文章编号:1000-5404(2008)21-2047-04

论著

后肾腺瘤临床病理及免疫组化观察分析

孙慧勤,郭德玉,章 容,赵友光,阎晓初,于冬梅,柳凤轩 (第三军医大学西南医院病理学研究所,重庆 400038)

摘 要:目的 探讨后肾腺瘤(metanephric adenoma, MA)的病理特征及鉴别诊断方法。**方法** 应用常规病理、免疫组化方法观察本所近年诊断的2例MA手术切除标本,结合相关临床资料(从病史中摘取)分析其病理特点。**结果** 2例大体均为类圆形灰白色肿块,大小各约1、4 cm,有薄层包膜,与周围组织分界清楚。组织学上具有独特的形态结构特点:瘤细胞较小,核大质少,无异型性,呈规则的小管、小团状及肾小球样等结构排列。免疫组化分析:Vimentin阳性,WT1阳性或部分阳性,CK灶性阳性,CD57有1例散在和小灶性阳性,另1例片状强阳性,EMA、CK7、CgA、CD10均为阴性。2例均发生于中老年女性,其中1例在同一肾脏的另一部位还有肾细胞癌。**结论** 作为WHO分类中一种少见的良性肾肿瘤类型,MA在形态学上具有独特的组织结构特点,免疫表型表现为WT1、CD57、Vimentin、CK多有表达,其中Vimentin恒定出现,WT1、CD57、CK表达强度和范围各有不同,而EMA、CK7、CgA、CD10多无表达;要注意与Wlims瘤、肾乳头状细胞癌、后肾腺纤维瘤等进行鉴别。

关键词: 后肾腺瘤;临床病理;免疫组化表型特征
中图法分类号: R730.21; R730.261; R737.11 **文献标识码:** A

Clinicopathologic and immunohistochemical features of metanephric adenoma

SUN Hui-qin, GUO De-yu, ZHANG Rong, ZHAO You-guang, YAN Xiao-chu, YU Dong-mei, LIU Feng-xuan (Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the clinicopathologic, immunohistochemical features and differential diagnosis of metanephric adenoma (MA). Methods Two cases of MA recently diagnosed in our institute were observed and analyzed in the gross, histologically and immunohistochemically. Pathological features were concluded based on clinical information extracted from the medical records and literature review. Results Both tumors were masses of round in shape, gray-white in color, and 1 or 4 cm in size, enveloped with a thin capsule with a clear boundary in macroscopic view. They also had distinct feature in histology as small cells with high ratio of nucleus to cytoplasm, no nuclear atypia or mitotic figures. The tumor exhibited well-organized tubules, small cell nests, 'glomeruloid bodies', and sharply demarcated from the adjacent renal parenchyma. Immunohistochemical phenotype of expression profiles were as diffused vimentin, diffused or partially positive WT1, focalized CK, spotty or small focal of CD57 in one case while strong patchy expression in another case. The expression of EMA, CK7, CgA, CD10 were negative. Both cases were middle to old-aged females. In one case there was renal cell carcinoma located elsewhere in the same kidney. Conclusion MA, a rare novel form of benign renal neoplasma in the WHO classification, has distinct architecture in tissue structure. MA has characteristic phenotypes, as consistent expression of vimentin and frequent expressions of WT1, CD57, and CK, which are various in both intensity and distribution, but EMA, CK7, CgA, CD10 are negative. So far, it is believed to a benign tumor and should be differentiated from Wilms tumor, papillary renal cell carcinoma (PRCC), metanephric adenofibroma *etc*.

