

腎細胞癌的臨床表現與診斷

羅若玲^{1,3} 吳岱蓉² 高芷華^{2,3}

天主教輔仁大學附設醫院內科部¹ 血液腫瘤科² 腎臟科³
天主教輔仁大學醫學院醫學系

摘要

腎細胞癌不是一種常見的癌症，其危險因子眾多，症狀變化多端，從沒有症狀，到貧血、發燒、高鈣血症和腫瘤伴生徵候群等都有可能出現。診斷除了靠典型臨床表現外，有不少是透過偶然發現的影像檢查變化，因此如何早期診斷，是一個值得吾人複習的疾病。

關鍵詞：腎細胞癌 (Renal cell carcinoma)
危險因子 (Risk factors)
臨床表現 (Clinical manifestations)
診斷 (Diagnosis)

前言

腎細胞癌並非常見癌症，在全球，它大概佔全部癌症的 3-5%¹。根據台灣 105 年癌症登記年報，腎細胞癌大概也只佔全部癌症發生率的 1.29%，於台灣癌症發生率的排名在男性為第 15 位、女性為第 18 位²，因此，大家容易忽略它的可能性。患者可能出現的症狀多端且變異很大，是一種很特別的癌症。本文將就腎細胞癌的危險因子、臨床表現與診斷等面向逐一介紹。

原發性腎臟腫瘤的種類

最常見是腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC)，由腎臟的皮質 (cortex) 長出，約佔 80-85%。第二常見的是由腎盂 (renal pelvis) 長出的移行細胞癌 (transitional cell carcinoma)，約佔 8%。其他比較少見的腫瘤則包括實質上皮瘤 parenchymal epithelial tumors (例如 oncocyto-

mas)、集尿管腫瘤 (collecting duct tumors) 和腎肉瘤 (renal sarcomas) 等³。

腎細胞癌的病理生理學

其中，腎細胞癌 (RCC) 中又可根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 2016 組織學分類分為腎亮細胞癌 (renal clear cell carcinoma, ccRCC)，及非亮細胞癌 (non-clear cell carcinoma)。在腎細胞癌中，亮細胞癌佔了其中的 60%，而在轉移性腎細胞則佔了大約 75-80%；其在病理組織學下呈現透明細胞樣、腺泡生長模式，以及豐富的血管生長脈絡。而在分子學研究方面，腎亮細胞癌有 90% 有 chromosome 3p 的雜合性缺失 [loss of heterozygosity (LOH)]，以及 70% 左右有 von Hippel Lindau (VHL) 基因 (位在 3p25 locus) 的去活性 (inactivation)。VHL 本來會和 E3 鍵結後和 hypoxia inducible factors (HIFs) 結合形成複合體，引發 HIFs 蛋白酶體介

導的降解 (proteasome-mediated degradation)。HIFs 本身是一個轉錄激活因子 (transcription activator)，可活化下游的血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的轉錄，進而促進血管新生。因此，目前在轉移性亮細胞癌的治療上，抑制血管新生因子的標靶治療佔有很重要的角色。除了 VHL 基因以外，目前還有發現幾個基因也在腎亮細胞癌扮演重要的角色，並且有可能會和標靶治療的療效有相關，如同樣在 chromosome 3p 上的 PBRM1 (40%)、SETD2 (15%)、BAP1 (15%)，及在 X- 染色體上的 KDM5C (7%)。

而非亮細胞癌則是一群組織型態各異的混稱，其中有乳頭狀腎細胞癌 (papillary renal cell

carcinoma)，它是除了腎亮細胞癌中的第二大組成，佔了腎細胞癌中的 10-15%。其中又分為第一型 (type 1) 及第二型 (type 2)。第一型的 pRCC 在基因上幾乎都有染色體 7 或 17 的三染色體 (trisomy) 或是染色體增長 (chromosome gain) 及 MET 基因的突變。

Chromophobe RCC (chRCC) 則為腎細胞癌中第三常見的腫瘤，佔 6-11%。在組織學上常看到偏紅的嗜酸性細胞質，與亮細胞癌相比，此種腫瘤有比較好的預後。其他則還有像 MiT family translocation RCC 等很少見的腫瘤型態⁴⁻⁶。

