

多房囊性肾细胞癌与透明细胞性肾细胞癌的免疫组化特征比较分析

Comparison of the Immunohistochemical Features Between Multilocular Cystic Renal Carcinoma and Clear Cell Renal Cell Carcinoma // SHI Xue-qin, SHEN Hui

史雪琴, 沈 慧

(象山县第一人民医院, 浙江 宁波 315700)

摘 要: [目的] 观察多房囊性肾细胞癌(MCRCC)免疫组化染色特征,并与透明细胞性肾细胞癌(CCRCC)进行比较。[方法] 收集 10 例 MCRCC 和 12 例低核级的 CCRCC,应用免疫组化 Envision 方法检查常用的肾肿瘤诊断标志物 CK7、CD10、P504s、Vimentin、EMA、Cam5.2 和 PAX8 在两者之间的表达情况并进行比较分析。[结果] MCRCC 中,80.0%表达 CK7,40.0%表达 CD10,30.0%表达 P504s,50.0%表达 Vimentin,100.0%表达 EMA、Cam5.2 和 PAX8。CCRCC 中,16.7%表达 CK7,91.7%表达 CD10,25.0%表达 P504s,58.3%表达 Vimentin,100.0%表达 EMA、Cam5.2 和 PAX8。MCRCC 与 CCRCC 的免疫组化特征比较,CK7 在前者的表达率明显较高($P<0.05$),而 CD10 在前者的表达率明显较低($P<0.05$),P504s、Vimentin、EMA、Cam5.2 和 PAX8 等标志物在两者之间的表达率无明显差别($P>0.05$)。[结论] MCRCC 是一种组织学上独特的低级别肾肿瘤,免疫组化染色特征虽不同于 CCRCC,但两者之间存在明显的重叠,组织形态学特征是鉴别诊断两者最重要的标准。

主题词: 肾肿瘤;多房性囊肿;透明细胞;免疫组化染色;鉴别诊断

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)02-0168-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.02.B020

多房囊性肾细胞癌(multilocular cystic renal cell carcinoma, MCRCC)是一种少见的低级别肾细胞癌^[1],目前的证据表明其为透明细胞性肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)的一种囊性亚型^[2]。按照 2004 年 WHO 泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学分类的严格诊断标准^[3],组织学上 MCRCC 由被覆透明肿瘤细胞的薄壁纤维性间隔组成,在间隔内可见单个或小簇状透明细胞,但在大体及显微镜下均无实性肿瘤结节形成。

最近的分子遗传学研究表明 MCRCC 与 CCRCC 一样存在染色体 3p 缺失^[2]以及 VHL 基因突变^[4],支持其为 CCRCC 的一种亚型。然而,目前文献中对 MCRCC 的免疫表型特征的研究还很少^[5]。本研究将应用常见的和新的肾细胞癌相关的标志物对 MCRCC 的免疫组化特征进行分析,并与普通型低级别 CCRCC 进行比较分析。

1 材料与方法

1.1 资料收集

根据 2004 WHO 肿瘤分类的严格标准^[3],回顾性分析 2004 年 1 月至 2013 年 1 月期间象山县第一人民医院收集的 MCRCC 切除标本 10 例,所有肿瘤在大体上完全由薄壁囊肿

组成,镜下纤维性间隔内和表面可见小簇状透明细胞,无实性肿瘤区。选择同期收治的 12 例低核级(Fuhrman 分级 I 级和 II 级)CCRCC 切除标本进行对照研究;其中 5 例为普通型 CCRCC 伴有不同程度的囊性成分。

1.2 实验方法

所有 22 个病例均应用 Envision 免疫染色法标记 PAX8、上皮膜抗原(EMA)、CK(Cam5.2)、CK7、波形蛋白(Vimentin)、消旋酶(P504s)和 CD10。PAX8 抗体购自 Abcam 公司,稀释浓度 1:100;其余一抗、二抗以及 DAB 染色剂均为 Dako 公司产品。在免疫染色过程中,均进行阳性和阴性对照。免疫组化依据是否存在染色信号而判断阳性或阴性,EMA、Cam5.2、CD10、Vimentin 胞膜和/或胞浆着色为阳性;P504s 阳性为颗粒状胞浆着色;PAX8 阳性表现为胞核着色。染色范围依据阳性细胞的比例分别定义为阴性(-,0%)、弥漫(++,>75%)、局灶/斑驳(+,0~75%)。

1.3 统计学处理

利用 SPSS12.0 统计软件对数据进行统计分析,采用卡方检验比较 MCRCC 与 CCRCC 免疫组化染色特征的差别, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 形态学表现

