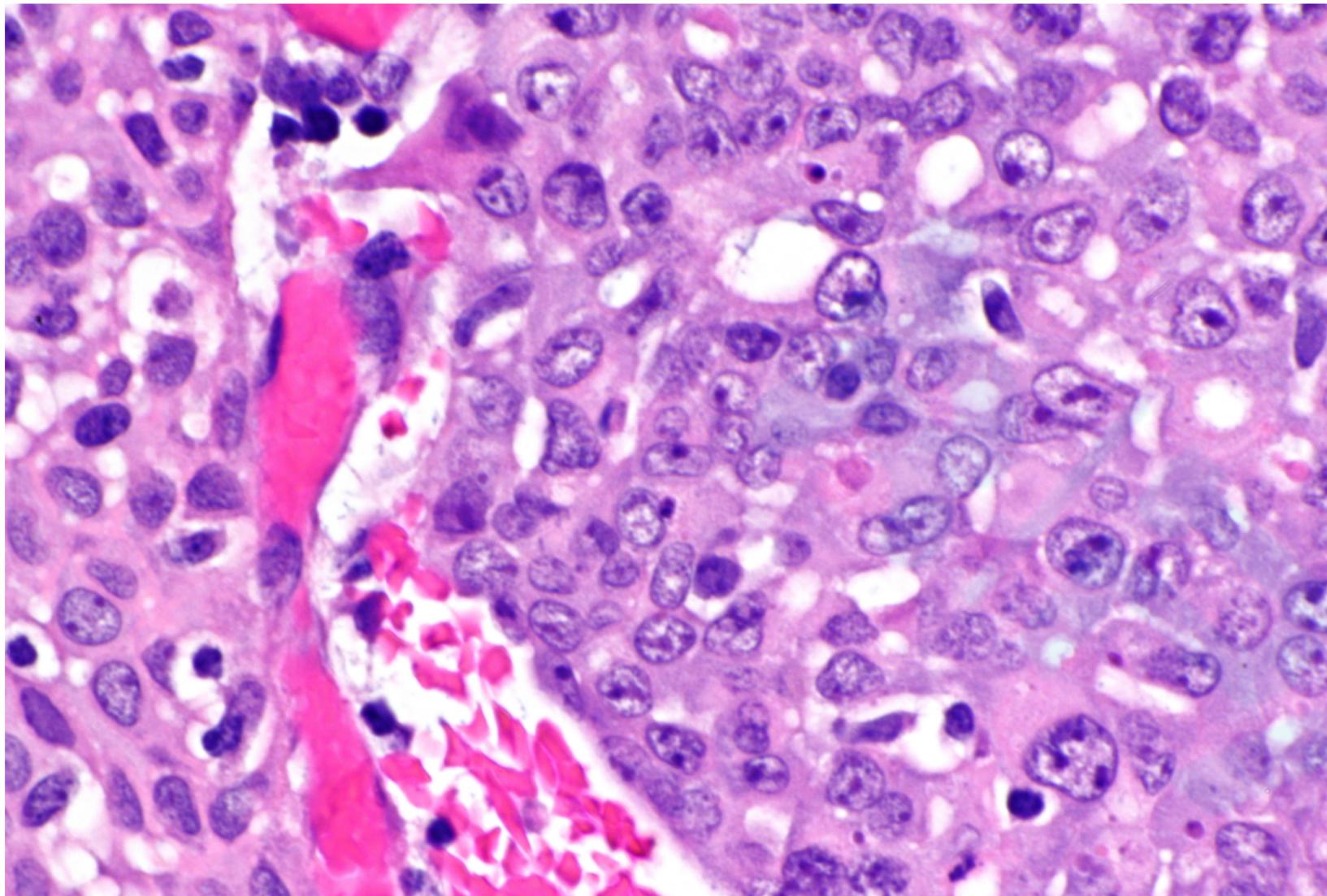


管状（tubular）腺样结构，淋巴细胞浸润，间质黏液变性

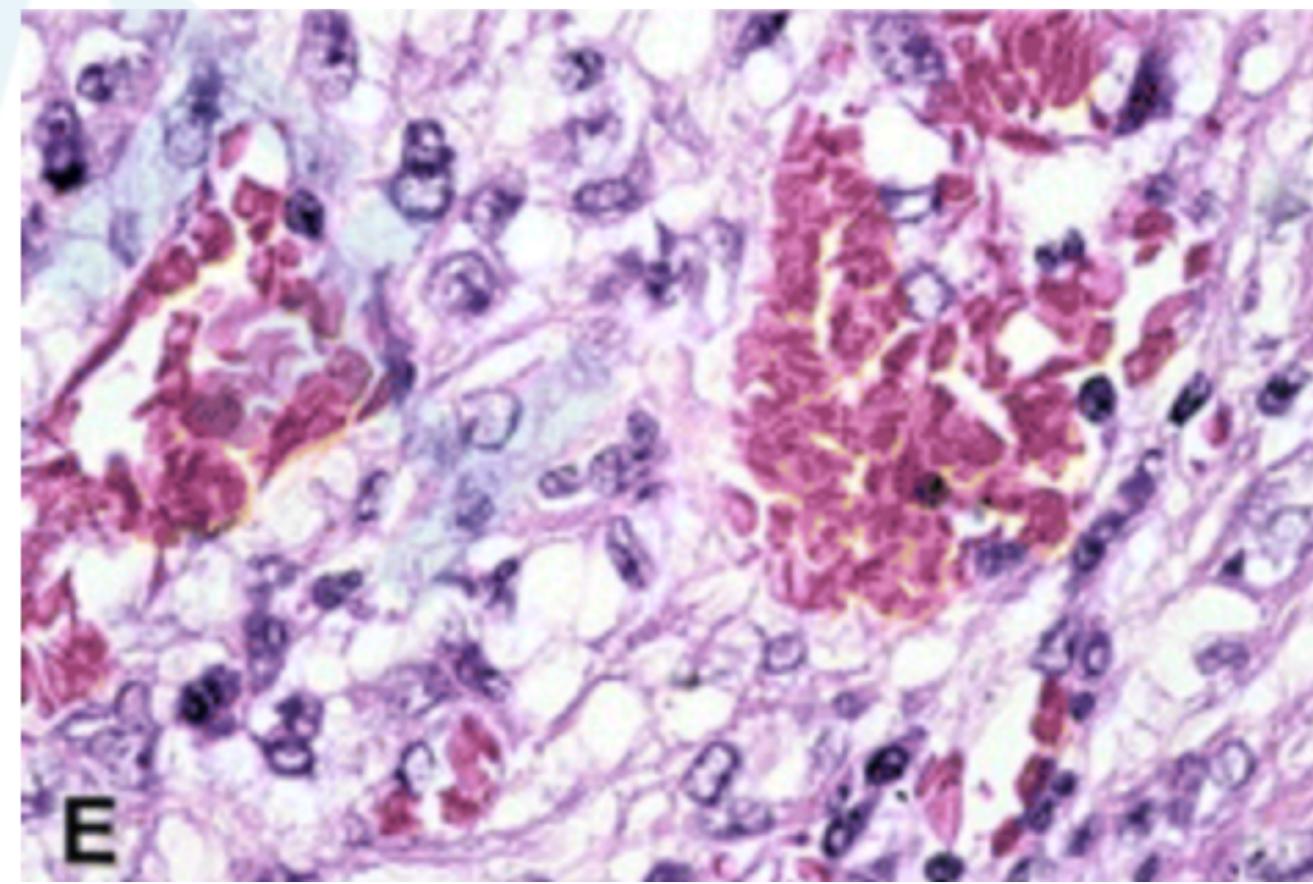
# 肾髓质癌（RMC）次要结构



囊内乳头状结构，不伴纤维血管轴心（intracystic papillary pattern without cores）

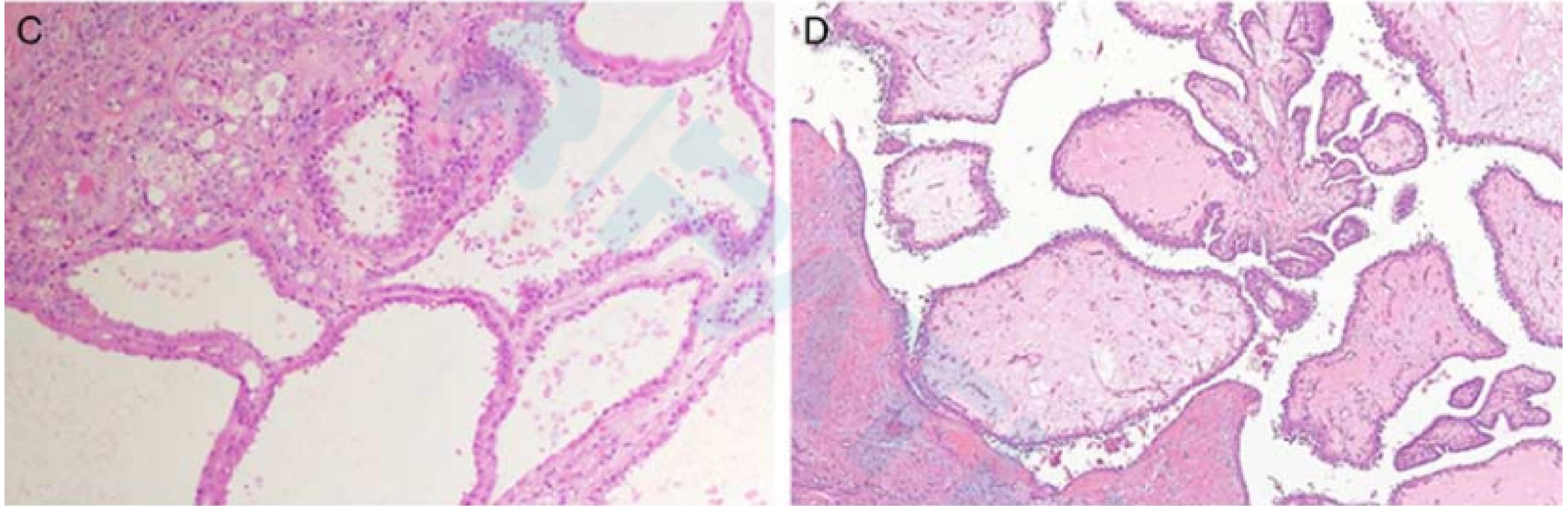


高倍镜下总能见到镰状红细胞  
（癌内及癌周）



上左图： Libre Pathology  
上右图： Am J Surg Pathol 。 Volume 42, Number 3, March 2018  
下图： Arch Pathol Lab Med. 2003 Mar;127(3):e135-8.

