

# 透明细胞肾细胞癌颌下腺转移 1 例并文献复习

宋艳艳,左淑英

(聊城市第二人民医院 山东第一医科大学附属聊城二院病理科,山东 聊城 252600)

关键词:颌下腺;透明细胞肾细胞癌;转移性;鉴别诊断;免疫组化

中图分类号:R737.11 文献标志码:B

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏最常见的肿瘤,约占所有原发肾脏恶性肿瘤的90%<sup>[1]</sup>。根据组织病理学和细胞遗传学特点,肾细胞癌可分为透明细胞型肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、嫌色细胞癌、集合管癌、髓样癌等<sup>[2]</sup>。其中透明细胞肾细胞癌(clear cell RCC, ccRCC)是RCC最常见的病理类型,占有RCC的85%<sup>[3]</sup>。在所有RCC中,ccRCC具有侵袭性强、转移性高的特点。最常见的转移部位是肺、肝、脑、皮肤<sup>[4-6]</sup>、肾上腺、骨骼、对侧肾脏和腹膜后<sup>[3]</sup>。ccRCC在诊断时,已有25%的病例发生不同程度的转移;在以后的随访中,又出现50%的患者发生转移<sup>[5]</sup>。根据以往的报道,ccRCC转移到头颈部的概率在8%至15%之间<sup>[3-8]</sup>。在头颈部的转移瘤中,虽然甲状腺是最常见的转移部位,但是面部皮肤、鼻腔、硬腭、副鼻窦、扁桃体等也是转移的常见部位。腮腺是最常见的受累部位,而颌下腺发生转移是极其罕见的。继发性唾液腺的肿瘤占有唾液腺肿瘤的5%,85%都是来自头颈部皮肤的肿瘤<sup>[7]</sup>,而来自肾脏的转移瘤较为罕见。本文报告1例68岁的患者,在根治性肾切除术后10年,肿瘤转移到颌下腺。

## 1 临床资料

患者,男性,68岁,10年前因“右肾肿瘤”在我院泌尿外科住院,行“右肾摘除术”,术后病理结果显示:(右侧)透明细胞肾细胞癌,8 cm×5.5 cm×3 cm,核分级Ⅲ级,紧邻肾盂,输尿管残端及肾静脉未见癌细胞。数月前发现颌下区无明显诱因肿大,无疼痛

感,近期肿物逐渐增大,于2023年3月10日来我院就诊,超声检查结果显示左侧颌下腺内可见2.4 cm×2.0 cm实性低回声,边界尚清,欠规则(图1);CT检查结果显示左侧颌下腺见软组织密度影,边界清晰,边缘分叶,外侧小血管受压移位,病灶约1.6 cm×2.0 cm×2.1 cm(图2)。于2023年3月11日于我院病理科行细胞学检查,穿刺细胞病理学结果显示:少量上皮细胞,轻度异型,不排除涎腺源性肿瘤(图3)。遂以“左侧颌下腺肿瘤”收入我院口腔科后,行左侧颌下腺及肿瘤切除术。



