

一例肾癌肌肉及头皮转移案例

赵文铄¹, 李延江^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学医学院附属医院泌尿外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月23日; 发布日期: 2023年3月30日

摘要

肾癌是泌尿外科肿瘤中常见的一类恶性肿瘤, 主要病理类型有肾透明细胞癌、乳头状细胞癌、嫌色细胞癌等, 以肾透明细胞癌最为常见, 占成人肾恶性肿瘤的70%~80%, 传统的肾癌“三联征”: 血尿、疼痛、腹部肿块, 随着医疗水平的不断提高, 以及人们体检意识的增强已经不再常见, 大多数出现肾癌三联征的患者多处在肿瘤晚期。约20%~30%的患者就诊时已出现转移, 并且这一部分患者的5年生存率较低。肾癌远处转移部位以淋巴结、肺、骨、脑、肝脏等常见, 而肾癌伴肌肉及头皮转移少见。本文报道了一例肾癌术后并发肌肉、头皮转移的案例, 并对患者的个性化治疗方案进行讨论。

关键词

转移性肾癌, 免疫治疗, 靶向治疗

Renal Cell Carcinoma with Muscle and Scalp Metastases: A Case Report

Wenshuo Zhao¹, Yanjiang Li^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 23rd, 2023; published: Mar. 30th, 2023

Abstract

Renal Cell Carcinoma is a common malignant tumor in urologic surgery, the main pathological types include clear cell carcinoma of kidney, papillary cell carcinoma, chromophobe cell carcinoma, etc. Clear cell carcinoma of kidney is the most common, accounting for 70%~80% of adult

*通讯作者 Email: lyj2001353@163.com

renal malignant tumors. The traditional “triad” of renal cell carcinoma is as follows: Hematuria, pain and abdominal mass are no longer common with the continuous improvement of medical level and the enhancement of people’s awareness of physical examination. Most patients with renal cell carcinoma triad are mostly in the advanced stage of tumor. About 20%~30% of patients have metastases at the time of visit, and the 5-year survival rate of these patients is low. Lymph nodes, lung, bone, brain, liver and other distant metastatic sites of renal cancer are common, but renal cancer with muscle and scalp metastasis is rare. In this paper, we report a case of renal carcinoma complicated with muscle and scalp metastasis after surgery, and discuss the individualized treatment of the patient.

Keywords

Metastatic Renal Cell Carcinoma, Immunotherapy, Targeted Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

目前手术治疗是局限性肾细胞癌患者的唯一治疗手段, 对于 T1a-b 期的肾癌患者建议通过肾部分切除术而非根治性肾切除术进行治疗[1]。目前对于局限性肾癌患者, 术后仍有高达 40%发生远处转移[2]。对于出现复发转移的患者, 除了手术治疗外, 靶向药物治疗也大大提高了这一部分患者的无进展生存期和总生存期[3], 然而随着用药时间的延长, 大部分患者对靶向药物出现耐药性, 从而影响治疗效果[4]。除靶向药物治疗外, 还可选择靶向药物联合程序性死亡受体 1 (programmed death-1 PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1 PDL-1)抑制剂治疗[4] [5]。多项研究表明靶向药物联合免疫治疗给晚期肾癌的患者带去了希望, 结合了两种药物的优势互补, 减少了免疫耐受, 可有效改善患者的预后[4]。

2. 个案报道

患者男, 39 岁, 2020 年 10 月, 患者因“查体发现肾占位性病变 9 天”收入我科, 患者既往糖尿病史, 无手术史, 术前患者血常规及肾功能均无异常, 下腹部增强 CT (图 1)可见左肾团块状软组织密度影, 长径约 46 mm × 51 mm, 内见钙质影, 增强扫描呈明显不均匀强化, 与左肾盂分界不清。胸部 CT 及下腹增强 CT 均未发现远处转移征象。入院排除禁忌后行腹腔镜下肾癌根治性切除术, 术后病理(图 2)示:(右肾)透明细胞性肾细胞癌伴坏死(大小 5*4*3.5 cm, WHO/ISUP 分级: II~III 级, 局灶呈 IV 级), 紧邻肾被膜, 未累及肾盂粘膜及肾窦脂肪, 输尿管断端及肾门脉管断端均未见癌累及。免疫组化结果: CK7(-), CD10(+), CD117(-), Vimentin 部分(+), CA IX(+), Pax-8(+), P504S(+), TFE3(-), TFEB(-), Ki-67(+, 30%)。患者术后 3 个月复查时行胸部 CT 提示左肺多发小结节影, 建议患者定期复查随访。2021 年 7 月患者再次复查胸部 CT (图 3)提示左肺多发结节影, 较前增多、增大, 考虑转移瘤可能性大。行 PET-CT 示(图 4): 1) ① 左肺多个软组织密度结节, 边界清, 代谢增高, SUVmax 为 18.0, 考虑肺转移瘤; ② 左侧腹膜软组织密度结节, 代谢增高, SUVmax 为 2.3, 不排除腹膜转移瘤, 请结合临床。2) 左肾术后改变, 左侧肾区片状软组织密度及高密度吻合线影, 代谢轻度增高, SUVmax 为 2.8, 考虑术后改变可能, 建议随访。3) 右侧顶部皮下软组织密度结节, 代谢增高, SUVmax 为 13.6, 请结合临床必要时获得病理诊断。