VHL-HIF-EPO 途徑在 RCC 進展中的作用，請參考圖一。

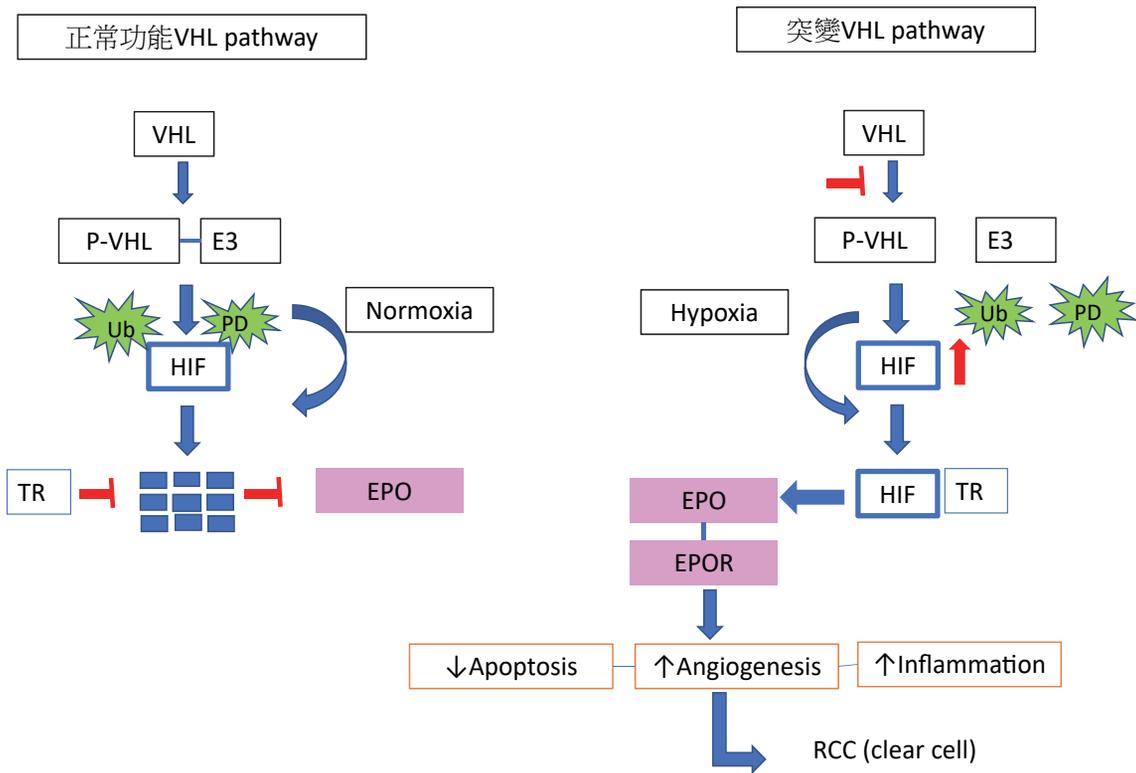


圖 1：VHL-HIF-EPO 途徑在腎細胞癌 (RCC) 進展中的作用。

一個有功能性的 Von-Hippel-Lindau (VHL) 基因會產生磷酸化的 VHL 蛋白 (pVHL)。pVHL 又會和 E3 連接酶形成複合物，在正常氧量時會促進導致缺氧誘導因子蛋白 (hypoxia-inducible factors, HIF) 的泛素化 (poly-ubiquitination, Ub) 及蛋白酶體降解 (proteasomal degradation, PD)。結果就可避免 HIF 易位 (translocation, TR) 至細胞核，進而避免進一步活化一些類似紅血球生成素 (erythropoietin, EPO) 等物質。

當 VHL 基因突變的時候，就進一步避免了 VHL 蛋白磷酸化，以及和 E3 連接酶結合成複合物，結果就導致 HIF 蛋白穩定不降解而量增加。HIF 蛋白就會易位至細胞核而且在細胞核中形成複合體 (dimers) 並活化生成 EPO。EPO 的生成會和它的受體 (EPOR) 結合，而導致血管新生增加、發炎反應增加、細胞凋零減少。