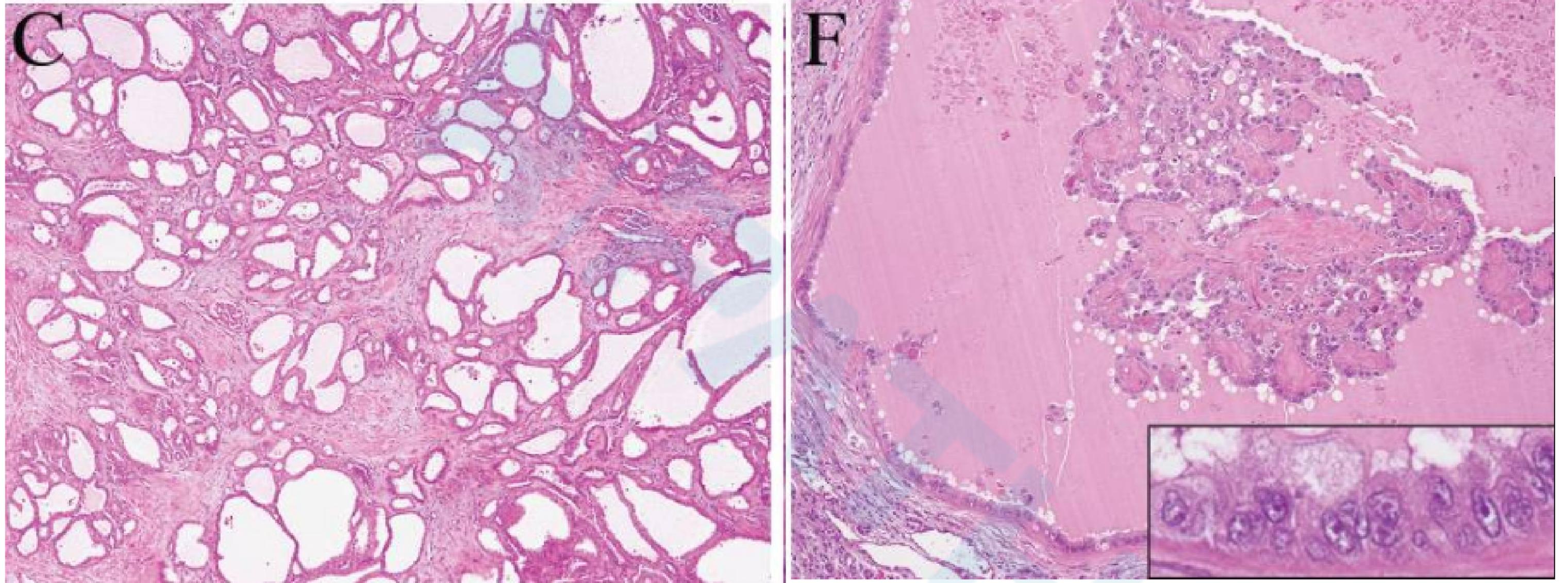
# FH缺陷型RCC主要结构



左：管囊状结构（tubulocystic carcinoma-like pattern）；

右：囊内乳头状结构伴纤维血管轴心（intracystic papillary pattern with hyalinized cores），纤维血管轴心明显的玻璃样变性有诊断价值

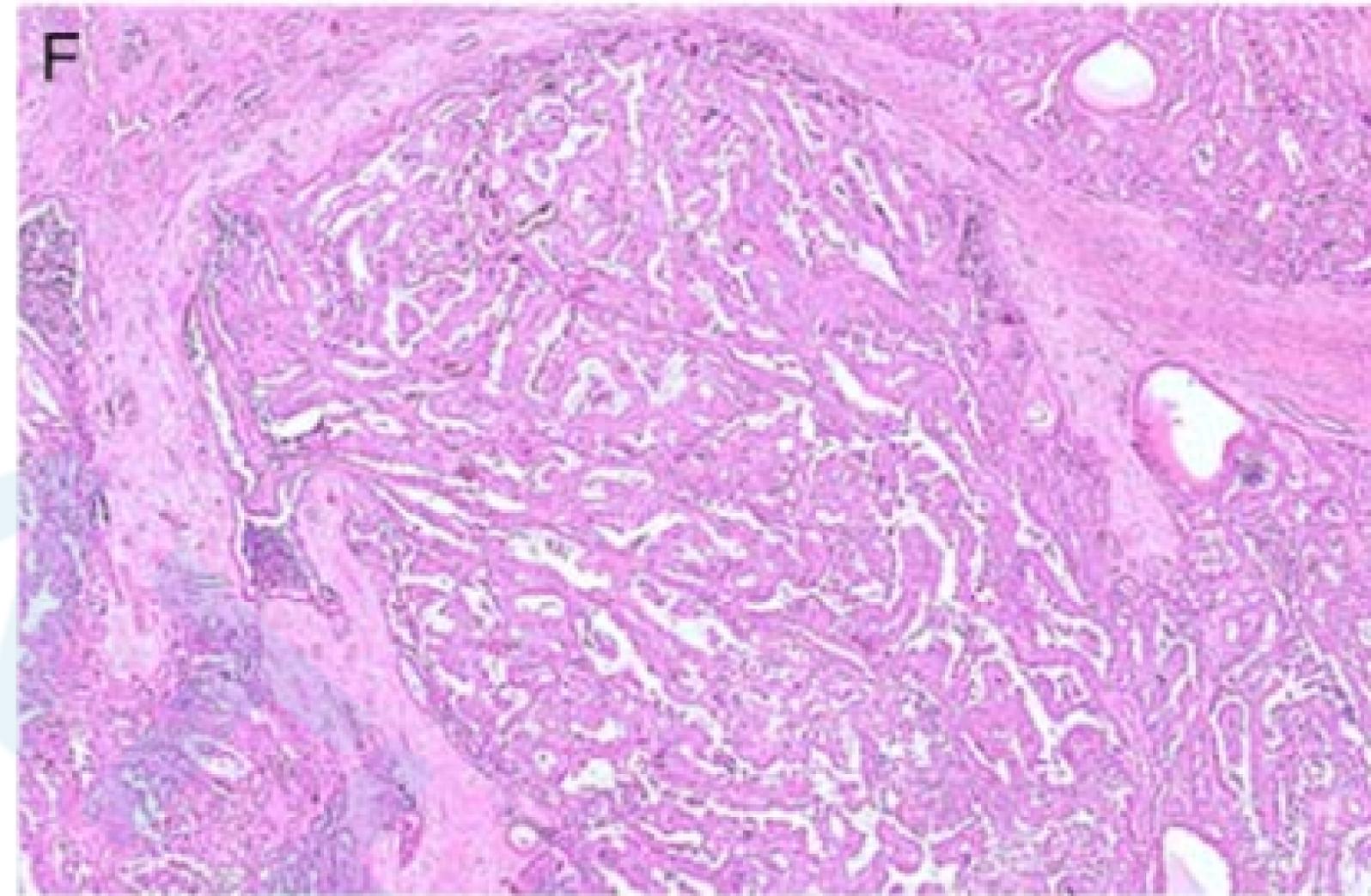
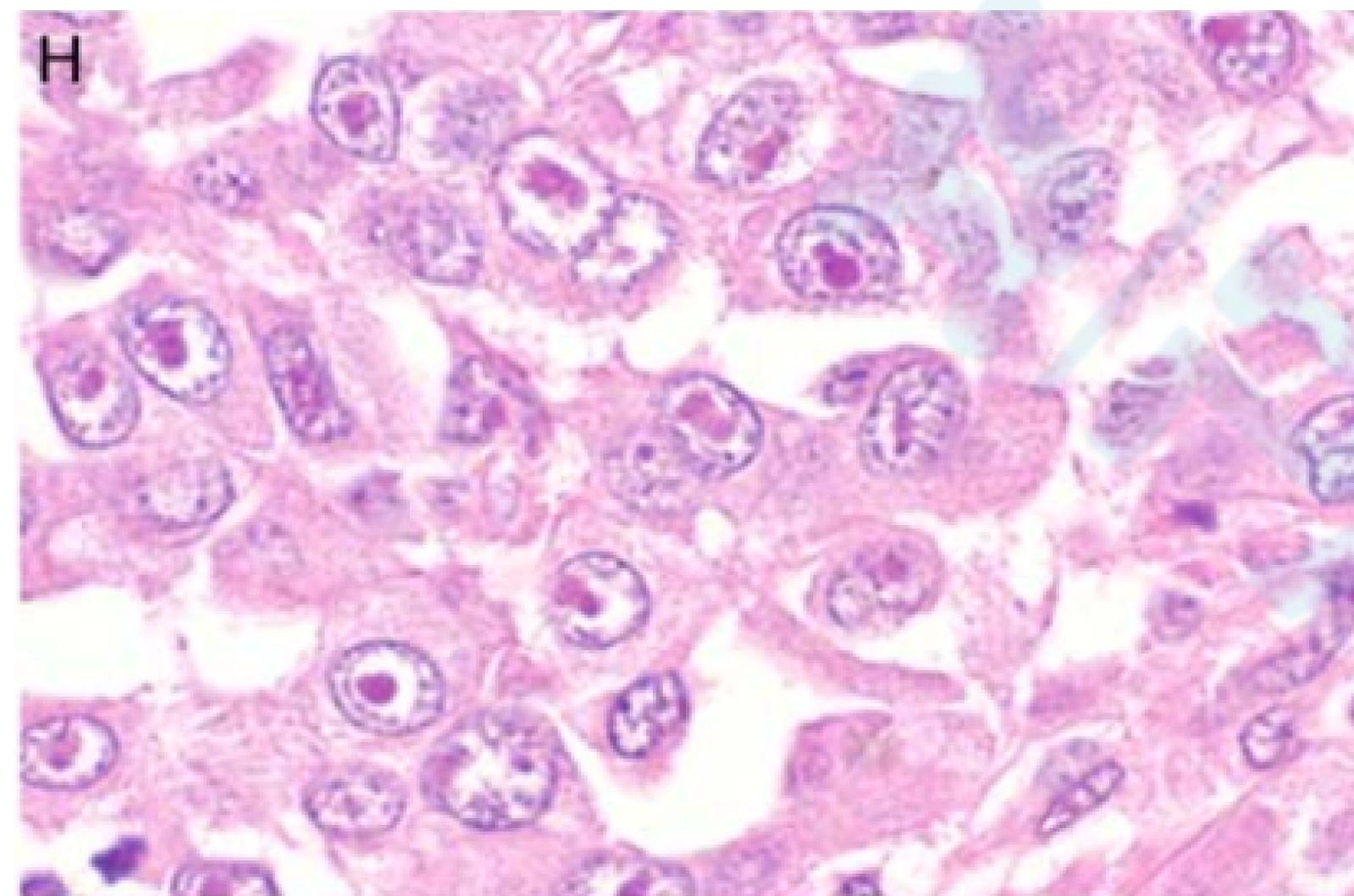
# FH缺陷型RCC主要结构