图1 ccRCC颌下腺转移超声表现

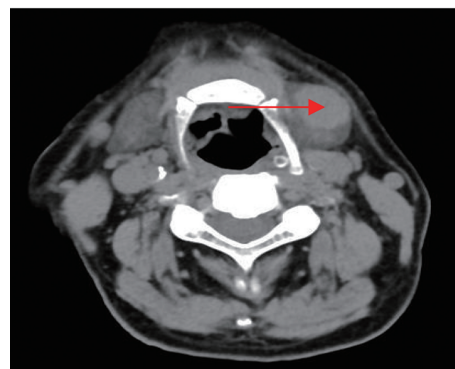


图2 ccRCC颌下腺转移CT表现

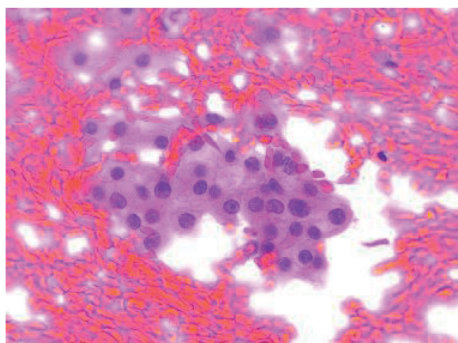


图3 ccRCC颌下腺转移细胞穿刺病理学观察( $\times 400$ )  
肿瘤细胞核大,深染,胞浆丰富,嗜碱性,轻度异型

病理组织大体观:颌下腺组织一块,体积为 $4\text{ cm} \times 3\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ ,表面部分光滑覆包膜,部分粗糙,切面查见一结节,体积为 $2.4\text{ cm} \times 1.5\text{ cm} \times 1.5\text{ cm}$ ,与周围组织分界清,切面暗红,质中。HE染色显示:肿瘤由非典型上皮细胞组成,细胞多形性,包膜清楚,细胞核深染,核仁不明显,细胞质丰富,呈透明或颗粒状。肿瘤细胞呈巢状和腺泡状排列,周围中可见散在薄壁窦状纤维血管构成的网状间隔,部分区域可见血管瘤样扩

张的血管,间质可透明变性(图4)。免疫组织化学染色:肿瘤细胞呈共同的急性淋巴母细胞白血病抗原(common acute lymphocyte leukemia antigen, CD10)、碳酸酐酶9(carbonic anhydrase, CAIX)、配对盒基因8(paired box gene 8, PAX8)、波形蛋白(vimentin)、细胞角蛋白8/18(cytokeratin 8/18, CK8/18)阳性(图5),细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、DOG1(discovered on GIST-1)、性别决定区Y框蛋白10基因(SRY-related HMG-box 10, SOX10)、细胞角蛋白5/6(cytokeratin 5/6, CK5/6)、S-100、雄激素受体(androgen receptor, AR)、p63、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、转录因子3(transcription factor 3, TFE3)均为阴性,Ki-67增殖指数为10%。病理诊断:结合病史、组织形态及免疫组织化学标记,符合ccRCC转移,体积为 $2.4\text{ cm} \times 1.5\text{ cm} \times 1.5\text{ cm}$ 。术后行全身核素骨扫描及头颅CT检查,未见其他部位转移。基于患者家庭原因,家属拒绝进一步免疫治疗。随访至2023年12月,未见其他部位的转移。

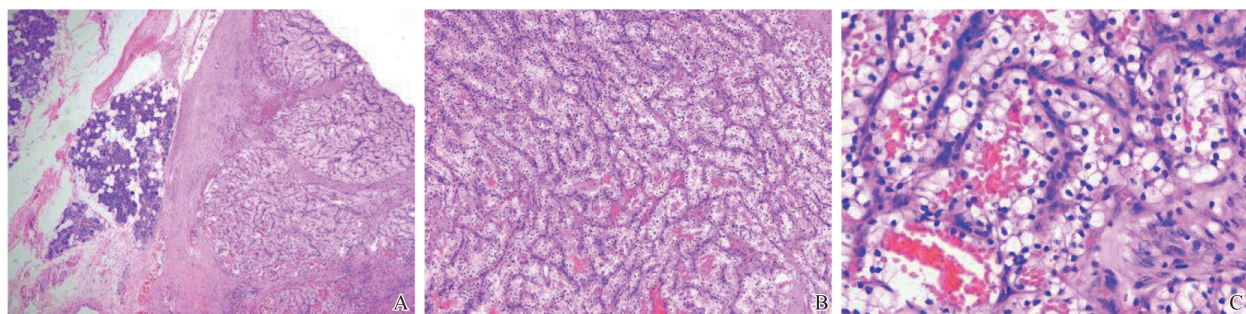


图4 颌下腺转移性ccRCC组织形态学观察(HE染色)