除了 VHL 基因突變外，平常在缺氧狀態下也會導致 EPO 的產生，是因為在正常氧氣量下，HIF 蛋白會降解，而在缺氧狀態下 HIF 蛋白則會穩定，導致易位至細胞核，活化生成 EPO。

腎細胞癌的危險因子

不同的腎細胞癌有不同的危險因子，目前研究指出可能的危險因子包括⁷：

一、抽菸：與香菸暴露量相關。

二、肥胖：過度肥胖可能改變賀爾蒙，因而誘發腎細胞癌。

三、工作場所暴露長期接觸特定物質，例如：鎘金屬，一些除草劑和有機溶劑，特別是三氯乙烯。

四、家族史：尤其兄弟姊妹有腎細胞癌者，獲得腎細胞癌的機率較高。

五、高血壓

六、特定藥物，例如：非那西丁 (phenacetin)：以前廣泛使用的止痛藥成分，因其與腎細胞癌相關性強，在美國已禁止使用超過 30 年。

七、晚期腎病變患者，尤其接受長期透析的患者，獲得腎細胞癌的機率較高。

八、性別：男性獲得腎細胞癌的機率比女性多 2 倍以上。

九、種族：非裔美國人和美洲印第安人 / 阿拉斯加原住民較白人更容易有腎細胞癌。

十、基因及遺傳因子：像是逢希伯 - 林道症候群 (Von Hippel-Lindau Disease)、遺傳性乳突狀腎細胞癌 (hereditary papillary renal cell carcinoma)、遺傳性平滑肌瘤 - 腎細胞癌 (hereditary leiomyoma-renal cell carcinoma)、結節性硬化症 (tuberous sclerosis) 等疾病都具有特定遺傳基因，易導致腎細胞癌。

腎細胞癌的臨床表現

Skinner 等人⁸回顧了 309 位患有腎細胞癌的病人，發現病人最常見的症狀是血尿、腹部疼痛、腹部腫瘤和體重下降，通常有以上症狀表示腫瘤已侵犯到鄰近的器官或已有遠端轉移。雖然血尿、腰痛和腹部腫瘤被喻為三種典型的症狀 (classic triad)，但近年來的報告，已比較少提到病人有以上三種典型症狀，反而很多病人是在接受其他原因的影像檢查時意外地發現了腎臟腫瘤。因為病人不一定有症狀，所以約 27% 的病人在發現腎細胞癌的時候已經有遠

處轉移的情形⁹。

當腫瘤已侵犯到集尿系統 (collecting system) 時，病人通常會有血尿 (40%)，嚴重者甚至會出現血塊。若病人很瘦，且其腎細胞癌長在腎臟的下沿，則病人自己或醫護人員在進行身體診察時，會在病人的腹部或腰部摸到沒有壓痛感、會隨著呼吸移動的腫瘤。

約 9-11% 的病人會出現陰囊精索靜脈曲張 (scrotal varicoceles)，大部分發生在左側¹⁰，其特徵是病人在平躺時，靜脈曲張不會消失，主要是因為腎腫瘤阻塞了腎靜脈，使生殖腺靜脈 (gonadal vein) 的血液無法進入腎靜脈。若腎細胞癌已侵犯到下腔靜脈，病人會出現下肢水腫、腹水、肝功能異常和肺動脈栓塞。在已有轉移的病人，其症狀會出現在被轉移的器官位置。最常見的轉移部位包括肺部、淋巴腺、骨頭、肝臟和腦部。

貧血 (29-88%) 症狀可以遠在腎細胞癌被診斷的數個月前即出現，有些病人是以正常血球性貧血 (normocytic anemia) 來表現，有些則是以小血球性貧血 (microcytic anemia) 來表現。大部分腎細胞癌病患之貧血是因為慢性疾病引起之貧血 (anemia of chronic disease)，也就是紅血球生長素 (erythropoietin) 被抑制所引起。少部分的小血球性貧血則是因為有一部分的腎細胞癌的病患會有血尿的症狀，進而造成缺鐵性貧血的產生。