左：管囊状结构（tubulocystic carcinoma-like pattern）；

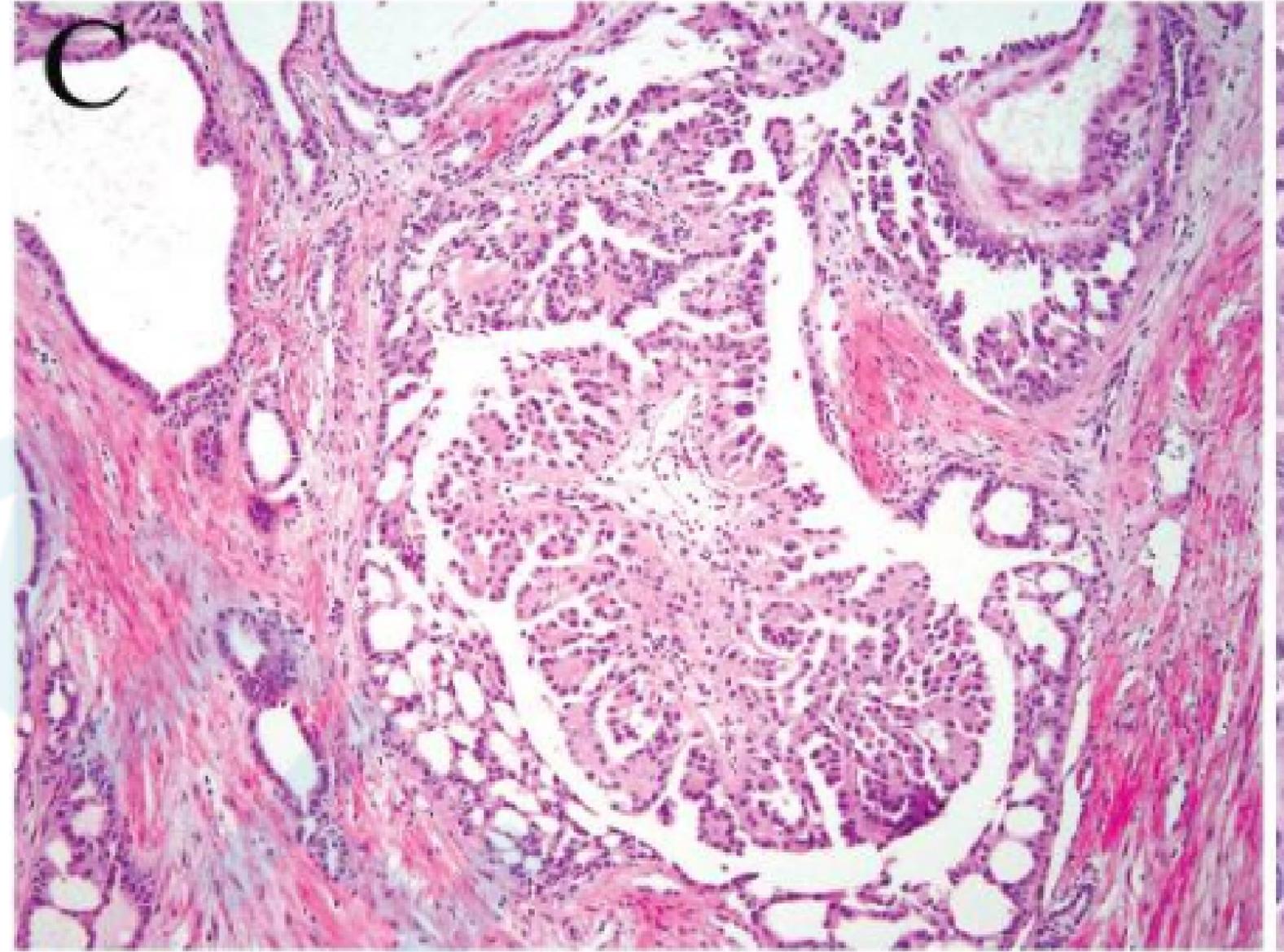
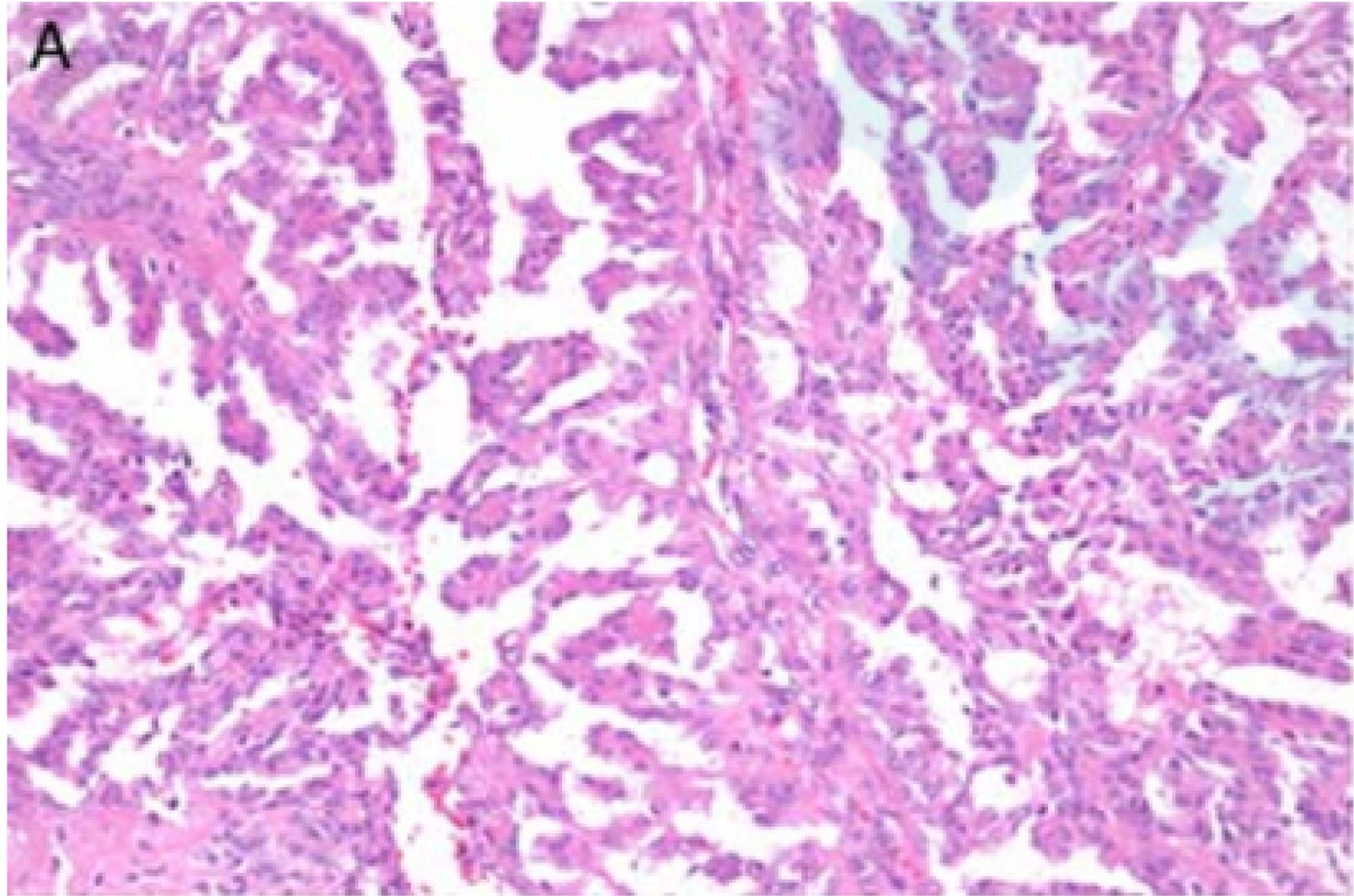
右：囊内乳头状结构伴纤维血管轴心（intracystic papillary pattern with hyalinized cores），纤维血管轴心明显的玻璃样变性有诊断价值

# FH缺陷型RCC主要结构



- 左：病毒包涵体样嗜酸性大核仁（出现在**囊内透明变性乳头状及囊性区域背景中**更有提示性）  
右：多结节状浸润性乳头状模式（multinodular infiltrating papillary pattern）

