

IHC 免疫组化园地

本期编译：唐 娜/施 雯/程本亮/傅椿辉

审稿：杨清海

2011年第4期

【当前肾细胞癌的病理学关键点】

肾癌是成年人中十大最常见癌症之一，全球每年大约有二十万新病例，且约十万人死于肾癌，发病率逐年递增。肾癌中最常见类型为肾细胞癌（RCC），其中普通型（透明细胞）肾癌是最常见的，占肾细胞癌的70%-80%，乳头状癌占10%-15%，嫌色细胞癌占4%-5%，集合管癌<1%，良性嗜酸性腺瘤占2%-5%。这些癌起源于肾的不同部位，具有不同的遗传学、形态学和临床特征。肉瘤变体，可能出现任意的组织学亚型，与显著的预后有关。RCC根据细胞核特征来分级而将肾癌分为1（高分化）到4（低分化）级。

本文选摘自2011年7月发表在欧洲泌尿外科学会（EAU）杂志上的一篇文章《当前肾细胞癌的病理学关键点》，现主要就肾细胞癌的不同亚型，特别是它们的形态学、免疫组化特征，与广大病理老师一起分享。

1. 透明细胞性肾细胞癌

【肉眼观察】

肿瘤多为单病灶性，但有4%的病例呈多中心性，甚者3%的病例可能累及双肾。切面呈黄色，常见出血，偶见疤痕，某些肿瘤甚至会呈现钙化特征。囊性变可能是由于坏死和液化后形成的，或者也可能是由真正的肿瘤性囊肿形成的。

有些病例伴有大范围的囊性变特征，而有些病例则呈现出完整的缺乏实性肿瘤成分的囊性外观。其中有一种亚型称为多房性囊性肾细胞癌，这部分预后良好。

【显微观察】

这一肿瘤由透明细胞组成；这些细胞呈透明特征是由于它们糖原和脂类的含量较高。线粒体含量较高的细胞可能呈现出嗜酸性或颗粒状外观。这种细胞类型的优势很特别。细胞核呈圆形，它们表现出来的特征取决于它们的分化程度，最常见的是实性结构，也可见管状和偶发性的微囊特征。乳头状区域则很少被观察到。约5%的病例属于肉瘤类型。

【免疫表型】

该细胞更常表达低分子量角蛋白（其中CAM5.2的表达率约为60%）和vimentin（82.6%）以及CD10（94%），同时还表达上皮细胞膜抗原（EMA；MUC-1；82%）和谷胱甘肽S-转移酶（82%），但并不表达c-kit和AMACR。

2. 乳头状肾细胞癌

【肉眼观察】

一般认为直径<5mm的肿瘤为腺瘤。腺瘤是偶发性肿瘤，发生在约23%的尸检患者身上。>5mm的肿瘤视为癌，男女比例2:1。乳头状肾细胞癌外观特征为球形边界，且介于米色和白色之间，常见出血和坏死。在某些病例中肿瘤出血、坏死，会导致肿瘤囊性变。

【显微观察】

由恶性上皮细胞构成多少不等的小管和乳头结构，肿瘤内乳头有纤细的纤维血管轴心，其中可有泡沫状巨噬细胞。约5%的病例伴有肉瘤去分化结构。

乳头状RCC有两种形态学类型。1型：乳头表面被覆小细胞，胞质稀少，在伴有低级别核的乳头状基底膜上呈单层排列。2型：肿瘤细胞核级较高，胞浆嗜酸性，且乳头状中心由假乳头状细胞核构成。1型肿瘤常为多灶性，乳头状RCC完全由瘤细胞组成。

在乳头状RCC肿瘤20-90%区域中可见肿瘤细胞呈透明细胞样变化。乳头状RCC中梭形细胞区域普遍意味着肉瘤样变化且为高级别肿瘤，据报道低级别核梭形细胞灶，可呈现出类似于粘液性管状梭形细胞癌的特征。

【免疫表型】

CK7在78%的1型肿瘤中呈强阳性或中度阳性，而在2型肿瘤中只有20%病例呈阳性。伴有透明细胞样变的嗜酸性乳头状RCC呈现出AMACR强阳性、弥漫阳性，呈颗粒状。肿瘤细胞显示出CKs、AE1/AE3、CK8/18、CK7、CK19和EMA染色不同程度的阳性率，而呈现vimentin弥漫阳性，部分病例可能呈parvalbumin阳性。