A:肿瘤与正常颌下腺组织边界清楚( $\times 40$ );B:肿瘤细胞排列呈巢状和腺泡状,可见薄壁窦状纤维血管网( $\times 100$ );C:肿瘤细胞多形性,细胞核深染,核仁不明显,细胞质透亮( $\times 200$ )。

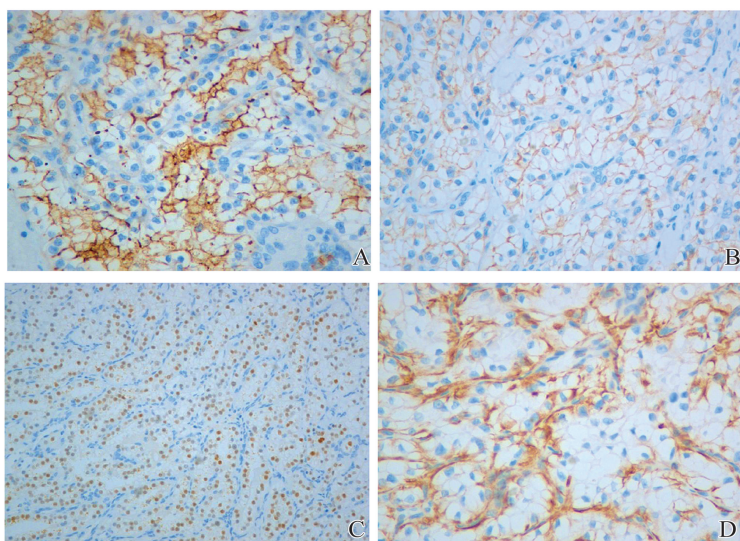


图5 颌下腺转移性ccRCC组织免疫组织化学染色

A:肿瘤细胞CD10( $80\%+$ , $\times 400$ );B:肿瘤细胞CAIX( $70\%+$ , $\times 400$ );C:肿瘤细胞PAX8( $80\%+$ , $\times 200$ );D:肿瘤细胞Vimentin( $80\%+$ , $\times 400$ )。

## 2 讨论

ccRCC 主要起源于近曲肾小管上皮细胞,是 RCC 最常见的病理亚型。ccRCC 在所有恶性肿瘤中约占 2%~3%,但在肾脏原发性恶性肿瘤中约为 85%<sup>[3]</sup>。ccRCC 多见于老年人,发病年龄多在 50~70 岁,具有显著的转移潜力,其发生转移的不同部位可能与肾脏巨大的血管流动和肿瘤适应不同血管微环境的能力有关<sup>[3-5]</sup>。

唾液腺原发肿瘤占头颈部肿瘤的 3%,小于 1% 的唾液腺肿瘤是转移瘤,转移瘤最常见的原发肿瘤是头颈部的鳞状细胞癌<sup>[4]</sup>。唾液腺包括腮腺、颌下腺和舌下腺,而在唾液腺转移瘤中,腮腺转移瘤多见,颌下腺转移瘤较为罕见<sup>[9]</sup>。关于 ccRCC 转移至颌下腺,文献中仅报道了 9 例<sup>[2-8,10-12]</sup>,其中 1 例位于 Wharton 导管<sup>[8]</sup>。所有病例均为老年人,诊断时平均年龄为 73.6 岁(60~97 岁);在性别上存在一定的差异性,男女比例为 6:3;值得注意的是,所有转移到颌下腺的病例多位于右侧颌下腺(7 例),1 例发生在左侧颌下腺,其他病例未见相关资料;转移灶多发生在原发灶的同侧或对侧,直径在 0.9~4 cm 之间<sup>[7,10,13-14]</sup>。9 例病例中,5 例患者以颌下腺出现无痛性肿块为首发症状,5 例患者既往已明确诊断出 ccRCC,其他病例未见相关资料。临床典型表现为单侧颌下腺触及无痛性结节,仅 1 例患者出现触痛,约有 50% 的患者可同时出现身体其他部位的转移<sup>[12]</sup>。然而值得注意的是,从诊断 ccRCC 到转移的时间间隔从几个月到 10 多年不等<sup>[3]</sup>,最长时间可达 11 年。本例患者在 ccRCC 术后 10 年出现左侧颌下腺转移,与上述文献报道一致。