# FH缺陷型RCC主要结构

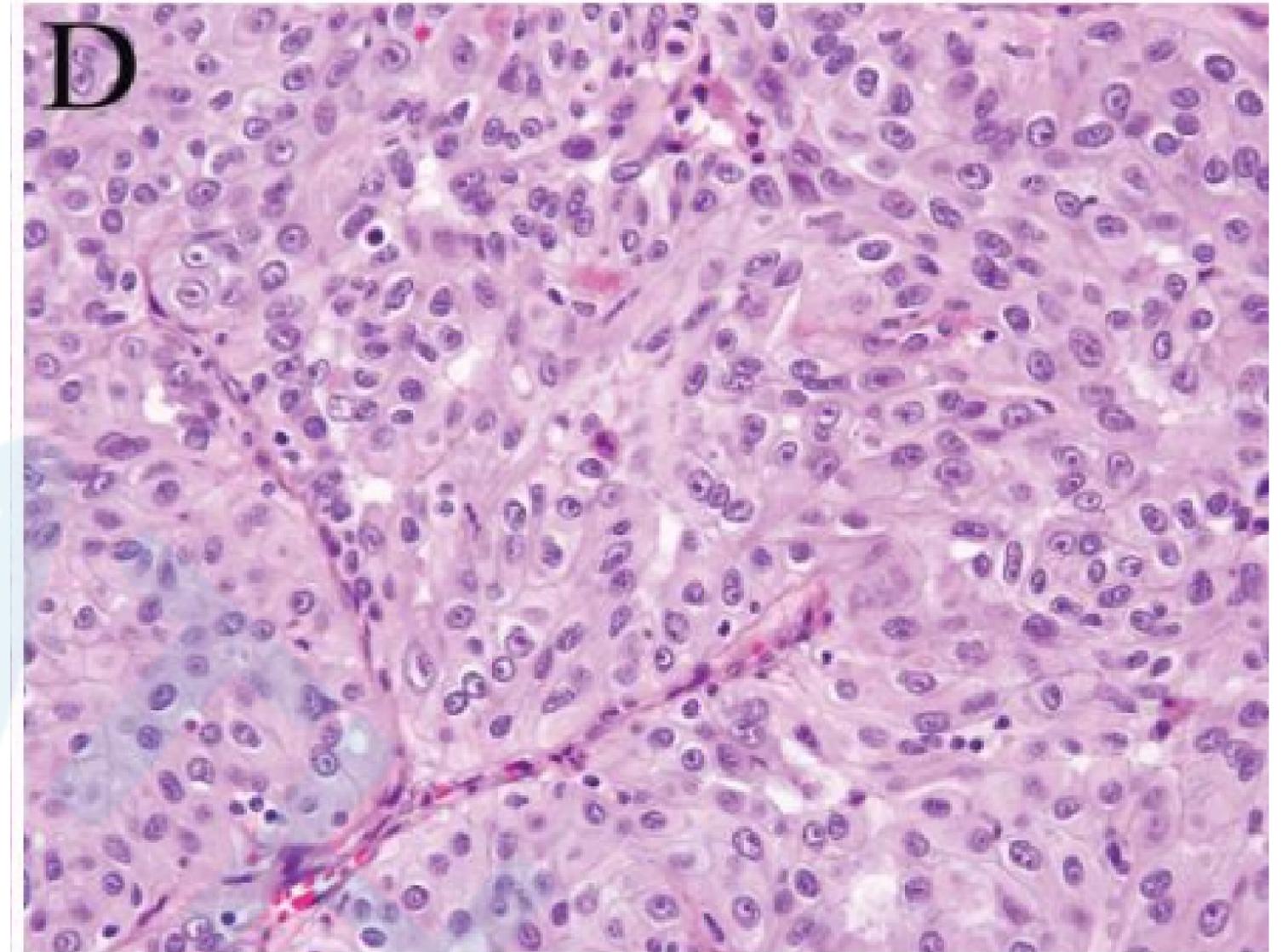
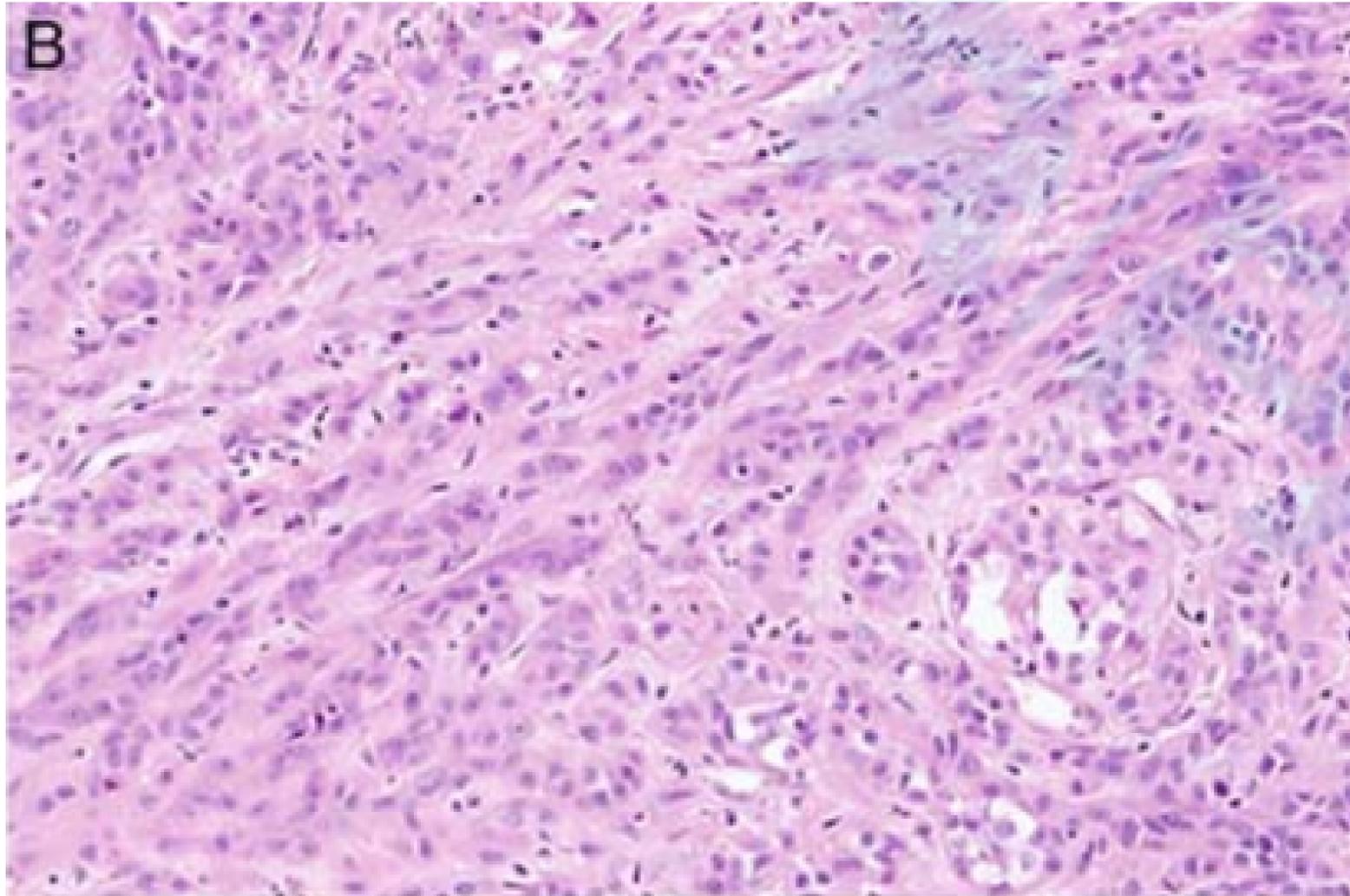


管状乳头状模式 (tubulopapillary pattern)

左: Am J Surg Pathol. Volume 42, Number 3, March 2018

右: Am J Surg Pathol. 2014 May; 38(5): 627-637.

# FH缺陷型RCC主要结构

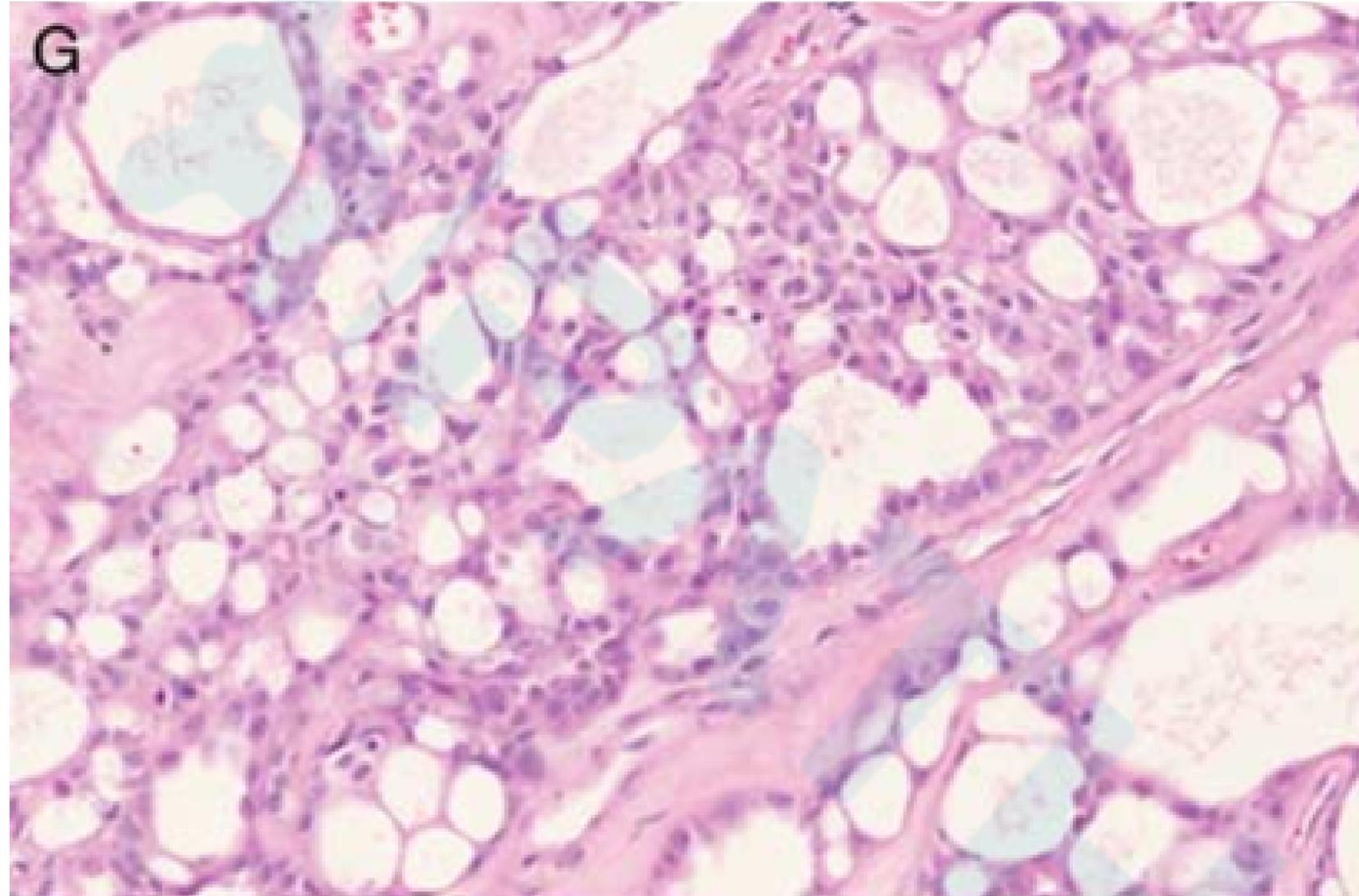


左：实性条索状；右：实性巢状（solid sheets/cords/nested pattern）

左：Am J Surg Pathol. Volume 42, Number 3, March 2018

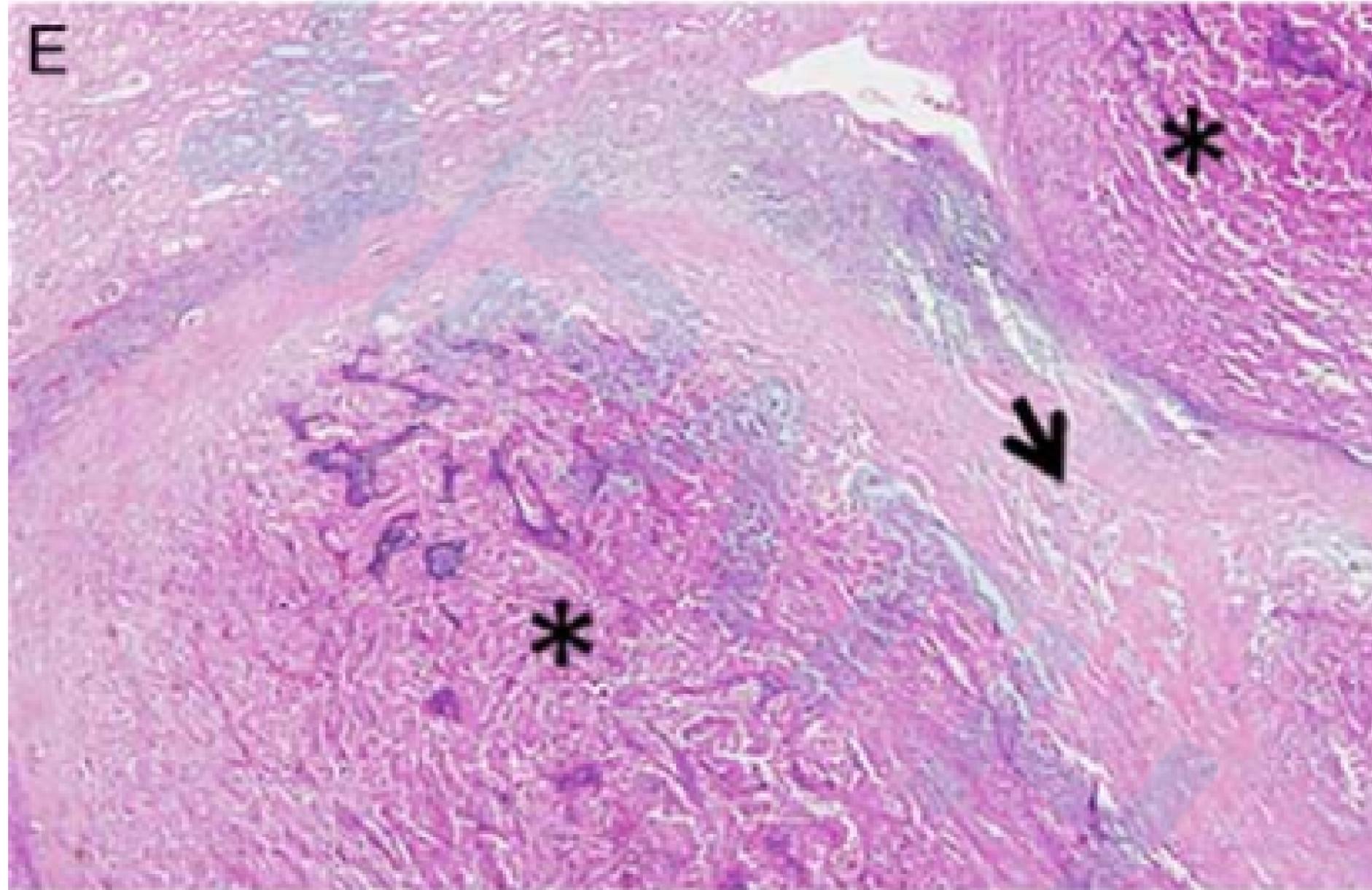
右：Am J Surg Pathol. 2014 May; 38(5): 627–637.