Key words: metanephric adenoma; clinical pathology; immunophenotypic feature

后肾腺瘤(metanephric adenoma, MA)是一种少见的肾脏肿瘤,1992年由Brisigotti命名[1],其后被归为一独立的腺瘤,2004年版WHO肾脏肿瘤分类中新增加了"后肾肿瘤"(metanephric tumors)大类,其中包括

作者简介:孙慧勤,女,云南省昆明市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事肿瘤病理学及血管生成方面的研究。电话:(023)68765455, E-mail: huiqinsun02@yahoo.com.cn

收稿日期:2008-03-03;修回日期:2008-04-10

了 MA 以及后肾腺纤维瘤、后肾间质肿瘤[2]。虽然目前国内外已有数 10 例病例报道,但对其临床病理、免疫表达、生物学和基因变化特点尚未得到全面认识。迄今 MA 被认为是一种生长缓慢,无转移且预后良好的良性肿瘤,但近来有 2 例转移报道[3],且发现其细胞基因存在异常,其中的染色体异常区域 9p24 恰好是新近确定的一种肿瘤抑制基因 KANK(kindey ankyrin repeat-containing protein)所在位置[4],所以有关该肿瘤的临床病理学、细胞生物学及遗传特点,以至诊断和治疗仍值得进一步探讨。现将近年本所 2 例诊断病例就其临床病理、免疫组化特征进行分析,同时结合该肿瘤相关的研究进展进行讨论。

1 资料与方法

1.1 病例与标本来源

收集本所 2003 年 1 月至 2007 年 12 月 5 年内手术切除送检的肾脏肿块标本,病理诊断为 MA 的病例共 2 例,从相关病例病史中摘取获得相关临床病史资料(主诉、临床表现、体格检查、实验室及影像学检查资料等)。

1.2 方法

对手术切除送检的肾脏标本进行大体观测,取部分瘤组织,经 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋、切片、HE 染色,同时采用即用型 EnVision 二步法,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精对比染色,对 2 例标本的石蜡切片行免疫组织化学染色。选用抗体:波形蛋白(Vimentin,1∶400)、WT1(即用型)、细胞角蛋白(CK,1∶200)、上皮膜抗原(EMA,1∶200)、CgA、CD117、P504S(即用型)均购于迈新公司,即用型 CD57、CD10、CKH、CK8/18、CD15 购于中杉公司,CK7(即用型)、S-100(1∶800)、购于 DAKO 公司。阳性结果判定:抗体阳性反应呈棕黄色,CD57、Vimentin、CK、CK7、CgA、EMA、CKH、CK8/18、CD117、P504S 及 S-100 均为细胞质阳性,WT1 为细胞质与细胞核阳性,CD10、CD15 为细胞膜阳性。

2 结果

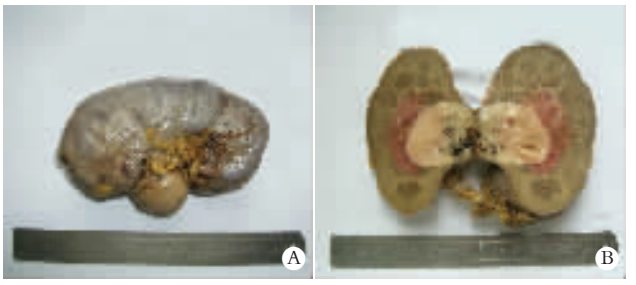
2.1 临床特征

病例 1:患者,女性,35 岁,因"反复右腰部疼痛 1 年,体检发现右肾肿瘤 2 个月"入院。患者入院前 1 年无明显诱因出现右腰部隐痛不适,休息后缓解。症状反复发作,但较轻。多次于院外行 B 超发现右肾囊肿,未经特殊治疗。入院前 2 个月于北京某医院行 CT 发现"右肾良性实性占位"。病程中无血尿、脓尿,无畏寒、发热,无尿频、尿急、尿痛等不适症状。入院 CT 检查示:右肾门处一约 3.6 cm×4.6 cm 实质占位。术中见:右肾脏中极肾门处一直径 3~4 cm 灰白色包块,表面光滑,自肾实质向外突出。

病例 2:患者,女性,54 岁,因"反复潮热 6 个月,右腰胀不适 1 个月,外院 B 超提示右肾占位"入院手术,术中见右肾上中部 3.5 cm×3.0 cm 实质占位,中央坏死,下极亦见一直径 1 cm 的灰白色肿块,作右肾切除送检。