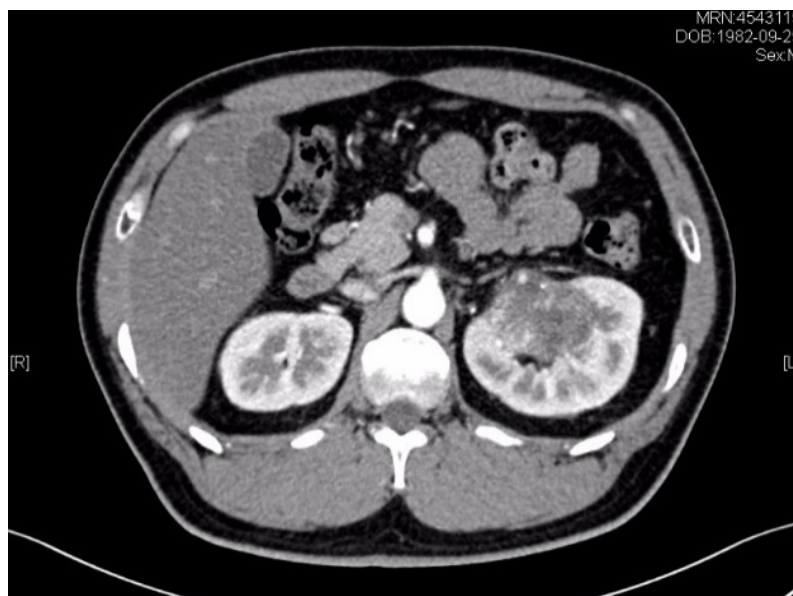


Figure 1. Enhanced CT of lower abdomen
图 1. 下腹部增强 CT

肉眼所见: 根切肾组织一件带周围脂肪, 肾组织大小15*10*5cm, 于肾一极见一结节型肿物, 大小5*4*3.5cm, 切面五彩状, 侵及局部肾被膜。

镜下所见:

病理诊断: (右肾)透明细胞性肾细胞癌伴坏死(大小5*4*3.5cm, WHO/ISUP分级: II-III级, 局灶呈IV级), 紧邻肾被膜, 未累及肾盂粘膜及肾窦脂肪, 输尿管断端及肾门脉管断端均未见癌累及。免疫组化结果: CK7 (-), CD10 (+), CD117 (-), Vimentin部分(+), CA IX (+), Pax-8 (+), P504S (+), TFEB (-), TFEB (-), Ki-67 (+, 30%)。

Figure 2. Histopathology of the affected kidney
图 2. 患肾组织病理学



(a)