# FH缺陷型RCC次要结构



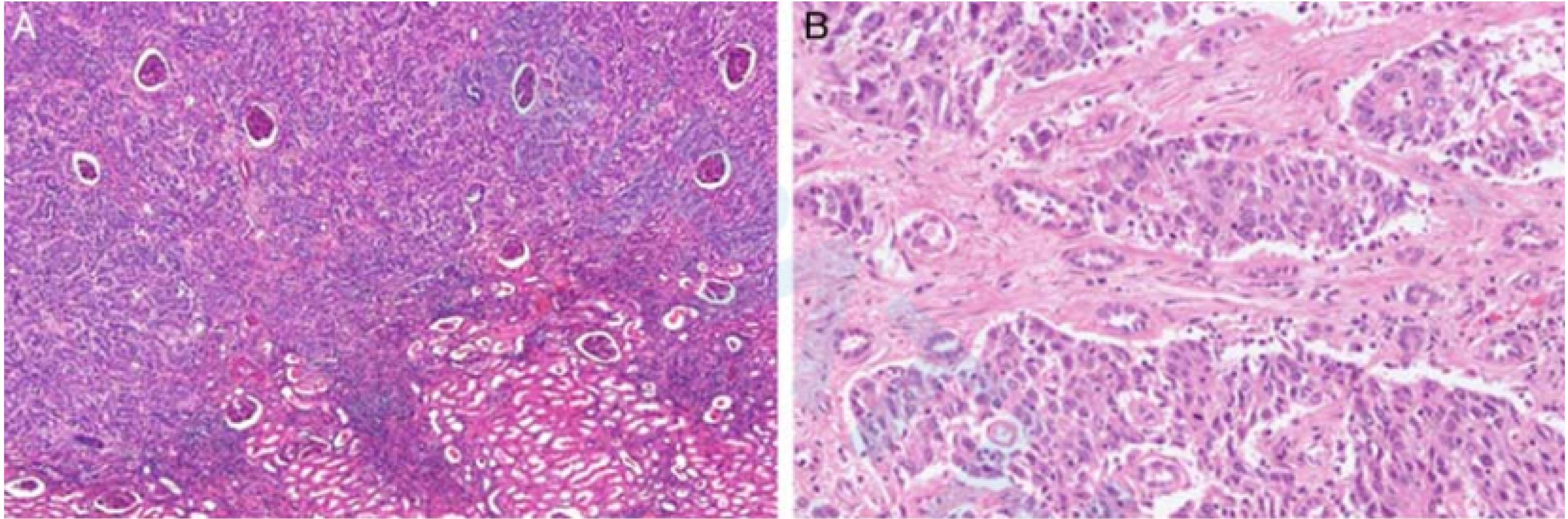
裂隙状、筛样结构 (sieve-like/cribriform pattern)

# 集合管癌（CDC）主要结构



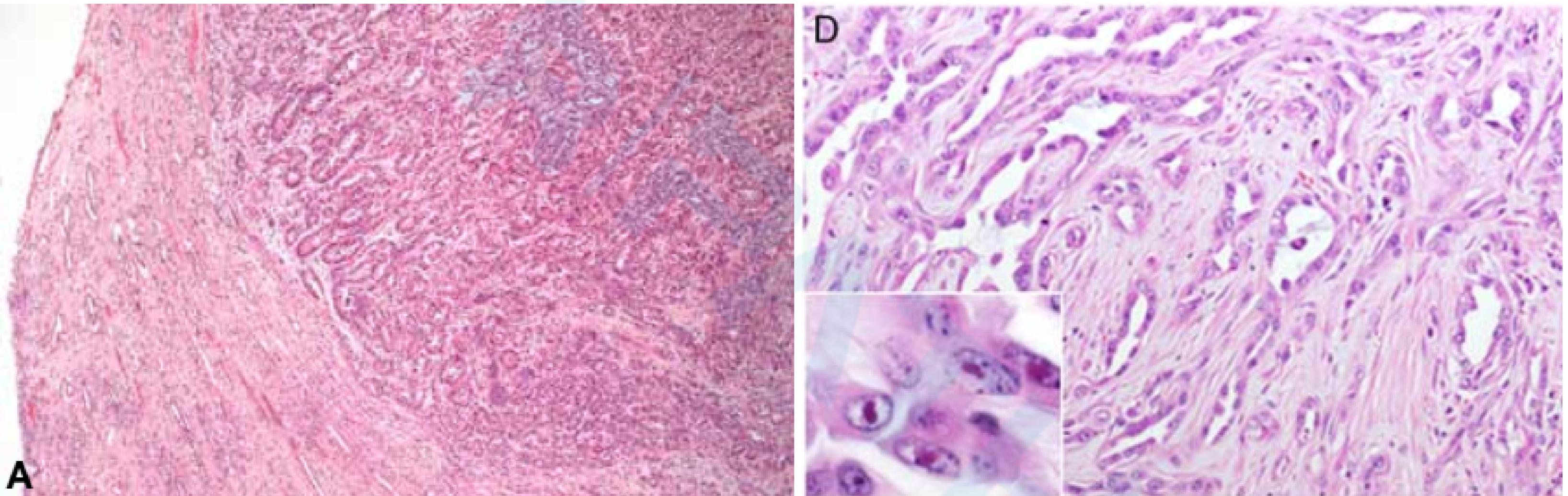
多结节浸润模式（multinodular infiltrating papillary pattern），结节间有促纤维增生结构

# 集合管癌（CDC）主要结构



A、间质浸润，肾小球结构保留； B、实性片状/巢状结构（solid sheets/nested pattern）

# 集合管癌（CDC）主要结构

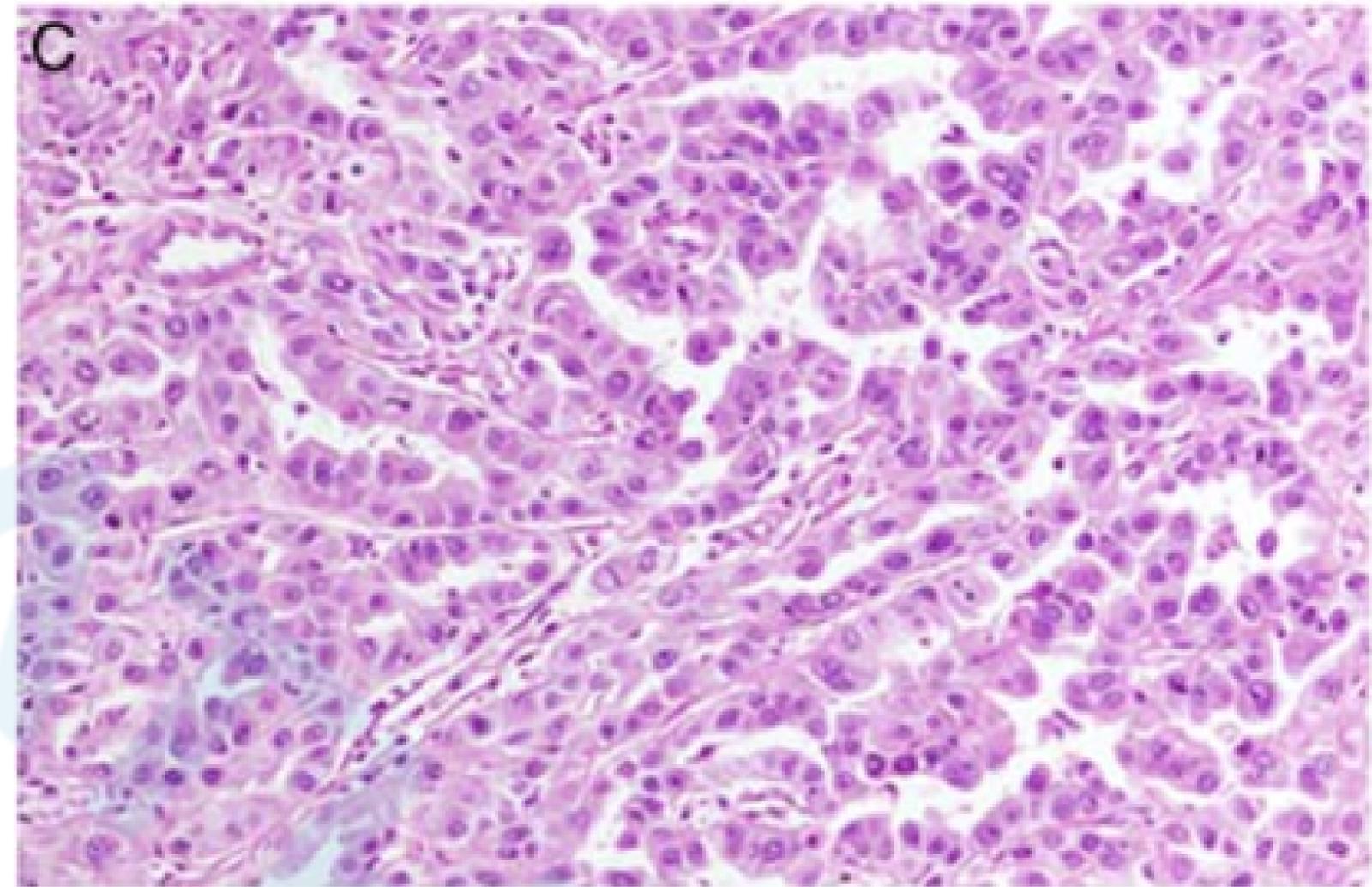
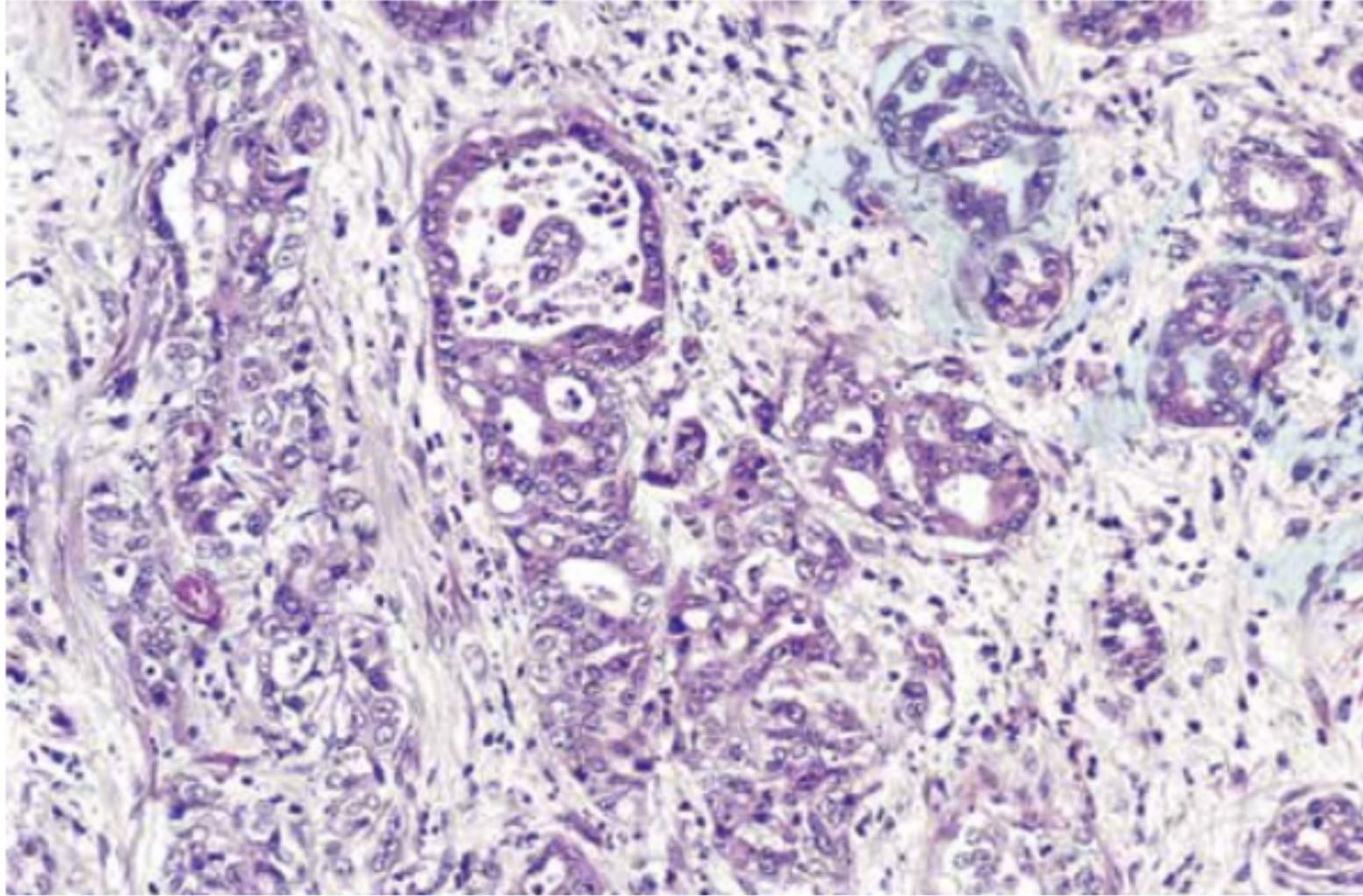