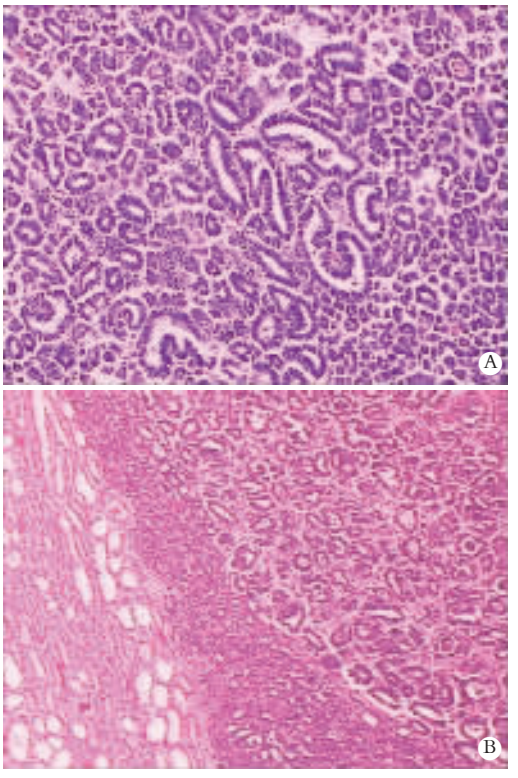
2.2 大体及组织学特点

病例 1:巨检:送检肾脏大小为 10 cm×6 cm×3 cm,近肾门处见一 4.5 cm×3.5 cm×3.2 cm 的灰白色类圆形肿块,表面有薄层完整包膜,与周围组织分界清;切面灰白色、质细嫩,有点状出血(图 1)。组织学检查:瘤细胞较小,呈柱状或立方形,细胞核呈圆形、卵圆形,未见核分裂像,细胞质较少,瘤细胞大小较一致,呈规则的腺管样、小团状排列,或 3~5 个细胞呈花团样排列,可见肾小球样结构(图 2)。细胞间质极少,部分区域有点灶状出血,瘤组织与周围肾组织分界清楚。



A:表面;B:切面

图 1 后肾腺瘤标本大体观察



A:呈小管、小团或肾小球样排列的瘤细胞(×100);B:与周围组织有明显分界的瘤组织(×40)

图 2 后肾腺瘤病理组织学观察 (HE)

病例 2:巨检:肾脏大小 10.5 cm×5.5 cm×4 cm,上极见一灰白色肿块 3.5 cm×3 cm×2.5 cm,有坏死、出血。另在下极后部见一直径 1 cm 的灰白色肿块,与周围组织分界清楚。组织学检查:大肿块内见癌组织,细胞呈圆形、卵圆形或立方形,细胞质较丰富,淡染;细胞核呈圆形、卵圆形,有异型,呈腺管样、条索状及乳突样排列。小肿块内瘤细胞较小,呈柱状或立方形,细胞核呈圆形、卵圆形,细胞质较少,瘤细胞大小较一致,呈规则的腺管样、小团状排列,并可见花团样、肾小球样结构,