3. 嫌色性肾细胞癌

【肉眼观察】

嫌色RCC约占手术切除的肾上皮源性肿瘤的5%。它由一个或多个实性肿瘤结节组成，表面略呈分叶状。切面呈现均匀的橙色，福尔马林固定后转变为米色或浅灰色。

【显微观察】

嫌色细胞癌肿瘤细胞表现为大的多角形细胞，胞质透明、略呈网状，有时内陷成水疱，直径150–300纳米，类似于近曲小管的B型闰细胞，胞膜清晰，这些细胞常和胞浆嗜酸颗粒状细胞混合存在。

肉瘤样变也会发生。Hale's胶样铁染色显示肿瘤细胞胞浆弥漫阳性。嫌色细胞通常呈现出密集的、浓染的且有时双核的特征。总体而言，生长模式为实性/紧凑型，有时呈筛状，可伴有灶状钙化和宽厚的纤维间隔。所谓的混合型肿瘤特征即拥有嫌色性细胞癌和嗜酸性细胞癌的双重组织病理学特征，因为这两种类型的细胞混合存在。

【免疫表型】

免疫组化：CK (pan)、EMA和parvalbumin阳性；vimentin和CD10阴性

4. 集合管癌，肾髓质癌

【肉眼观察】

西方国家中，肾集合管（或Bellini管）RCC占有RCC的0.4%到1.8%，一些研究认为男性是主要发病群体，且该病倾向于年轻的成年人身上发生。

肾髓质癌（RMC）最早发现于伴有镰状细胞特征或贫血特征的个体身上，且目前仍几乎只在该群体上有检测到。该肿瘤可呈现出集合管癌（CDC）和一些可考虑为CDC亚型或至少是紧密相关的肿瘤的许多组织学特征，尽管目前这两种肿瘤之间的关系仍然存在争议。

CDC来源于髓质，但很多都具有侵袭性；常见扩散到大脑皮层。通常CDC介于白色到灰色之间且切片上有稳定的连续性。

【显微观察】

CDC可表征为小管乳头状结构，该结构由扩张型管和乳头状结构的混合物组成，立方细胞单层排列，往往造成一个鹅卵石的外观，且与促纤维增生性间质反应相关。然而，据报道，RMC最常见的组织学形态是腺样囊性结构，并由促纤维增生性反应围绕而成。CDC和RMC有点类似于低分化尿路上皮癌。

【免疫表型】

低分子量CK和高分子量CK的共表达，呈荆豆凝集素阳性。CD15（Leu M1）和EMA表达程度不同，而近端肾小管标记物几乎呈阴性。一些研究认为RMC呈CK19和拓扑异构酶2 - α （TOP-II α ）强阳性。

5. 粘液样小管状和梭形细胞癌

【肉眼观察】

2004年WHO分类首次列入这一实体。该病好发于女性，诊断平均年龄为53岁。它代表了在超声检查过程中出现边界清楚而无临床症状的一类肿瘤。

【显微观察】

粘液样小管状和梭形细胞癌是低级别癌，由紧密排列的小管和伴有黏液物质的梭形细胞结构组成，管间为淡染的粘液样间质，看起来似乎来源于远端肾单位，但是一些学者坚持它可能是肾小管上皮起源的乳头状RCC的一个变种。2009年的文献中报道了部分罕见病例呈现出肉瘤样变。

【免疫表型】

该肿瘤的免疫表型与乳头状RCC重叠，所以有一些学者坚信它是伴有梭形细胞分化的乳头状RCC的一个亚型。该肿瘤呈AMACR（89%）、CK7（82%）、vimentin（80%）、EMA（78%）、34 β E12（45%）、E-cadherin

(28%)、UEA和植物凝集素阳性,而呈CK14、CD10、villin、RCC抗原、c-kit阴性。

6.Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌

这些癌主要影响儿童和年轻人,年长者罕见。ASPL-TFE3癌的特点出现在进展期,诊断上几乎所有病例都与淋巴结转移相关,即使是在小的初筛病例中。很少有人知道这些癌的临床生物学行为。虽然ASPL-TFE3肾癌通常出现在进展期,它们的临床进展似乎都非常缓慢。一些PRCC-TFE3肾癌晚期在初步诊断20-30年后可复发。

【肉眼观察】

大体检查,这些癌类似于透明细胞RCC。它们最常见的是棕褐色或黄色,且往往发生坏死和出血。

【显微观察】

该肿瘤的形态学外观与特定的染色体易位断点的不同相关。ASPL-TFE3肾癌的特点是表面为乳头状结构,由大量的透明到胞浆嗜酸性的细胞组成。这些细胞边界清楚,染色质呈囊泡状,核仁明显。砂粒体常见,有时比较丰富,通常起源于特征性的透明结节内。PRCC-TFE3肾癌一般细胞质不太丰富,砂粒体、透明结节较少,且多见实性巢状结构。迄今为止很少有对PSF-TFE3和NONO-TFE3肾肿瘤的独特的病理组织学特点的研究。