浸润性腺样/细长小管（infiltrating glandular pattern of small-sized or medium-sized elongated tubules in a desmoplastic stroma）

左：206版WHO

右：Am J Surg Pathol. Volume 42, Number 3, March 2018

# 集合管癌（CDC）主要结构

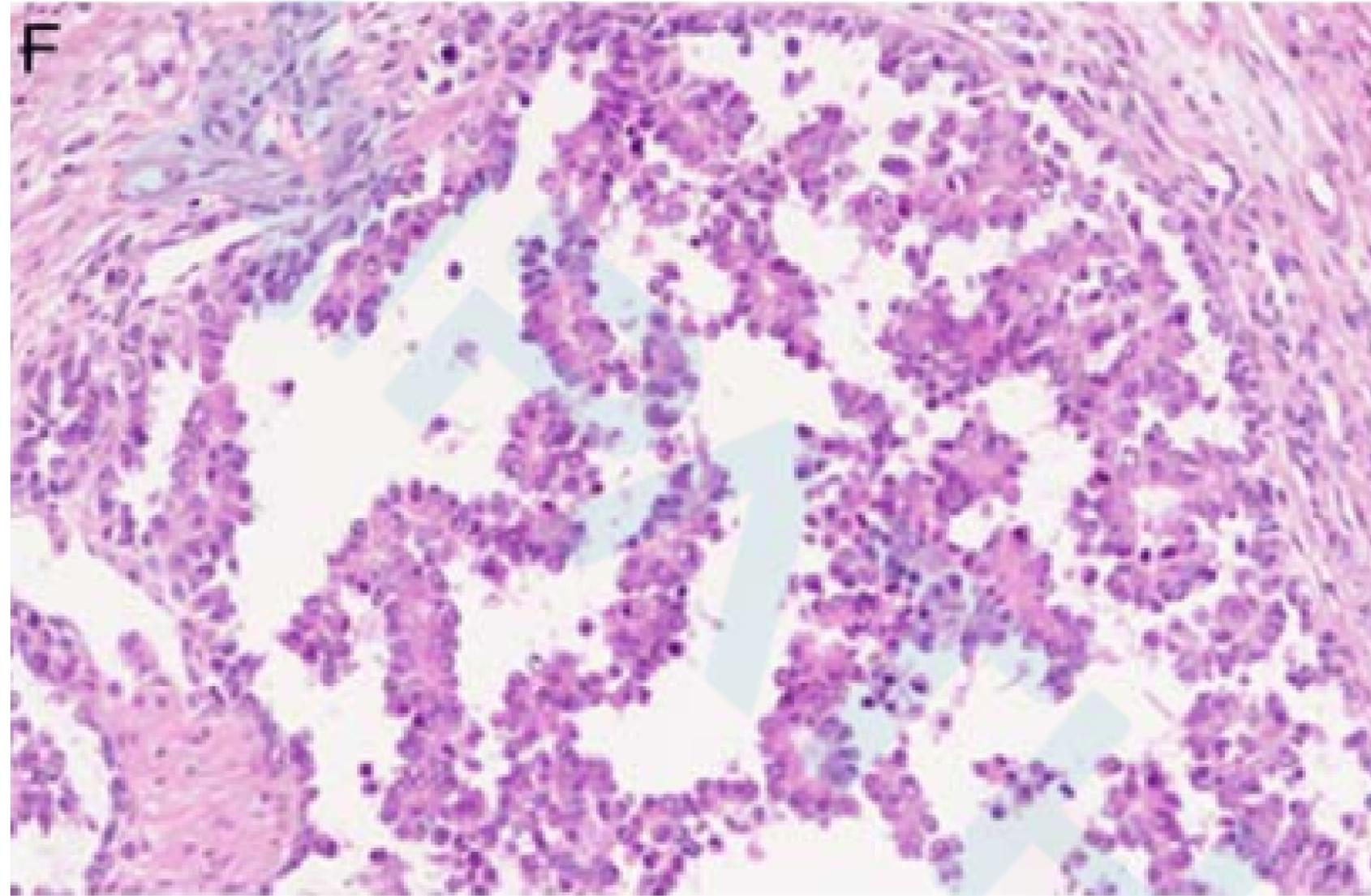


管状乳头状模式 (tubulopapillary)

左：206版WHO

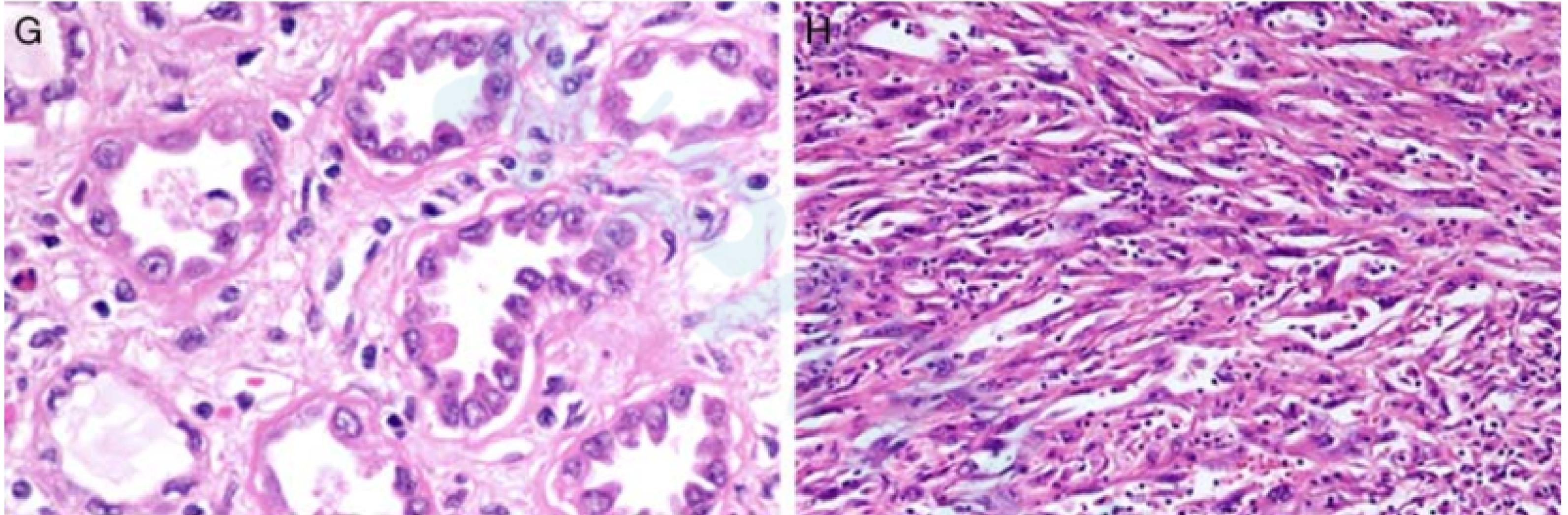
右：Am J Surg Pathol. Volume 42, Number 3, March 2018