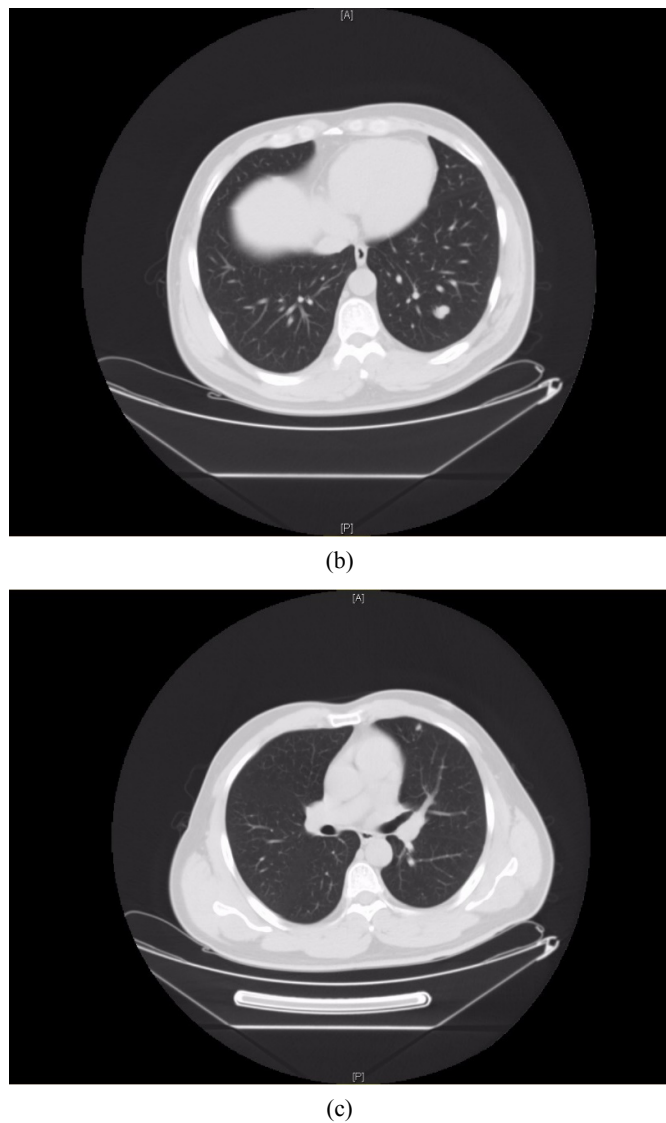


Figure 3. Chest CT in July 2021
图 3. 2021-7 胸部 CT

检查结论:

- ①左肺多个软组织密度结节, 边界清, 代谢增高, SUV_{max} 为 18.0, 考虑肺转移瘤; ②左侧腹膜软组织密度结节, 代谢增高, SUV_{max} 为 2.3, 不排除腹膜转移瘤, 请结合临床
- 左肾术后改变, 左侧肾区片状软组织密度及高密度吻合线影, 代谢轻度增高, SUV_{max} 为 2.8, 考虑术后改变可能, 建议随访
- 右侧顶部皮下软组织密度结节, 代谢增高, SUV_{max} 为 13.6, 请结合临床必要时获得病理诊断
- 脂肪肝

Figure 4. Positron Emission Tomography-Computed Tomography report
图 4. PET-CT 报告

遂给予患者舒尼替尼靶向治疗, 同时为患者头皮肿物行穿刺活检, 术后病理示: (头皮)恶性肿瘤, 结合病史倾向转移, 建议免疫组化进一步确诊。加做免疫组化示: (头皮)转移性肾透明细胞癌(WHO/ISUP4级)免疫组化: Pax-8(+), CA IX(+), CD10(+), P504S(-)。此为患者外院病理我院会诊结果。2021年8月, 患者门诊复诊时自述右上肢肿胀, 行上肢血管超声示(图5): 右肘部下方肌层低回声团块, 行肿物穿刺术后病理(图6)示: (右上肢团块穿刺活检)纤维组织中见低分化恶性肿瘤细胞浸润, 免疫组化结果: CKpan(+), Vimentin(+), Pax-8(+), CA IX(+), CD10(+), MyoD1(-), Myogenin(-), CDK4(-), MDM2(-), S100(-)。结合免疫组化结果及病史, 首先考虑肾细胞癌转移。遂给予替雷利珠单抗 200 mg 静滴治疗, 并继续口服舒尼替尼靶向治疗。



Figure 5. Ultrasonography of upper limb mass
图 5. 右上肢肿块超声

肉眼所见: 右上肢团块: 穿刺组织三条, 合计长3cm, 直径0.2cm。

镜下所见:

病理诊断: (右上肢团块穿刺活检)纤维组织中见低分化恶性肿瘤细胞浸润, 建议免疫组化(10项)辅助诊断。

Figure 6. Histopathology of upper limb mass
图 6. 右上肢肿块组织病理学

3. 诊疗过程

患者于我院行 PET-CT 检查后诊断为肺继发性恶性肿瘤, 给予口服舒尼替尼靶向治疗, 1 月后门诊复诊取得右上肢肿块病理, 遂收入我科, 入院后实验室检查结果均未见明显异常, 遂给予替雷利珠单抗 200 mg 静滴治疗, 并联合口服舒尼替尼靶向治疗。