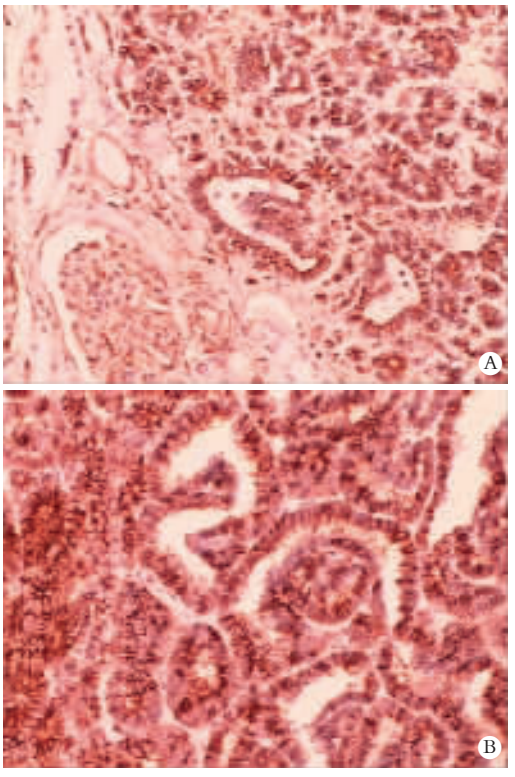
细胞间质极少。

2.3　免疫组织化学染色结果及病理学诊断

病例 1：Vimentin 阳性，WT1 阳性，CK 灶性阳性，CD57 散在和小灶性阳性，EMA 阴性，CK7 阴性。病理诊断为（右）肾 MA。

病例 2：大肿块 CK7 阳性，Vimentin 阳性，WT1 阳性，CKH 阳性，CD57 阴性，EMA 阳性，CK8/18 阳性，S-100 部分阳性，CD10 部分阳性，CD117 阴性，P504S 阴性，CD15 阴性。病理诊断为（右）肾癌（考虑乳头状肾细胞癌）。

小肿块 Vimentin 阳性，WT1 部分阳性，CK 灶性阳性，EMA 阴性，CK7 阴性，CgA 阴性，CD10 阴性，CD57 片状强阳性（图 3）。病理诊断为（右）肾 MA。



A：Vimentin 呈弥漫阳性表达；B：CD57 呈片状强阳性表达

图 3　免疫组化观察瘤细胞 Vimentin、CD57 的表达　（EnVision ×200）

3　讨论

MA 为一种极其少见的肾脏肿瘤，本所 5 年间外检病例中仅诊断 2 例。MA 在组织学上具有独特结构特征，在生物学行为上通常认为是良性肿瘤，在组织起源上多认为是后肾胚芽成分来源。目前多数研究认为其和 Wilms 瘤、乳头状肾细胞癌（papillary renal cell carcinoma，PRCC）之间存在关联。

3.1　MA 的临床病理特征

MA 可见于任何年龄，50～60 岁年龄段好发，平均 41 岁，女性多于男性（>2∶1）。多数病例无明显临床表现，常在体检时行超声或 CT 检查偶然发现，肿瘤大时可触及。较常见的症状为多尿，肾盂、肾盏受累时可有血尿，部分可有腹部隐痛、腰背部不适等。本研究 2 例患者年龄、性别属好发人群，均有腰部不适症状，经超声及 CT 检查发现肾占位而手术，但病例 2 同时伴有肾细胞癌，且癌块较大，症状体征可能主要由此引致。

MA 多为单侧发生，皮质区好发，呈结节状，大小 0.3～20 cm，多为 3～6 cm，平均 5.15 cm。表面无或有薄层包膜，呈灰白、黄或褐色，均质，与周围肾组织分界非常清楚，可伴有钙化、囊性变、出血坏死等继发性改变，偶见沙砾体。

细胞及组织学特点为：瘤细胞较小，无明显异型性，无或偶见核分裂像。组织排列方式常见为规则而紧密的圆形小管、圆形细胞巢及乳头状结构，其次为菊形团样、小腺泡状、肾小球和花蕾样等结构，后两者为在一些稍大的腔隙内细胞堆积排列成球形团块，似新生儿肾小球样结构，是本瘤独特的组织结构，具有诊断及鉴别诊断价值。细胞间质多稀疏，瘤组织与周围肾组织分界非常清楚，是本病的又一重要特征。

超微结构为大小较一致的较幼稚上皮细胞，细胞核无明显极性，细胞质有少量线粒体、核糖体、粗面内质网等细胞器。小腺泡结构周围有基底膜包绕，腔面可见微绒毛，细胞间存在细胞连接[2,5-7]。本研究 2 例大体、细胞组织学都符合典型的后肾腺瘤特点。

3.2　MA 免疫表型特点

有关 MA 免疫表型特点研究显示其无持续性的表达模式，多数病例 WT1、CD57、细胞角蛋白 AE1/AE3、CAM5.2、Vimentin 弥漫阳性表达，CK7 灶性阳性或阴性表达；而 CD56、S-100、NSE、CEA、CgA、Syn、AFP、Actin、Desmin、HMB45、AMACR 表达阴性。部分病例偶见溶菌酶、α-胰蛋白酶、MSA 阳性，EMA 多阴性，在较大管腔的细胞中可呈阳性表达[2-7]。这些免疫表型特点与胎儿肾脏中 S 小体相似，提示瘤细胞较幼稚。