颌下腺无论原发肿瘤还是转移瘤,在临床特征上均无明显的特异性,影像学上也仅提示颌下腺的占位,对肿瘤的定性诊断帮助不大。尽管有学者认为,颌下腺的占位性病变更前可以通过细针穿刺细胞学检查明确肿瘤的性质<sup>[15]</sup>,但是细针穿刺细胞学有一定局限性,有时肿瘤的部位对细针穿刺细胞学有一定的影响,从而使细针穿刺细胞学在一定程度上对原发性和转移性肿瘤的鉴别和明确诊断具有一定的缺陷,因此病理组织学诊断可作为颌下腺肿瘤诊断的重要方法。在鉴别诊断上,应与颌下腺原发肿瘤进行鉴别,如:①透明细胞样的腺泡细胞癌:肿瘤细胞 DOG1、SOX10 阳性,而 CD10 和 Vimentin 阴性;②透明细胞型黏液表皮样癌:可见黏液细胞,肿瘤细胞 CK7、CK5/6 阳性,CD10 和 Vimentin 阴性;

③上皮-肌上皮癌:可见肌上皮分化,肌上皮标记物(CK5/6、P63、CD10)阳性,而 CAIX 和 Vimentin 均阴性;④透明细胞为主型肌上皮癌:表达肌上皮标记物(CK5/6、P63、CD10),而 CAIX 和 Vimentin 均阴性。在进行鉴别诊断时,免疫组化标记物 CD10、Vimentin、PAX8、CA IX 等对鉴别诊断有帮助。在本文病例中肿瘤细胞呈 CD10、CAIX、PAX8、Vimentin 阳性,结合既往 RCC 的病史,符合 ccRCC 的转移。

在治疗上,主要根据确诊时所处病情的发展阶段采取治疗方案。对于独立的转移灶,临床一般多采取局部切除治疗。ccRCC 对放疗和化疗均不敏感。在 2022 年欧洲泌尿外科学会肾癌指南中,不再推荐使用酪氨酸激酶抑制剂作为转移性 ccRCC 的一线治疗方案<sup>[16]</sup>;而免疫抑制剂联合使用(如帕博利珠单抗联合阿西替尼或纳武单抗联合伊匹单抗)可作为转移性 ccRCC 的一线治疗方案<sup>[17-18]</sup>;对于无法接受或无法耐受免疫抑制剂治疗的患者,可选择分子靶向药物治疗。在 CABOSUN II 期试验<sup>[19]</sup>中,与舒尼替尼相比,卡博替尼明显改善患者的无病生存期和总缓解率,但仍存在治疗相关的不良事件。在 CheckMate214 III 期<sup>[20]</sup>试验中,与舒尼替尼治疗中低危 ccRCC 患者相比,伊匹单抗联合纳武单抗治疗在总生存率、总缓解率、完全缓解率有显著的改善,然而存在 3 至 4 级免疫介导的不良事件(im-mune-mediated adverse events, irAEs),但多数 irAEs 是可逆的,短期免疫抑制而不损害长期抗肿瘤免疫活性。在 COSMIC-313 III 期<sup>[21]</sup>试验中,卡博替尼+纳武单抗+伊匹单抗的三联疗法明显提高 ccRCC 患者的无病生存期,但存在较高的不良反应,irAEs、肝功能障碍和高血压的发生率更高。总之,联合用药的疗效与不良反应之间的利益权衡共同决定一线治疗方案的选择。文献中报道的 9 例患者,6 例行单侧颌下腺及肿瘤切除,1 例患者手术后进行放化疗治疗,另外 2 例文献中未见相关报道;其中 1 例患者在手术前接受帕唑替尼新辅助治疗,1 年后由于病情未见明显好转,而行单侧颌下腺及肿瘤切除术。本例患者因左侧颌下腺无痛性肿物就诊,未考虑到 ccRCC 转移的可能,入院后完善相关检查行左侧颌下腺及肿物切除术。不同病例报告的特征见表 1。