有約 20% 的病人會發燒，通常伴隨著疲倦、夜間盜汗、食慾不振和體重下降等症狀¹¹。跟其他癌症一樣，病人可能會有惡病體質 (cachexia)。

腎細胞癌是其中一種會有腫瘤伴生徵候群 (paraneoplastic syndrome) 的癌症，可能會有以下數種荷爾蒙 (激素) 的異位性分泌：副甲狀腺素相關蛋白 (parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、紅血球生成素 (erythropoietin)、促性腺激素 (gonadotropins)、人類絨膜體乳促素 (human chorionic somatomammotropin)、類促腎上腺皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH-like substance)、腎素 (renin)、升糖素 (glucagon) 和胰島素 (insulin) 等¹¹。

在有肝臟轉移時，病人可能會有肝功能異常；但在沒有肝臟轉移的情況下，若肝功能出現異常，加上肝脾腫大 (hepato-splenomegaly)、組織切片顯示非特異性肝炎變化，以及在腎臟切除後肝功能恢復正常，則稱為 Stauffer syndrome¹²。有些病人的血清鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 值會升高¹³。

在比較嚴重的腎細胞癌，高至 15% 的病人會出現高鈣血症，其可能原因有三種：一、骨頭轉移造成骨骼內的鈣質流失至血液中、二、過度產生 PTHrP¹⁴ 及三、prostaglandins 的增加製造導致骨蝕 (bone resorption)¹⁵。

部分病人會有次發性類澱粉沉積症 (amyloidosis)，表示病人有慢性發炎情形¹⁶。

相對於貧血，約有 1-5% 的病人會有紅血球過多症 (erythrocytosis)，其成因之一是體內的癌細胞自發分泌紅血球生成素促進造血¹⁷，另外也可能是因為 HIFs 的降解作用減弱所致¹⁸。

血小板過多症 (thrombocytosis) 比較罕見，若出現代表病人的預後不良，可能是因為腎細胞癌本身會分泌 IL-6 所致¹⁹。

曾有文獻報告患有腎細胞癌的病人出現類似風濕性多肌痛 (polymyalgia rheumatica) 的症狀，對類固醇治療的效果不好，但在切除腫瘤後症狀會改善²⁰。

腎細胞癌的診斷

病人若有不明原因的血尿，或有上述腎細胞癌的可疑症狀，應為病人安排影像檢查。在美國，醫師通常會直接安排電腦斷層檢查，但在台灣，醫師會先安排超音波檢查。

一、超音波

雖然超音波的敏感度不如電腦斷層，但前者操作簡單、沒有輻射、不需打顯影劑，且相對便宜。透過超音波，可先分辨看到的腫塊是囊腫 (cyst，俗稱水泡) 還是惡性腫瘤。單純性囊腫 (simple cyst) 有以下三種特徵：

(一) 囊腫是圓形的，囊壁平滑，並且邊界明顯。

(二) 在囊腫內沒有迴音 (anechoic)。

(三) 在囊腫的後方，可看到強烈的後壁迴音 (strong posterior wall echo)。若腫塊不像單純的囊腫，就應安排電腦斷層掃描³。

二、電腦斷層

電腦斷層是鑑別腎腫瘤很重要的影像工具。當超音波確定腎腫瘤不是單純性囊腫時，可能須借助電腦斷層來做鑑別診斷，電腦斷層可將腫瘤位置位於皮質或腎盂做一個很好的對比，另外，在腎臟皮質腫瘤中，較常見的分別為囊腫、腎細胞癌及血管肌肉脂肪瘤 (angio-myolipoma)。利用電腦斷層加上顯影劑，我們可以大致上分為幾種狀況：

(一) 在無顯影劑的情況下呈現均勻的低濃度影像較大的可能為單純性水泡。

(二) 在無顯影劑的情況下呈現均勻的高濃度影像 (density>70HU) 則偏向為出血性水泡 (hemorrhagic cyst)。

(三) 在有顯影的影像上看到肉眼可見的 (macroscopic) 低濃度影像 (density<20HU)，則為血管肌肉脂肪瘤的機會就很大，當然有時血管肌肉脂肪瘤也有可能只有少部分的脂肪，甚至腎細胞癌有少部分也含有一小部分的脂肪組織，此時很難靠影像完全判定，但是若此腎臟腫瘤有混合脂肪及鈣化部分，則腎細胞癌的可能性將大幅上升。