4. 预后

经过舒尼替尼联合替雷利珠单抗治疗 1 周期后患者头皮肿块及右上肢症状已缓解, 多周期治疗后复查胸部 CT 提示肺部转移瘤较前缩小, 由于各种因素, 患者于当地医院进行了复查, 患者仅提供了检查报告(图 7, 图 8)。

发布时间: 2021-08-09 16:30:06

检查描述:

双侧胸廓对称, 纵隔居中。双肺纹理增重、模糊, 左肺内示多发大小不一的结节状高密度影, 最大者位于左肺下叶外基底段 (Se3:Img313) 见实性结节, 大小为1.5cm×1.5cm。双侧支气管开口通畅。双侧胸腔未见积液。所扫及左肾区示条状高密度影。

诊断意见:

健康查体

检查结果:

- 1.左肺内多发结节影, 考虑转移瘤可能性大, 请结合临床。
- 2.左肾Ca术后复查所见, 请结合临床及前片对照。

Figure 7. Chest CT of August in 2021 (patient-provided)

图 7. 2021 年 8 月胸部 CT 报告(患者提供)

发布时间: 2022-10-08 10:50:29

检查描述:

双侧胸廓对称, 双肺内示多发大小不一的结节状高密度影, 左肺下叶前内基底段 (Se402:Img239) 见实性结节, 大小约为1.2cm×1cm。双侧支气管开口通畅。纵隔居中, 内未见肿大淋巴结。双侧胸腔未见积液。肝脏大小、形态正常, 增强后肝实质内未见明显异常密度影。胆囊大小可, 囊内未见明显异常密度影。胰腺、脾脏未见明显异常。双侧肾上腺形态自然, 密度未见异常改变。右肾体积略大, 实质内未见明显异常密度, 肾盂肾盏未见扩张。左肾切除术后。肠管排列规整, 未见明显扩张积液积气。膀胱充盈良好, 其内未见明显异常密度影。前列腺内见高密度钙化灶。盆腔内未见积液及肿大淋巴结。

诊断意见:

肾恶性肿瘤,肾恶性肿瘤,多部位继发恶性肿瘤,2型糖尿病,恶性肿瘤免疫治疗,上呼吸道感染

检查结果:

- 1.双肺内多发小结节。
- 2.左肾切除术后改变。
- 3.前列腺钙化灶。

Figure 8. Chest CT report of subsequent visit in 2022 (patient-provided)

图 8. 2022 年复诊胸部 CT 报告(患者提供)

5. 讨论

肾透明细胞癌作为一种泌尿系统恶性肿瘤, 约有 40% 的患者死于远处转移[6], 该病例中患者出现了头皮转移, 在转移至皮肤的恶性肿瘤中, 肾癌约占 6% [7], 同时该患者出现肌肉转移, 肾癌伴骨骼肌转移较为少见。该病例中的头皮肿物及患者右上肢团块穿刺的免疫组化中, CD10(+), Pax-8(+)符合转移性肾癌的表现[8]。肾癌早期缺乏明显的临床表现, 以至于大部分患者发现时就已发生了远处转移。