研究表明,ccRCC 发生远处转移的患者预后相对较差;中位生存期较短,约 12 个月左右;5 年生存率较低,多数低于 10%<sup>[14]</sup>。本例患者术后未进行任何治疗,随访至 2023 年 12 月,未见其他部位的转移。

表 1 文献报道病例的临床病理资料

作者	性别	年龄/岁	术后时间	转移部位	主要症状	治疗
Majewska 等 <sup>[7]</sup>	男	97	9 年	右侧颌下腺	质硬固定结节	未报道
Balaban 等 <sup>[5]</sup>	男	66	不明确	右侧颌下腺	结节	化疗
Serouya 等 <sup>[6]</sup>	女	60	9 年	右侧颌下腺	结节	手术切除
Miah 等 <sup>[3]</sup>	男	61	7 年	右侧颌下腺	无痛结节	手术切除
Moudouni 等 <sup>[4]</sup>	女	83	10 年	右侧颌下腺	结节	手术切除
Smits 等 <sup>[11]</sup>	男	60	未报道	未报道	未报道	未报道
Bedrosian 等 <sup>[12]</sup>	女	61	不明确	左侧颌下腺	结节	手术切除
Higuera 等 <sup>[13]</sup>	男	74	11 年	右侧颌下腺	无痛结节	帕唑替尼+手术
周嫔等 <sup>[10]</sup>	男	84	10 年	右侧颌下腺	无痛结节	手术切除
本例	男	68	10 年	右侧颌下腺	无痛结节	手术切除

如发现颌下腺区的无痛性肿块,要在第一时间排除原发肿瘤和头颈部肿瘤的转移。然而,在有 ccRCC 病史的患者中,颌下腺区的转移也应被视为鉴别诊断。颌下腺肿物一经诊断确诊为 ccRCC 转移,术后应采取免疫抑制剂联合(帕博利珠单抗联合阿昔替尼或纳武单抗联合伊匹单抗)治疗方案或靶向药物治疗以延长生存期。

本文中病例 ccRCC 颌下腺转移突出了综合诊断方法和罕见临床实体病例的意义。患者的 RCC 病史是考虑颌下腺结节转移的潜重要线索,强调了在此类病例中详细的病史记录的重要性。通过本例的学习,为颌下腺占位性病变的诊断进一步提供线索,对于有 RCC 病史的患者,即使间隔时间长久,也要警惕 ccRCC 的可能;不管活检或切除组织,均需结合组织形态学与免疫组织化学进行综合评估,避免潜在的诊断陷阱。