(四) 模稜兩可的顯影 (equivocal enhancement, density10~20HU)：這種狀況有可能是 X 射線的線束硬化效應 (beam hardening effect) 造成的囊腫假性顯影 (pseudo-enhancement)，但也有可能是腎細胞癌中的乳突狀腎細胞癌 (papillary renal cell carcinoma)。此時核磁共振會是一個可以幫忙鑑別診斷的方法。

(五) 同質且均勻的顯影且在無顯影劑的影像組 (density>40HU) 則偏向診斷為少脂肪性的血管肌肉脂肪瘤，但仍無法完全排除腎細胞癌。

(六) 強烈顯影的腎腫瘤則偏向腎細胞癌中的亮細胞癌，尤其腫瘤體大且顯影不均的腫瘤^{21,22}。

三、核磁共振

當腎臟超音波不確定病灶，或因過敏或腎功能不良而無法使用含碘顯影劑執行電腦斷層時，核磁共振可用來評估腎臟腫瘤。當腫瘤侵犯到集尿系統或血管，使用核磁共振可更有效的評估腫瘤生長狀況。

腎細胞癌在核磁共振中，最常見 T2 出現異質性的高信號，而 T1 出現低信號或等信號。腎細胞癌比正常的腎皮質組織顯影更弱。由於更多的腎腫瘤內的壞死組織和脂質組成使得腎腫瘤的異質性會隨著其大小而增加。除此之外，腎細胞癌的不同組織型態在核磁共振中的顯影會不一樣，使用含釷 (gadolinium) 顯影劑的核磁共振可區分乳突狀 (papillary) 或亮細胞腎細胞癌，例如：相較乳突狀腎細胞癌，亮細胞型腎細胞癌通常較大，且出血和壞死的機會更高，但仍可能需要進一步採檢腫瘤組織以進行確診³。

在一項系統分析研究 (meta-analysis) 中，因核磁共振顯示皮質髓質期 (corticomedullary phase) 出現增強的顯影而診斷乳突狀腎細胞癌，其綜合敏感性 (pooled sensitivity) 為 86% (95% CI 68-94%)，特異性為 92% (95% CI 76-98%)²³。在另一項大型系列研究中，以核磁共振診斷亮細胞癌的敏感性為 85%，特異性為 76%²⁴。

使用核磁共振評估腎細胞癌患者的血管是否有血栓形成非常準確。核磁共振的靜脈階段和延遲階段的冠狀面成像可顯示靜脈侵犯與否。確定腎靜脈、下腔靜脈和右心房是否受到腎臟腫瘤影響，對確定手術方法非常重要。

四、正子攝影 (PET)

相對於其他腫瘤，在腎細胞癌方面，正子攝影的角色較有限。因為 18F-fluoro-2-deoxy-2-d-glucose (FDG) 會被腎臟生理性的排出，因此腎臟病灶和正常組織的對比會減少，以致於腎臟的病灶有可能會無法被偵測。目前在全世界的臨床觀察中，正子攝影對運用在腎細胞癌的

鑑別診斷和分期之結果得不到一致性的結果，故並不建議用正子攝影來鑑別診斷癌症或分期腎細胞癌²⁵。

五、血管攝影 (Angiography)

血管攝影主要用於執行保留腎臟、只切除腫瘤的手術之前，可使用電腦斷層血管攝影或核磁共振血管攝影來對血管做術前評估。

六、腫瘤組織診斷

通常用腎切除術或部分腎切除術以獲得腎臟腫瘤組織來確認診斷，偶爾透過轉移的組織的切片來確診。利用影像學初步推定為腎臟腫瘤後，必須在手術前先評估是否為局部還是轉移性疾病。另外，採用經皮切片採取腫瘤組織的適用範圍非常有限，只限用於小的腎臟腫塊，且其小腎臟腫塊被懷疑是轉移性腎臟病灶、淋巴瘤或局部腎臟感染發炎³。