肾癌对于化学治疗及放疗并不敏感[9], 但由于肾癌是一种免疫原性较强的肿瘤, 因此免疫治疗可用于发生远处转移的患者[10], 过去的 10 几年间, 靶向治疗有效的改善了患者的预后[6]。在缺氧状态下, 缺氧诱导因子 α (HIF α)与 HIF β 结合形成 HIF α/β 复合物并调节基因转录, 导致受 HIF 基因调控的如血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子 α (TGF α)高表达, 并与其同源受体相结合激活一系列激酶依赖性通路, 如 RAF-MEK-ERK 通路及磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B (AKT)-雷帕霉素(mTOR)通路, 从而促进肿瘤的发生[11]。其中, 酪氨酸激酶抑制剂如: 舒尼替尼, 通过抑制血管内皮生长因子发挥作用[12]。虽然靶向药物可改善患者预后, 提高患者无进展生存期以及总生存期, 但会出现患者耐药而降低治疗效果的现象。近年来, 免疫检查点抑制剂的使用改善了转移性肾细胞癌患者的总生存期, NCCN 指南中推荐晚期肾透明细胞癌患者免疫联合靶向治疗[13], 抗 VEGF 药物对肿瘤浸润性 T 淋巴细胞(TILs)和骨髓细胞群具有免疫调节作用[14][15], 而 PD-1 抗体通过阻断 PD-1/PD-L1 结合使 T 细胞恢复活性从而增强免疫应答[16], 二者可联合应用起到抑制肿瘤的作用。研究表明, 免疫抑制剂联合靶向药物治疗组(阿特珠单抗 - 贝伐珠单抗)无进展生存期高于靶向药物单药治疗组(舒尼替尼)[17], 再一次证明了免疫抑制剂联合靶向药物治疗的优越性, 给转移性肾癌的患者带去了希望。此病例中同样采用了联合治疗的方案并在短期内取得了临床获益, 在药物的选择上结合了当前国际的诊疗共识以及患者自身情况进行了个体化的治疗, 以人为本的治疗可缓解患者病情的同时兼顾患者的生活压力, 避免出现因病致贫的情况。目前对于晚期肾透明细胞癌的治疗还在进一步的探索, 对于一些病情复杂、少见的患者, 常规治疗方案效果不佳时, 可对治疗方案进行调整。

参考文献

- [1] Ljungberg, B., et al. (2019) European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology*, **75**, 799-810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>
- [2] 王宁, 李明义, 杨培谦. 肾癌预后分析系统概述[J]. 中国医刊, 2016, 51(9): 26-28. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1070.2016.09.007>
- [3] Singh, D. (2021) Current Updates and Future Perspectives on the Management of Renal Cell Carcinoma. *Life Sciences*, **264**, Article ID: 118632. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118632>
- [4] 马巍巍, 王龙信. 转移性肾癌免疫治疗的新进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(2): 349-352.
- [5] 熊斌, 鲁伟. 转移性肾癌治疗的现状和进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(4): 308-311.
- [6] Abe, H. and Kamai, T. (2013) Recent Advances in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Urology*, **20**, 944-955. <https://doi.org/10.1111/iju.12187>
- [7] Brady, L.W., O'Neill, E.A. and Farber, S.H. (1997) Unusual Sites of Metastases. *Seminars in Oncology*, **4**, 59-64.
- [8] Lew, M., Foo, W.-C. and Roh, M.H. (2014) Diagnosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma on Fine-Needle Aspiration Cytology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **138**, 1278-1285. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0283-CC>
- [9] Motzer, R.J., Nanus, D.M., Russo, P. and Berg, W.J. (1997) Renal Cell Carcinoma. *Current Problems in Cancer*, **21**, 185-232. [https://doi.org/10.1016/S0147-0272\(97\)80007-4](https://doi.org/10.1016/S0147-0272(97)80007-4)
- [10] Jantzer, P. and Schendel, D.J. (1998) Human Renal Cell Carcinoma Antigen-Specific CTLs: Antigen-Driven Selection and Long-Term Persistence *in Vivo*. *Cancer Research*, **58**, 3078-3086.
- [11] Clark, P.E. (2009) The Role of VHL in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Its Relation to Targeted Therapy. *Kidney International*, **76**, 939-945. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.296>
- [12] Malhotra, K.P., Gupta, A., Shukla, S., Agarwal, G.R. and Malhotra, H.S. (2021) Metastases from Renal Cell Carcino-

- ma—Report of Three Unpredictable Cases and Literature Review. *Indian Journal of Cancer*, **58**, 273-277.
- [13] 周莉, 盛锡楠. 晚期肾癌的免疫治疗进展与述评[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3): 149-153. <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1519>
- [14] Braun, D.A., *et al.* (2021) Beyond Conventional Immune-Checkpoint Inhibition—Novel Immunotherapies for Renal Cell Carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 199-214. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00455-z>
- [15] Hirsch, L., Flippot, R., Escudier, B. and Albiges, L. (2020) Immunomodulatory Roles of VEGF Pathway Inhibitors in Renal Cell Carcinoma. *Drugs*, **80**, 1169-1181. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01327-7>
- [16] McKay, R.R., Bossé, D. and Choueiri, T.K. (2018) Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 3615-3623. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0253>
- [17] Rini, B.I., *et al.* (2019) Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib in Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (Immotion151): A Multicentre, Open-Label, Phase 3, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **393**, 2404-2415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30723-8)