## 参考文献:

- [1] Wu F, Xia CW, Hai R, et al. Papillary thyroid carcinoma with clear cell renal cell carcinoma metastasized to the thyroid gland: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(6): 528.
- [2] Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(5): 612-624.
- [3] Miah MS, White SJ, Oommen G, et al. Late simultaneous metastasis of renal cell carcinoma to the submandibular and thyroid glands seven years after radical nephrectomy[J]. *Int J Otolaryngol*, 2010, 2010: 698014. doi:10.1155/2010/698014.
- [4] Moudouni SM, Tligui M, Doublet JD, et al. Late metastasis of renal cell carcinoma to the submaxillary gland 10 years after radical nephrectomy[J]. *Int J Urol*, 2006, 13(4): 431-432.
- [5] Balaban M, Dogruyol SV, Idilman IS, et al. Renal cell carcinoma metastasis to ipsilateral parotid and submandibular glands; report of a case with sonoelastographic findings[J]. *Pol J Radiol*, 2016, 81: 17-20. doi:10.12659/PJR.895430.
- [6] Serouya SM, Dultz LA, Concors SJ, et al. Late solitary metastasis of renal cell carcinoma to the submandibular gland[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(10): 2356-2359.
- [7] Majewska H, Skálová A, Radecka K, et al. Renal clear cell carcinoma metastasis to salivary glands - a series of 9 cases: clinico-pathological study[J]. *Pol J Pathol*, 2016, 67(1): 39-45.
- [8] Ficarra G, Pierleoni L, Panzoni E. Metastatic renal cell carcinoma involving Wharton's duct: a case report[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996, 81(5): 580-583.
- [9] Barnes, Leon, Eveson, et al. WHO organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors[M]. 3th ed. Lyon: IARC Press, 2005: 430.
- [10] 周嫔,叶恩如,杨佩浓,等.肾透明细胞癌术后 10 年转移至颌下腺 1 例[J]. *浙江医学*, 2020, 42(24): 2693-2694.  
ZHOU Pin, YE Enru, YANG Peinong, et al. Metastasis of renal clear cell carcinoma to submandibular gland 10 years after operation: a case report[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2020, 42(24): 2693-2694.
- [11] Smits JG, Slootweg PJ. Renal cell carcinoma with metastasis to the submandibular and parotid glands. A case report[J]. *J Maxillofac Surg*, 1984, 12(5): 235-236.
- [12] Bedrosian SA, Goldman RL, Dekelboum AM. Renal carcinoma presenting as a primary submandibular gland tumor[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1984, 58(6): 699-701.
- [13] Higuera F, Boccalatte LA, Labanca J, et al. Renal clear cell carcinoma metastasis to submandibular gland; case

- report and review of the literature[J]. J Surg Case Rep, 2018(10):261.
- [14] Liu F, Li FY, Zhou RX. Unusual case of gallstones with chronic cholecystitis revealing a metachronous gallbladder metastasis from renal clear cell carcinoma[J]. ANZ J Surg, 2020, 90(4): E87-E88.
- [15] Udager AM, Rungta SA. Metastatic renal cell carcinoma, clear cell type, of the parotid gland: a case report, review of literature, and proposed algorithmic approach to salivary gland clear cell neoplasms in fine-needle aspiration biopsies[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(11): 974-983.
- [16] 张凯, 朱刚. 2020版EAU肾细胞癌诊疗指南更新解读之二[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(8): 578-580. ZHANG Kai, ZHU Gang. The update interpretation of 2020 EAU renal cell carcinoma guideline(Part II)[J]. Chinese Journal of Urology, 2020, 41(8): 578-580.
- [17] Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial[J]. ESMO Open, 2020, 5(6): e001079.
- [18] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(12): 1116-1127.
- [19] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(14): 1277-1290.
- [20] Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update[J]. Eur J Cancer, 2018, 94: 115-125. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.012.
- [21] Powles T, Motzer RJ, Albiges L, et al. Outcomes by IMDC risk in the COSMIC-313 phase 3 trial evaluating cabozantinib (C) plus nivolumab (N) and ipilimumab (I) in first-line advanced RCC (aRCC) of IMDC intermediate or poor risk[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6 suppl): 605.

(编辑:房红娟)

读者·作者·编者

## 特殊问题的处理

文章中不写出患者姓名,可采用“患者”、“例1”等非特定代词。某些特定领域(如放射医学)的特定情况,可按国际惯例用专指性符号代表某一特定病例。病案号、门诊号、病理号、尸检号以及涉及具体病人的号码一律省略。“°”是平面角“度”的符号,不能用以表示病变的程度。例如:三度烧伤可以写成“Ⅲ度烧伤”,不能写成“Ⅲ°烧伤”。用“0”表示手术缝线的号数,可写成“3-0”、“4-0”,不宜写成“000”、“0000”或“3个0”、“4个0”。

(本刊编辑部)