七、TNM 分期系統

第八版 (2017) 腫瘤、結節、轉移 (TNM) 分期系統可用於所有腎臟腫瘤的組織學變化的分期。此系統得到美國癌症聯合委員會 (AJCC) 和國際癌症控制聯盟 (UICC) 的支持²⁶。

此分期系統中，局限在腎臟的腫瘤依照大小分類為 T1 或 T2。腫瘤延伸到腎靜脈或腎周圍組織但不超出 gerota 筋膜則定義為 T3。當腫瘤延伸到 gerota 筋膜之外，包括直接延伸到同側腎上腺，則為 T4。淋巴節和遠端轉移的分期，單純看是否有淋巴節和遠端轉移病灶。

結語

腎細胞癌並不常見，且臨床症狀變化多端，但透過影像檢查，不但可以確診，也可以分期。至於腎細胞癌的治療，筆者將另文介紹。

備註

本文沒有接受任何來源之贊助，也沒有利益衝突等。

參考文獻

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:74-84.
2. 衛生福利部國民健康署 <https://www.hpa.gov.tw/pages/detail.aspx?nodeid=269&pid=10227>, accessed 2019/2/15.
3. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma>, accessed 2019/2/15
4. Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci* 2017;18:2195.
5. Signoretti S, Flaifel A, Chen YB, et al. Renal cell carcinoma in the era of precision medicine: from molecular pathology to tissue-based biomarkers. *J Clin Oncol* 2018;36:3553-9.
6. Casuscelli J, Vano YA, Fridman WH, et al. Molecular classification of renal cell carcinoma and its implication in future clinical practice. *Kidney Cancer* 2017;1:3-13.
7. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>, accessed 2019/2/11.
8. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971;28:1165-77.
9. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163:426-30.
10. Pinals RA, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962;38:507-14.
11. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 216-22.
12. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterol* 1961;40:694.
13. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, et al. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol* 1997; 158: 1684-7.
14. Sandhu DP, Munson KW, Harrop JS, et al. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. *Br J Urol* 1993; 72: 848-50.
15. Robertson RP, Baylink DJ, Marini BJ, Adkison HW. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:164-7.
16. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med* 1982;73:426-8.
17. Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, et al. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 1990;75:577-82.
18. Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C, et al. Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. *Blood* 2002;99:3562-5.
19. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000;86:203-7.
20. Sidhom OA, Basalae M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2043-5.
21. Kang SK, Huang WC, Pandharipande PV, Chandarana H. Solid renal masses: What the numbers tell us. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1196-206.
22. Dyer R, DiSantis DJ, McClennan BL. Simplified imaging approach for evaluation of the solid renal mass in adults. *Radiol* 2008; 247: 331-43.
23. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic accuracy of MRI for detection of papillary renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211: 812-21.
24. Kay FU, Canvasser NE, Xi Y, et al. Diagnostic performance and interreader agreement of a standardized MR imaging approach in the prediction of small renal mass histology. *Radiol* 2018; 287: 543-53.
25. Yiyan Liu. The place of FDG PET/CT in renal cell carcinoma: value and limitations. *Front Oncol* 2016;6:201.
26. Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, et al. Kidney. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer. 2017; 739.

Clinical Manifestations and Diagnosis of Renal Cell Carcinoma

Jo-Lin Lo^{1,3}, Tai-Jung Wu², and Tze-Wah Kao^{2,3}

*¹Division of Hemato-Oncology, ²Division of Nephrologist,
Department of Internal Medicine, Fu Jen Catholic University Hospital;
³School of Medicine, College of Medicine, Fu Jen Catholic University*

Renal cell carcinoma is not a frequently seen malignancy. Its risk factors are many. Its symptoms vary from no symptom to anemia, fever, hypercalcemia and the appearance of paraneoplastic syndrome. In addition to clinical manifestations, the changes in image studies can help make correct diagnosis. Given the difficulty in early diagnosis, this disease is worth reviewing. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 197-203)