# 集合管癌（CDC）次要结构



囊内乳头状结构（intracystic papillary pattern），乳头有纤细的纤维血管轴心

# 集合管癌（CDC）

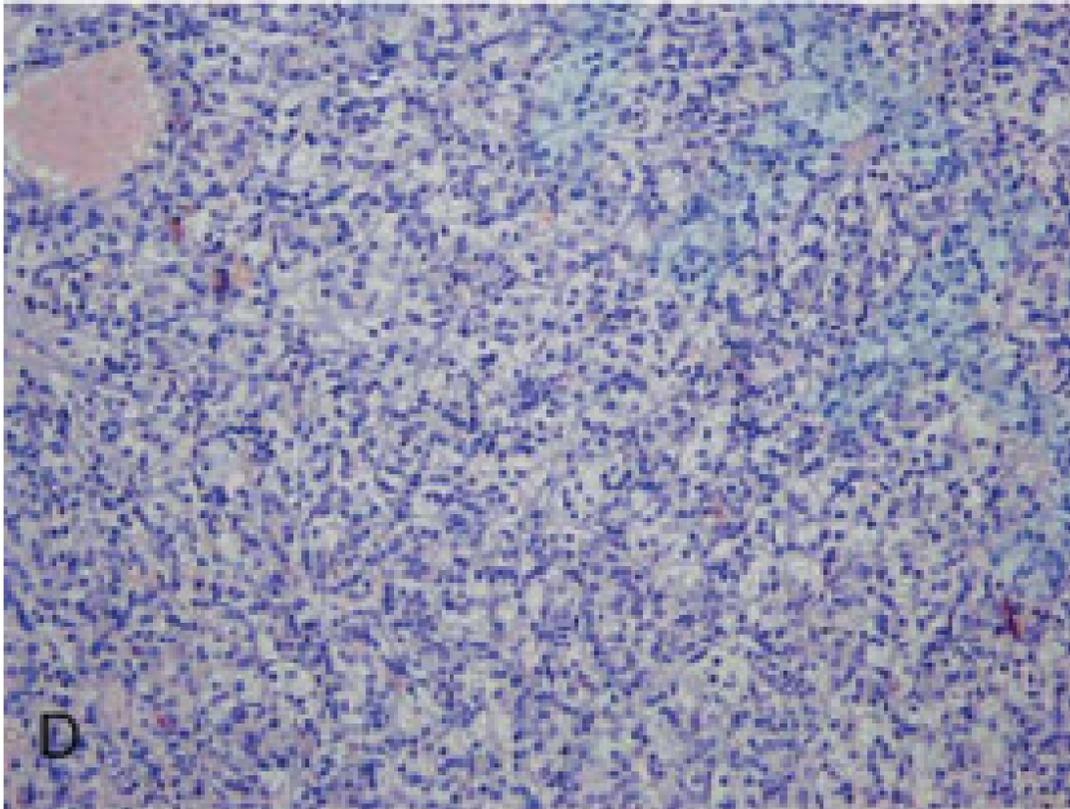
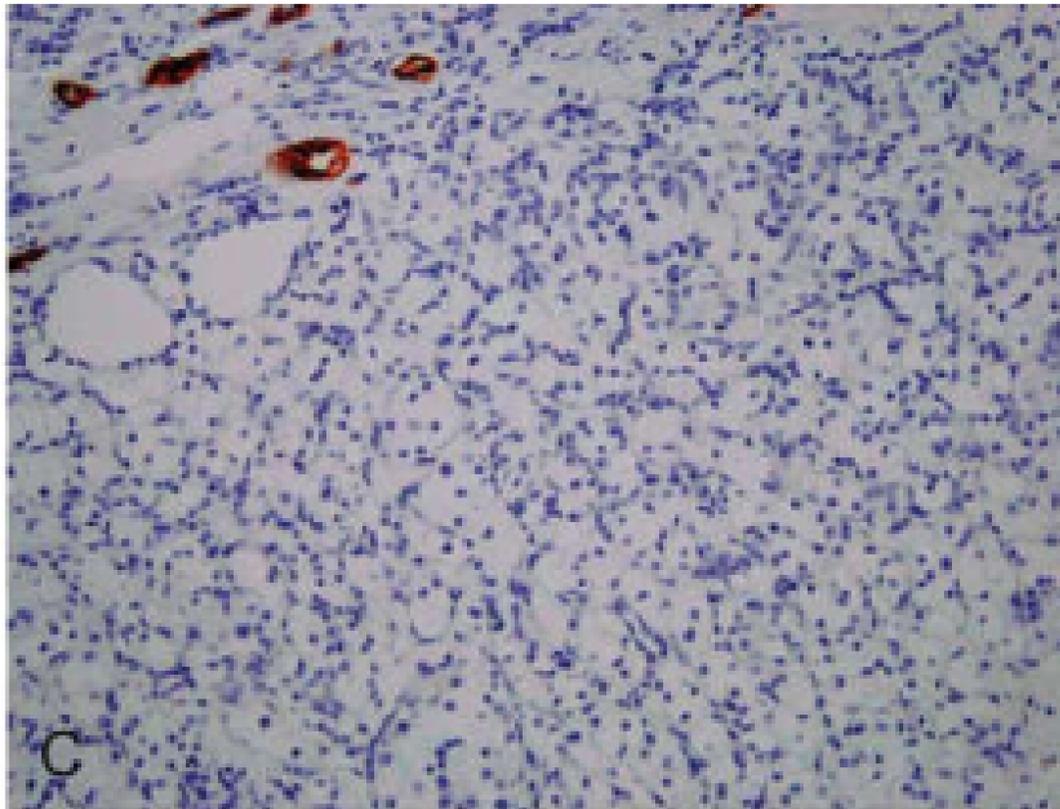
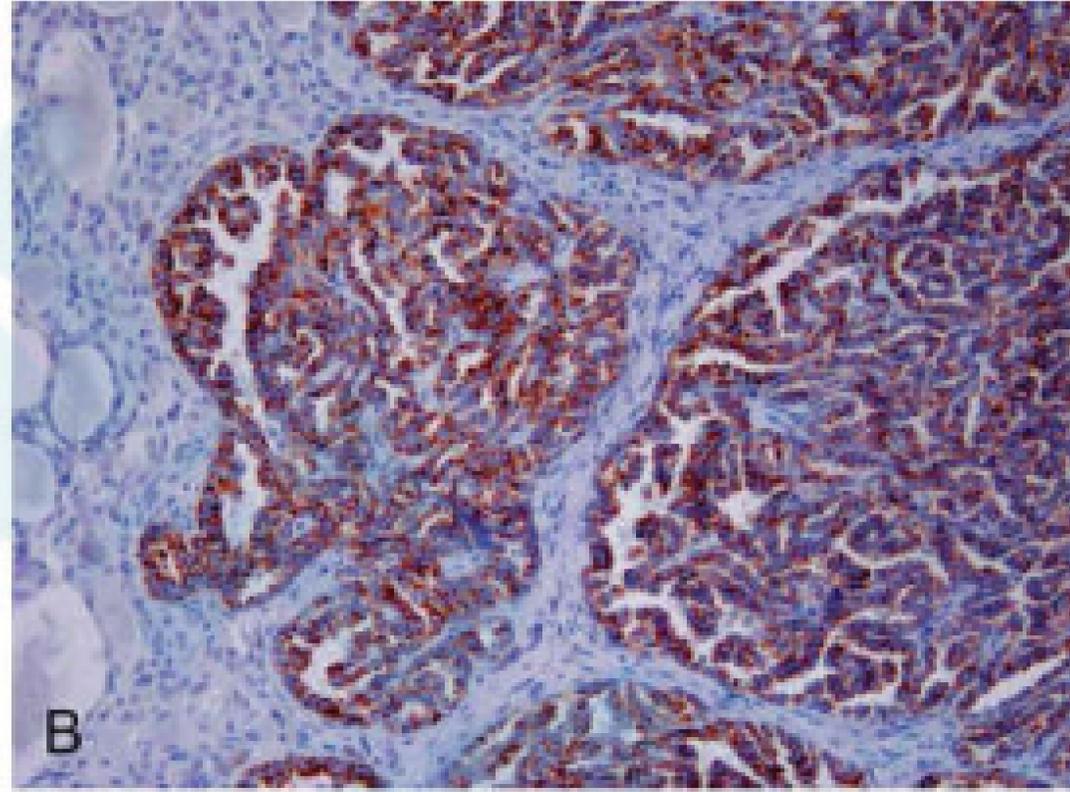
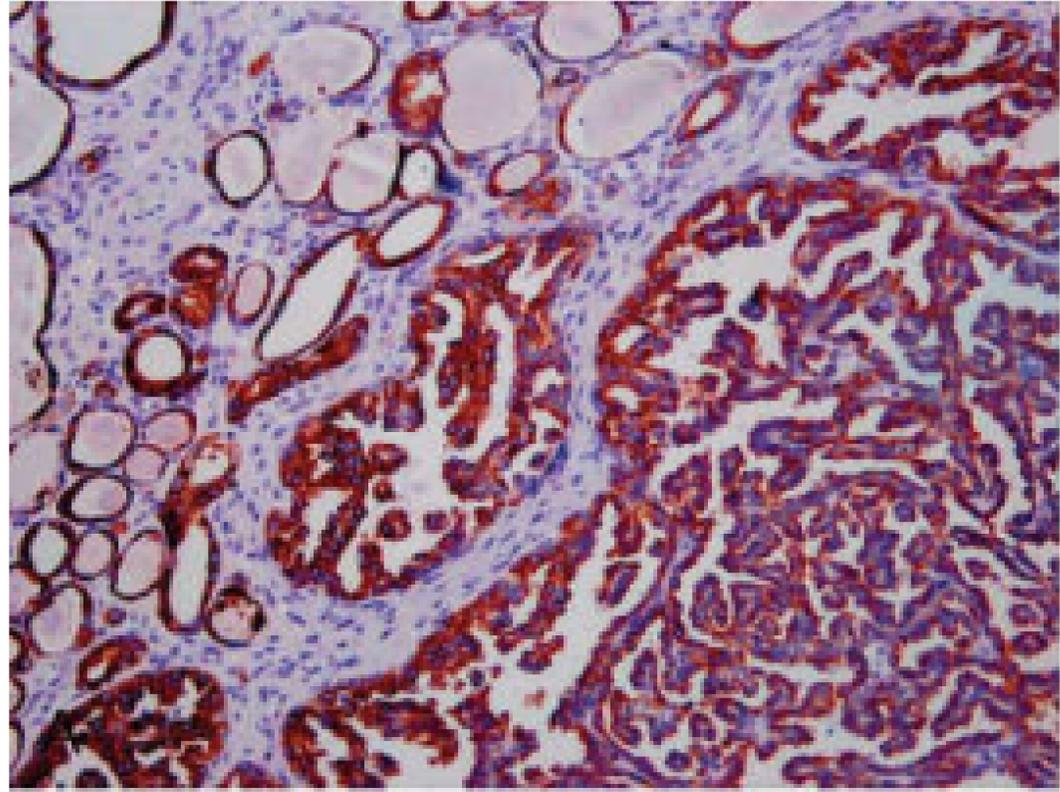