MCRCC 大体上均为纯囊性结构,镜下表现为薄壁纤维性囊性间隔被覆单层透明肿瘤细胞(Figure 1),间隔内可见不同范围的小簇状肿瘤细胞聚集,但未见肿瘤细胞弥漫实性分布;局部间隔内可见间质纤维化,不同程度的淋巴细胞和组织细胞浸润,以及散在的小血管聚集;肿瘤细胞核级别低(8 例为 Fuhrman I 级,2 例为局灶 Fuhrman II 级);多数病例中肿瘤细胞在光镜下易于识别,偶尔囊肿衬里为扁平细胞,间隔内小簇状肿瘤细胞因炎症间质而在 HE 形态下难以识别,需要免疫组化染色与淋巴细胞和组织细胞鉴别。对照的 CCRCC 均可见实性肿瘤区,由致密的腺泡状透明细胞组成,肿瘤细胞胞浆丰富,核级别低(7 例为 Fuhrman I 级,5 例为局灶 Fuhrman II 级),间质内常见复杂的分支状毛细管网,5 例存在不同程度的囊性变。

通讯作者: 史雪琴,主管技师,学士;象山县第一人民医院病理科,浙江省宁波市象山县丹城镇东谷路 291 号(315700); E-mail: shixueqin2292@163.com

收稿日期: 2013-08-29; **修回日期:** 2013-10-17

Table 1 Comparison of IHC staining features between MCRCC and CCRCC[N(%)]

Groups	N	CD10	CK7	P504s	Vimentin	EMA	Cam5.2	PAX8
MCRCC	10	4(40.0%)	8(80.0%)	3(30.0%)	5(50.0%)	10(100.0%)	10(100.0%)	10(100.0%)
CCRCC	12	11(91.7%)	2(16.7%)	3(25.0%)	7(58.3%)	12(100.0%)	12(100.0%)	12(100.0%)
χ^2		6.643	5.844	0.01	0.01	0	0	0
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 免疫组化结果

MCRCC 与 CCRCC 的免疫组化染色比较结果 (Table 1) 显示,4 例(40.0%)MCRCC 表达 CD10,其中 2 例 MCRCC 囊肿衬里和间隔肿瘤细胞局灶斑驳状表达 CD10 (Figure 2),2 例弥漫表达;6 例(60.0%)完全阴性。与之相反,11 例(91.7%)经典型 CCRCC 肿瘤细胞表达 CD10,其中大多数(82%,9/11)显示弥漫表达 CD10,18%(2/11)局灶表达;仅有 1 例(8%)CCRCC 完全不表达 CD10。CD10 在 MCRCC 中的阳性表达率比 CCRCC 低($P<0.05$)。8 例(80.0%)MCRCC 表达 CK7,通常为囊肿衬里上皮弥漫表达 (75%,6/8)(Figure 3),2 例完全不

表达 CK7;而仅有 2 例(16.7%)CCRCC 显示局灶性表达 CK7 (<10%肿瘤细胞),其余 10 例均不表达 CK7。CK7 在 MCRCC 中的总体表达率较 CCRCC 高($P<0.05$)。3 例(30.0%)MCRCC 肿瘤细

胞显示局灶胞浆颗粒状表达 P504s,而 3 例(25.0%)CCRCC 肿瘤细胞显示不同程度的斑驳状胞浆表达 P504s;其余 MCRCC 与 CCRCC 均不表达该标志物。P504s 在两者之间的免疫表达范围无明显差别($P>0.05$)。所有 MCRCC 与 CCRCC 肿瘤细胞均显示弥漫或局灶表达 EMA、Cam5.2 和 PAX8。PAX8 在两者中通常显示局灶强表达(Figure 4),仅 2 例 CCRCC 显示瘤细胞核弥漫弱表达;而 Cam5.2 和 EMA 的免疫染色在两类肿瘤中大多数为斑驳状或多灶性表达,在不同的组织学区域表达无明显差别。Vimentin 分别标记 50.0%(5/10)的 MCRCC 和 58.3%(7/12)的CCRCC,两者之间的表达率亦无明显差别($P>0.05$)。