以下是对这些肿瘤的鉴别诊断:

乳头状RCC:易位RCC有时往往表现出发达的乳头状结构。然而,它们缺乏典型的经典乳头状肾癌的细胞遗传学异常:7和17号染色体三体,以及缺失染色体Y。

透明细胞癌:有些易位RCC表现出透明细胞形成的巢状结构,它们难以与经典的透明细胞癌区分,但易位RCC缺乏典型的透明细胞癌的“染色体3p缺失”。

【免疫表型】

只有约50%伴有Xp11.2相关易位的RCC表达灶性上皮标记。与传统RCC相比,波形蛋白往往也呈灶性表达。S-100蛋白、结蛋白、HMB45始终呈阴性。该肿瘤一直用RCC标记抗原和CD10标记,类似传统RCC。这些肿瘤最有特色的免疫组化特征是呈现TFE3蛋白核阳性,而这在所有的Xp11.2相关的肿瘤和ASPS中是共同特征。

7. 未分类的肾细胞癌

在外科病例中,未分类RCC占肾肿瘤的4-7%,且大部分都是诊断上属于高级别且生存率低的肿瘤。有限的证据表明它是RCC的侵袭形式,主要是因为多数病例都出现在进展期。与透明细胞癌相比,未分类肾细胞癌与较大的肿瘤($p = 0.005$),肾上腺浸润风险的增加(总病例的25%; $p = 0.0001$),直接侵袭邻近器官(42%; $p = 0.00001$),骨转移(52%; $p = 0.022$)以及区域性(52%; $p = 0.0042$)和非区域性淋巴结转移(41%; $p = 0.03$)相关。多因素分析来看,未分类组织学是预后不良的一个有意义的指标($p < 0.0001$)。患未分类RCC患者中间存活率为4.3mo。

根据现行WHO肾细胞癌的分类,定义未分类RCC的特征包括:(1)已确认类型的复合肿瘤,(2)没有可识别上皮成分的纯肉瘤形态,(3)可产生粘液蛋白(4)罕见的上皮细胞和间质成分的混合物,(5)无法识别的细胞类型。

2004版WHO分类,使得某些预后较好的肿瘤亚型和其它预后不良的肿瘤亚型有了明确的区分。关于最常见的类型的预后的差异性有统计学意义。尽管如此,一些细胞亚型似乎与不同的癌变相关,且它们对后续治疗的反应性也会有所不同。这就是为什么我们必须广泛地考虑不同RCC亚型的形态学特征。

本文最后对肾肿瘤病鉴别诊断常用抗体进行了归纳,见下表:

肿瘤	抗体	RCC	CD10	PAX-2	Vimentin	Ksp-Cadherin	CD117	MOC31	PAX-8
肾透明细胞癌		+	+	+	-	-	-	-	+
肾嫌色细胞癌		-	-	-	-	+	+	+	+
嗜酸粒细胞腺瘤		-	-	-	-	+	+	-	+

【肾细胞癌组织芯片研究: Hif1-a, CAIX 和VEGF的相关性】

缺氧诱导因子1a (Hif1-a) 在肾细胞癌中起着关键作用。Hif1-a作为关键蛋白如血管内皮生长因子(VEGF)和碳酸酐酶IX(CAIX)的转录因子,可以对血管生成、肿瘤的生长、演变、转移扩散和糖代谢过程起调控作用。

2011.9月M. Vanessa等人回顾地分析了80例石蜡包埋肾细胞癌病例，该研究使用了组织芯片（TA）技术，并通过免疫组化染色的阳性细胞数和染色强度来对免疫反应进行半定量评估。结果发现46.3%的病例呈现出Hif1-a染色强阳性（+++平均的表达细胞/组织大于80%），27%的标本呈现出中等强度染色（++）。Hif1-a在透明细胞性肾细胞癌侵犯肾盂的病例中表达较多，而且Hif1-a表达会随着转移淋巴结数增加而增加。VEGF表达为Fuhrman III级且伴有一个以上局部淋巴结转移的乳头状肾细胞癌的特征，CAIX在透明细胞性肾细胞癌中有较高的表达。鉴于这些标记物之间的关系，我们可以这么说HIF1-a呈现出显著的阳性与VEGF和CAIX相关。这些结果表明这些标记物可能有助于RCC的诊断。HIF1-a和VEGF似乎可以作为预后不良的一个标记。有关这些分子在肾癌中的作用，还有待进一步的研究来证实。

参考文献: M. Vanessa, G. Aparicio Gallego, Santamarina Ca'inzos, et al. Tissue array study in renal cell carcinoma: Hif1-a, CAIX and VEGF correlation. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8:194.