G、周围集合管内原位异型增生；H、肉瘤样结构（rhabdoid features）



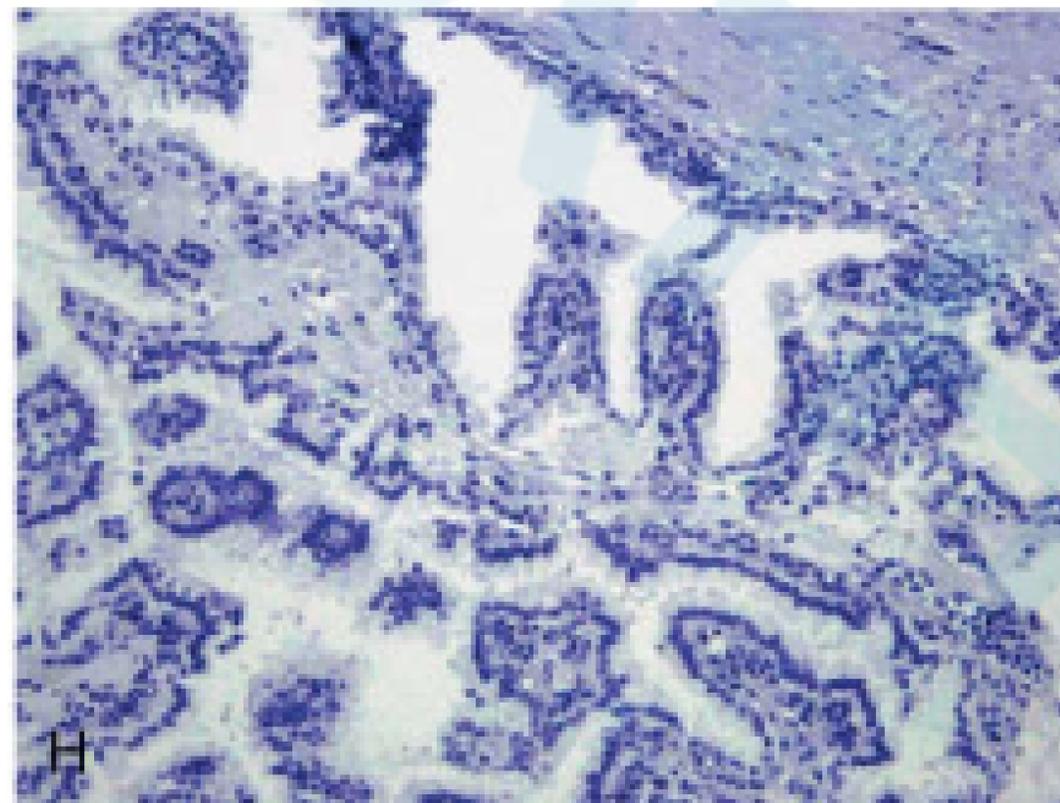
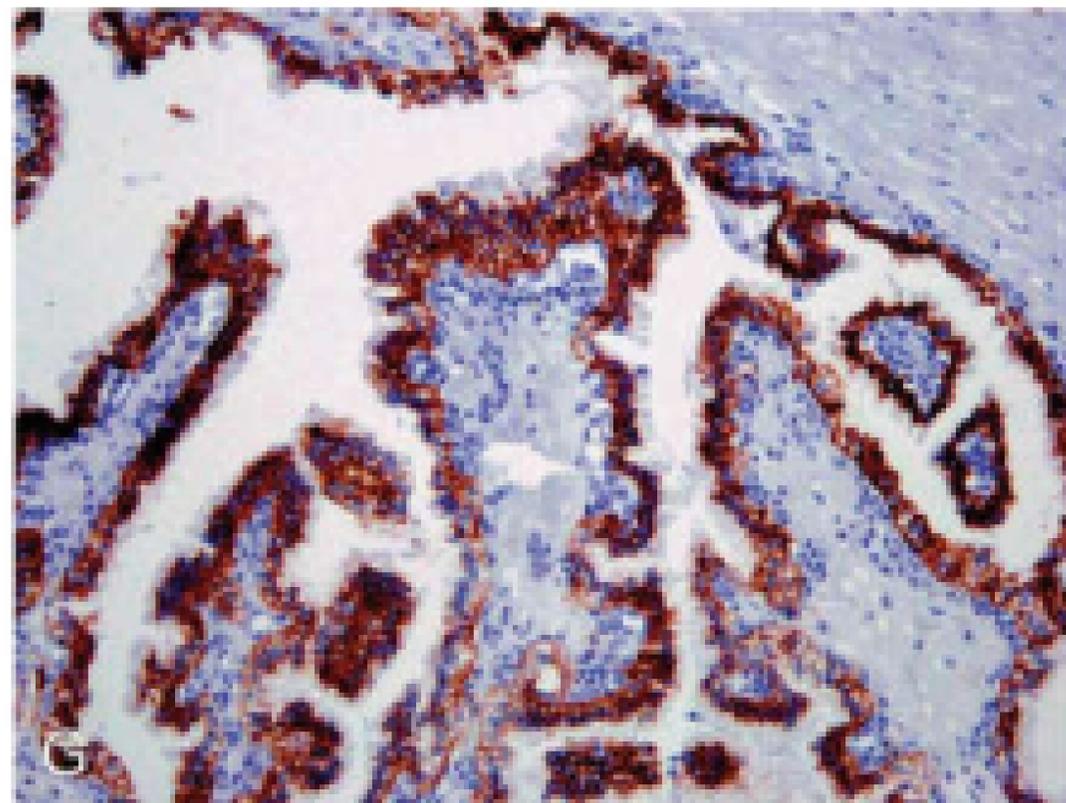
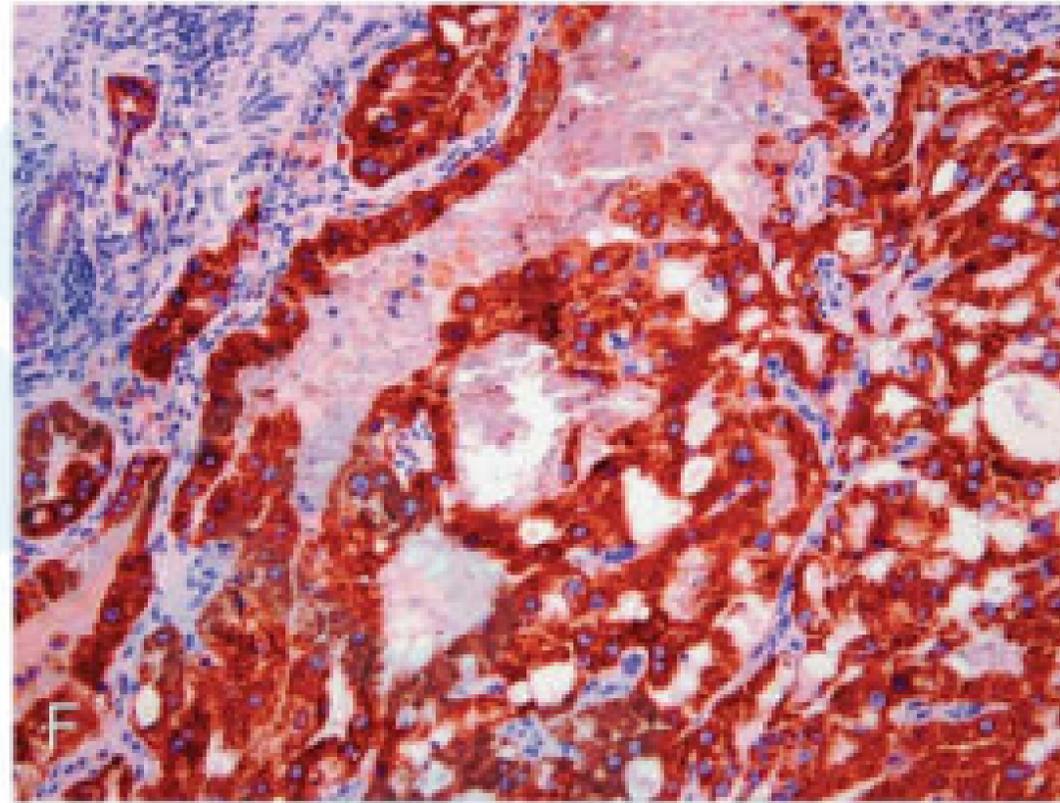
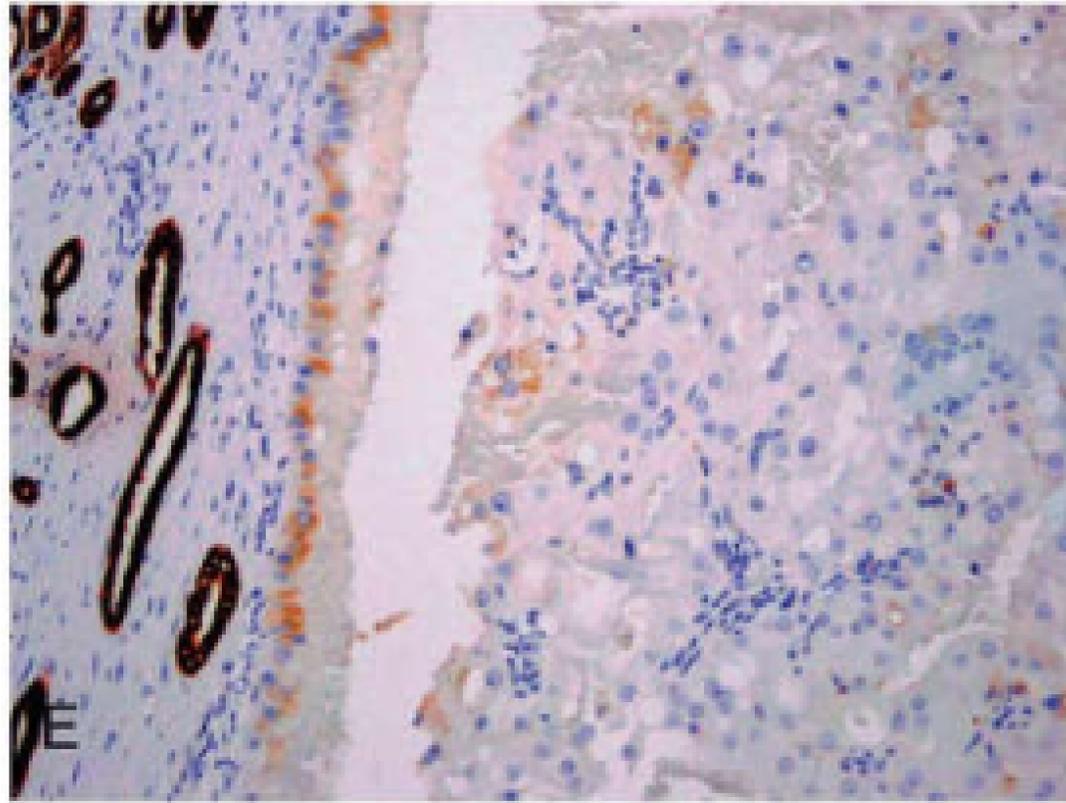


**THANK YOU**



乳头状肾细胞癌CK7  
(A)、AMACR (B)  
均阳性；

透明细胞肾细胞癌CK7  
(C)、AMACR (D)  
均阴性



ACD-RCC: 个别CK7阳性 (E)、AMACR (F) 弥漫强阳性;

终末期肾病的透明细胞乳头状肾细胞癌: CK7 (G) 弥漫强阳性、AMACR (H) 阴性