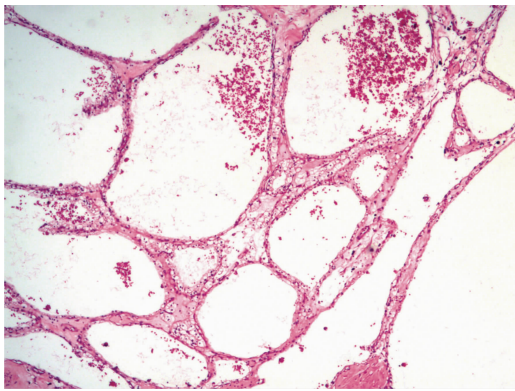


Figure 1 MCRCC was composed entirely of variably sized thin-walled cysts,which was lined by a single layer clear tumor cells,a small aggregations of clear cells were scattered within the fibrous septa(HE ×50)

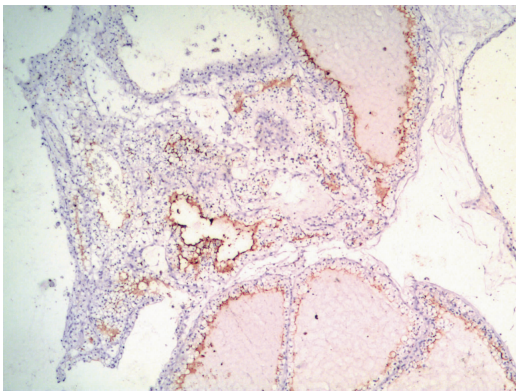


Figure 2 MCRCC focally expressed CD10(Envision ×50)

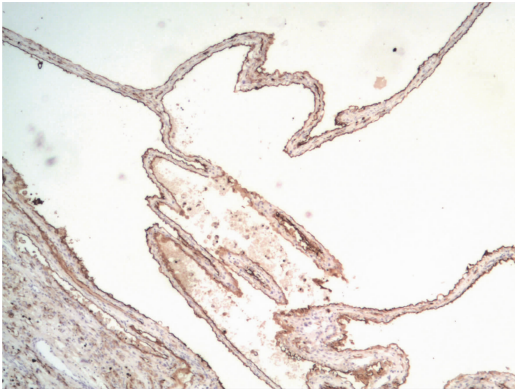


Figure 3 MCRCC diffusely expressed CK7(Envision ×50)

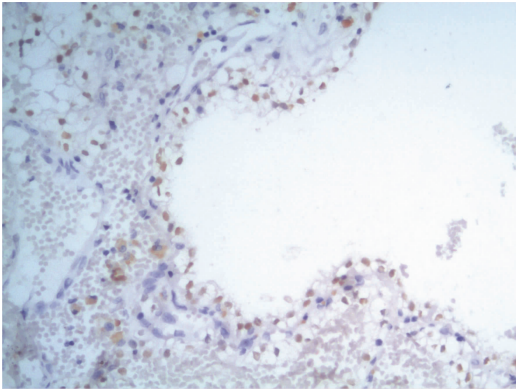


Figure 4 MCRCC focally expressed PAX8 (Envision ×200)

3 讨论

3.1 起源和相互关系

MCRCC 是一种少见低级别肾细胞癌,与其他类型的肾细胞癌相比,MCRCC 预后相对较好^[1]。最近的分子遗传学研究表明 MCRCC 显示与 CCRCC 有许多相似性^[2,4],支持 MCRCC 为 CCRCC 一种组织学上的囊性亚型。但是基于不同的预后,鉴别诊断 MCRCC 与 CCRCC 具有重要的临床意义。2004 年 WHO 分类定义 MCRCC 为一种完全由囊腔构成的肿瘤,囊腔间隔内可见小灶性的透明细胞^[3]。与 CCRCC 不同,MCRCC 在大体上无实性肿瘤结节形成,显微镜下无实性片状聚集的肿瘤细胞巢,肿瘤细胞的 Fuhrman 核分级一般不超过 2 级。尽管文献中对 MCRCC 的临床病理特征已有详尽的研究和报道,但对其免疫表型特征的研究还很少^[5],而且其与 CCRCC 免疫组化特征的相似性和差别性尚知之甚少。因此本组研究致力于解决其中的某些问题。为了进一步的理解和认识该病变的组织病理发生,本组研究主要讨论常用于肾肿瘤诊断的免疫标志物在 MCRCC 中的表达情况,并且对在 CCRCC 中的表达情况进行比较。与前述的 MCRCC 是 CCRCC 的形态学亚型的设想一致,这两种肿瘤在免疫表型特点上存在明显的重叠。两者均不同程度的表达 PAX8、Cam5.2 和 EMA 等标志物,而 CK7 和 CD10 在两者之间的表达存在不同的差异。