WT 基因 WT1 编码一种作为转录激活子和肿瘤抑制因子的蛋白，是调节正常胚胎肾脏、卵巢和睾丸发育的重要因子。WT1 主要见于包括发育中的肾单位、间皮等胚胎组织。在肾肿瘤主要见于 Wilms 瘤（胚基上皮），囊性、部分分化性肾母细胞瘤及 MA，WT1 在 MA 的表达提示 MA、Wilms 瘤在组织发生上可能有一定关联。CD57 为一种糖蛋白，见于发育中肾单位近肾小球的近曲小管及成人近曲小管，肾脏肿瘤中已见 MA、一些肾透明细胞癌、肾类癌表达的报道。正常肾脏 CK7、上皮膜抗原（EMA）表达于远端小管和集合管，细胞角蛋白（CK）广泛表达于肾单位，波形蛋白 Vimentin 在正常肾组织无表达[8]。α-甲酰基乙烯化酶（alpha-methylacyl-CoA racemase，AMACR）又名 P504S，在大多数乳头状肾细胞癌（PRCC）均有强的表达，但在 MA 则多阴性。Olgac 等[9]比较了 PRCC、Wilms 瘤和 MA 免疫组化特点：AMACR 多在 PRCC 阳性，而

MA、Wilms 瘤阴性,与之相反 WT1 在 MA、Wilms 瘤多阳性,而 PRCC 阴性,故 AMACR、WT1 可用于 PRCC 和 MA、Wilms 瘤的鉴别; PRCC 有 CK7 而无 CD57 表达,MA 则反之,故 CK7、CD57 有利于 PRCC 和 MA 的鉴别。因此在 MA 的诊断和鉴别诊断中 WT1、CD57 和 CK7、AMACR 具有重要价值。

本研究 2 例免疫表型表现为 Vimentin、WT1、CD57、CK 阳性表达,其中 Vimentin 恒定弥漫出现,WT1、CD57、CK 表达强度和范围各有不同,而 EMA、CK7、CgA、CD10 无表达,该结果更符合 Olgac 等[9]报道的 MA 免疫表达状况。

3.3 MA 的遗传学特点

最近 Rakheja 等[4]报道 1 例 10 岁男孩的 MA,首次发现存在细胞基因异常:染色体 t(9;15)(p24;q24)平衡移位,12 号染色体长臂内的同臂内倒置/转 inv(12)(q13;q15)。其所涉及的染色体异常区域 9p24 恰好是新近确定的一种肿瘤抑制基因 KANK 所在位置,该基因在肾细胞癌存在杂合性缺失,首次打击为 1 号等位基因 CpG 岛的甲基化,再次为 2 号位点的缺失。因此有理由推测 KANK 基因的 1 个等位基因甲基化后发生表观遗传变化,在 MA 此基因可能依然保持沉默,表现为良性肿瘤;继而 t(9;15)(p24;q24)的转位导致另一等位基因的失活从而进展至恶性肿瘤。故对 MA 进行 KANK 基因甲基化和/或缺失的分析将有利于其生物学行为的研究。

关于 MA 起源,多认为是后肾胚芽成分。组织学 MA 与肾源性残余(nephrogenic rests)和 Wilms 瘤有相似之处,故有人认为 MA 起源于肾源性残余,是 Wilms 瘤的良性瘤,免疫组化 WT1 表达支持这种推论[7]。但是对 12 例 MA 研究则表明染色体 11p13 不存在等位基因的变化,此位点涉及 Wilms 瘤的基因变化,说明 MA 是与 Wilms 瘤基因变化不同的 2 类肿瘤;而有研究表明 PRCC 是源自 MA 背景,二者有密切联系[10,11]。如在 PRCC 和 MA 之间存在相同的基因变化:7 号、17 号和性染色体 Y 的缺失;另外组织学上细胞紧密排列组成的小管状结构及细胞核大、核/浆比大的特点在两者也有相似之处支持上述推论。在本研究报道的例 2 病例中,在同一肾脏发生了肾癌(肾乳头状细胞癌可能性大)和 MA 2 种病变,更支持上述 2 种肿瘤的发生可能存在一定的联系。