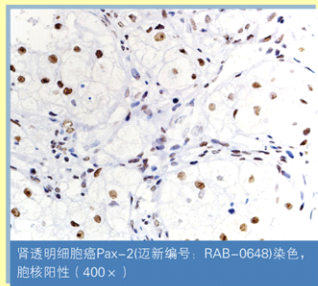
【新抗体推荐】



【PAX-2】

PAX-2是一个在肾发育过程中强表达的同源异型基因。输尿管芽体诱导后，PAX-2基因在后肾间质中表达，而且是间质-上皮转变的关键因素。Mazal等人的研究表明在88%的肾透明细胞癌、18%的肾乳头状癌和13%肾嫌色细胞癌呈现PAX-2核阳性。

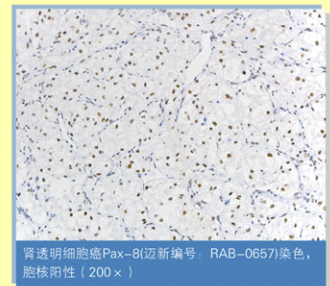
该抗体被推荐和其他抗体如RCCM、CD10、CD117、MOC31等，联合应用于肾细胞肿瘤的分类；也可应用于肝脏转移性肾透明细胞癌和原发性肝透明细胞癌的鉴别。近期O'Connor等人的研究报告指出，该抗体也可以用于鉴别卵巢浆液性乳头癌（PAX-2阳性）与卵巢转移性乳腺癌（PAX-2阴性）。



肾透明细胞癌Pax-2(迈新编号: RAB-064B)染色, 胞核阳性 (400x)

【PAX-8】

该蛋白是转录因子的成对盒基因（PAX）家族的成员之一，在甲状腺（以及来源肿瘤），卵巢浆液性肿瘤，子宫内膜样癌、透明细胞癌、肾导管上皮、肾癌、肾母细胞瘤和精原细胞瘤上表达，在肾肿瘤中其表达谱类似与PAX-2，且表达率较后者更高，但在正常肺和肺癌中不表达。PAX-8与器官系统特异性标记（如uroplakin, mammaglobin, 和TTF-1）联合，用于未知原发部位转移瘤原发灶的查找或某些上皮性肿瘤的鉴别。

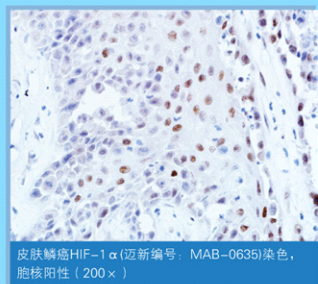


肾透明细胞癌Pax-8(迈新编号: RAB-0657)染色, 胞核阳性 (200x)

【HIF-1α】

HIF-1α可上调几个基因以促进在缺氧环境中的生存。这些很重要的调节基因（红细胞生成素、一氧化氮合酶、血红素氧化酶和葡萄糖转运蛋白）和血管生长因子一起对缺氧状态下的内环境稳定起了重要的作用。有研究证实：在低氧状态下肿瘤通过诱导MET过表达来促进肿瘤转移。缺氧肿瘤促进转移的发病机制还不是非常明了，

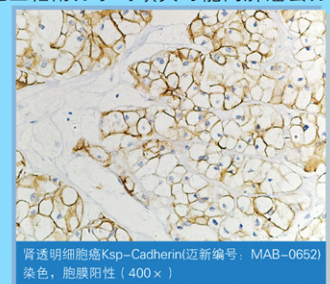
一般认为细胞对缺氧的反应中HIF-1α是非常关键的中介体，它同MET的启动子结合，而增加MET的表达。在乳腺癌和肾透明细胞癌中MET的过表达同肿瘤的转移和预后差相关。



皮肤鳞癌HIF-1α(迈新编号: MAB-0635)染色, 胞核阳性 (200x)

【Ksp-Cadherin】

肾特异性钙粘附蛋白（Ksp-Cadherin）是钙粘附分子家族中的一种新成员。该蛋白具有肾特异性。在肾组织中，Ksp-Cadherin只表达肾小管上皮基底膜和集合管上皮，而肾小球，肾间质细胞和血管不表达。许多不同的钙粘附分子（E-钙粘附分子、N-钙粘附分子、钙粘附分子-δ等）在肾细胞肿瘤中已经证实，这些粘附分子的缺失可能同肿瘤去分化和淋巴结转移有关。Shen等人研究资料表明：Ksp-Cadherin在肾嫌色细胞癌有高达100%敏感性（13/13），在肾嗜酸细胞腺瘤中为95%敏感性（19/20）。



肾透明细胞癌Ksp-Cadherin(迈新编号: MAB-0652)染色, 胞膜阳性 (400x)