3.2 免疫组化比较分析

(1)本组研究中大多数的 MCRCC 表达 CK7。而普遍认为 CCRCC 一般不表达 CK7,即使表达的话,在大多数情况下也仅为局灶表达^[6],这与我们的研究结果相似,17.6%的 CCRCC 显示不超过 10%的肿瘤细胞表达 CK7。(2)CD10 在两者之间的表达也存在某些区别,40%的 MCRCC 局灶表达 CD10。普遍认为 CD10 是 CCRCC 相对较特异的免疫标志物,但在许多其他的肿瘤中存在非特异性的染色^[7]。本组研究中 92%的 CCRCC 表达 CD10,大多数(82%)为弥漫表达。(3)其他常用的肾肿瘤标志物如 EMA 和 Cam5.2 均可标记 MCRCC。囊肿衬里上皮和间隔中的肿瘤细胞均可表达上述两种标志物。在某些情况下,特别是炎症背景较重时,囊肿间隔内的透明细胞可能与组织细胞或淋巴细胞混淆^[3],本研究结果表明,EMA 和 Cam5.2 免疫染色可有助于识别这些在光镜下难以察觉的小灶的肿瘤细胞。(4)CCRCC 基本上一致性表达 Vimentin^[8]。本组研究中仅 50%的 MCRCC 和 60%的 CCRCC 分别表达 Vimentin,此种表达情况与前述的研究一致,Dierick 等^[9]研究结果表明,相比于高级别肾细胞癌而言,低级别肾细胞癌的 Vimentin 表达减少。本组研究中 MCRCC 和 CCRCC 均为低核级肿瘤(Fuhrman I~II 级)。(5)PAX8 是调节肾胚胎发育的核转录因子,该标志物常用于识别肿瘤的肾上皮性起源^[10]。本组研究中所有的 MCRCC 和 CCRCC 均表达 PAX8,然而在 MCRCC 中的囊肿间隔内肿瘤细胞一般显示局灶表达,因而相比于 PAX8 而言,EMA 和 Cam5.2 更有助于鉴别小灶的肿

瘤透明细胞与组织细胞和炎症细胞。(6)P504s 是乳头状肾细胞癌较为特异的诊断标志物^[7,8];但在 CCRCC 和其他肿瘤中也可表达^[11]。与这些结论相一致,本组研究表明 30%的 MCRCC 和 25%的 CCRCC 显示局灶胞浆颗粒状表达该标志物,但均未见强而弥漫的 P504s 的表达情况。

总的来说,MCRCC 是一种独特的低级别肾肿瘤,病变完全由囊腔构成,薄的纤维性间隔内可见小灶聚集的透明肿瘤细胞。本文主要研究了 10 例 MCRCC 的免疫组化染色特征并与 12 例低核级的 CCRCC 进行比较,结果证实常用的肾肿瘤诊断标志物在两者之间的表达存在明显的重叠,但相比于 CCRCC 而言,MCRCC 更常见表达 CK7,较少表达 CD10,均具有统计学差异。两者均不同程度的表达 EMA、Cam5.2 和 PAX8。尽管 MCRCC 与 CCRCC 的免疫表型特征不同,但是存在明显的重叠,光镜下组织形态学特征检查仍然是鉴别诊断两者最重要的标准。

参考文献:

- [1] Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential[J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125 (2): 217-222.
- [2] Halat S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23 (7): 931-936.
- [3] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2004.
- [4] von Teichman A, Comperat E, Behnke S, et al. VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(4): 571-578.
- [5] Imura J, Ichikawa K, Takeda J, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a clinicopathological, immuno- and lectin histochemical study of nine cases [J]. *APMIS*, 2004, 112(3): 183-191.
- [6] Gobbo S, Eble JN, MacLennan GT, et al. Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(12): 1780-1786.
- [7] Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(1): 92-109.
- [8] Hammerich KH, Ayala GE, Wheeler TM. Application of immunohistochemistry to the genitourinary system (prostate, urinary bladder, testis, and kidney) [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(3): 432-440.
- [9] Dierick AM, Praet M, Roels H, et al. Vimentin expression of renal cell carcinoma in relation to DNA content and histological grading: a combined light microscopic, immunocytochemical and cytophotometrical analysis [J]. *Histopathology*, 1991, 18(4): 315-322.
- [10] Hu Y, Hartmann A, Stoehr C, et al. PAX8 is expressed in the majority of renal epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 223 cases using a mouse monoclonal antibody [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(3): 254-256.
- [11] Al-Ahmadie HA, Alden D, Fine SW, et al. Role of immunohistochemistry in the evaluation of needle core biopsies in adult renal cortical tumors: an ex vivo study [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(7): 949-961.