3.4 MA 的鉴别诊断

肾母细胞瘤(Wilms 瘤)为儿童肾脏好发的恶性胚胎性肿瘤。特征性病变是具有未分化胚芽组织、间叶组织和上皮样细胞 3 种成分,细胞异型明显, 核分裂多。免疫组化:WT1 阳性,CD56(胚芽)阳性,上皮阴性, CD57 上皮细胞阳性, CK7 小管灶性阳性。细胞缺乏异型、无异常核分裂像及原始成分是 MA 区别于 Wilms 瘤的要点。

乳头状肾细胞癌: 癌细胞呈立方或柱状,有异型,乳头样结构,间质和乳头核心内常见较多泡沫细胞。免疫表型:WT1、CD57、CD56 阴性 , CK7、EMA、CK 阳性。

后肾腺纤维瘤:男性儿童较多,中位发病年龄为 2.5 岁,呈单个灰褐色结节,边界不清。镜下具有双相结构:上皮区域呈结节状,细胞形同典型的 MA;梭形细胞区由成片的纤维母细胞样的细胞构成;免疫组化结果显示上皮成分 CK 和 Vimentin 阳性, EMA 阴性,间质成分 CD34 阳性[2,9]。此外,还应与神经内分泌癌、肾源性残余病变、后肾间质肿瘤及后肾腺乳头状瘤等相鉴别。

总之,作为 WHO 分类中一种新增加的少见的良性肾肿瘤类型,MA 具有独特的病理组织结构特征,结合其免疫表型,可以作出正确诊断以利于临床恰当的治疗。对于其生物学行为、遗传特点及预后等,还有待大量病例的观察及研究。

参考文献:

[1] Brisigotti M, Cozzutto C, Fabbretti G, *et al*. Metanephric adenoma [J]. Histol Histopathol, 1992, 7(4): 689 – 692.

[2] Eble J N, Sauter G, Sesterhen I A, *et al*. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics, the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 9 – 157.

[3] Renshaw A A, Freyer D R, Hammers Y A. Metastatic metanephric adenoma in a child[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(4): 570 – 574.

[4] Rakheja D, Lian F, Tomlinson G E, *et al*. Renal metanephric adenoma with previously unreported cytogenetic abnormalities: case report and review of the literature[J]. Pediatr Dev Pathol, 2005, 8(2): 218 – 223.

[5] 周 虹,吴秋良,张 萍. 后肾性腺瘤 3 例分析[J]. 昆明医学院学报, 2004, 25(1): 94 – 96.

[6] 刘丽娜,张长淮,黄受方. 19 例肾腺瘤的组织病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(3): 204 – 207.

[7] Muir T E, Cheville J C, Lager D J. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms tumor: a histologic and immunophenotypic comparison[J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(10): 1290 – 1296.

[8] 饶 秋,周晓军. 免疫组织化学在肾脏肿瘤病理诊断中的应用[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(4): 244 – 247.

[9] Olgac S, Hutchinson B, Tickoo S K, *et al*. Alpha-methylacyl-CoA racemase as a marker in the differential diagnosis of metanephric adenoma[J]. Mod Pathol, 2006, 19(2): 218 – 224.

[10] Iqbal J, Gupta S, Breuer F U. Metanephric adenoma mimicking papillary carcinoma arising in a mixed epithelial and stromal tumor of the kidney[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2006,170(1): 83 – 85.

[11] Drut R, Drut R M, Ortolani C. Metastatic metanephric adenoma with foci of papillary carcinoma in a child: a combined histologic, immunohistochemical, and FISH study[J]. Int J Surg Pathol, 2001, 9(3): 241 – 247.

(编辑 张 维)