

后肾腺瘤 10 例临床诊治分析

福建省立医院南院病理科 (福州 350028) 郭国栋 晋 龙^{1,2} 童康梅 林 娟 陈志忠² 吴义娟² 陈小岩²

【摘要】 目的 探讨后肾腺瘤 (metanephric adenoma MA) 的临床病理特征、诊断、鉴别诊断及治疗预后。方法 回顾性分析我院收治 MA 患者 10 例的临床病理资料, 讨论病理形态特点、免疫组化、分子病理特征、治疗预后。结果 右肾 5 例, 左肾 5 例, 肿瘤为灰黄、灰白色结节, 直径 0.2~6.5 cm (3.15 ± 1.67) cm, 界限清楚; 镜下为均匀一致的瘤细胞排列呈小管状或囊状扩张, 核分裂象罕见; 免疫组化 CK (pan) +、CD57+、Vimentin+、WT-1+, CK7-/+ , EMA-、CD10-、AMACR-, Ki-67 增殖指数低; PCR 显示 3 例 BRAFV600E 突变; 患者随访 14~107 个月, 均无瘤生存。结论 MA 罕见且无特异性的临床特征, 确诊需病理诊断, 预后良好但生物学行为存在争议, 术后仍需长期随访。

【关键词】 后肾腺瘤; 临床病理; 诊断; 鉴别诊断; 预后

【中图分类号】 R736.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2020)05-0078-04

后肾腺瘤 (metanephric adenoma, MA) 被认为是一种罕见的良性原发性肾脏上皮性肿瘤, 无特异性的临床表现和影像学特征, 发病率低, 因此对 MA 的临床病理特征缺乏认识, 导致诊治困难。本文对我院收治的 10 例 MA 患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨临床表现、病理形态特征、免疫组化和分子病理特征, 以提高对该病的认识, 为进一步的诊断、治疗及预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2011 年 4 月至 2019 年 1 月于我院行手术切除的后肾腺瘤患者 10 例, 8 例行肾部分切除术, 2 例行根治性肾切除术。其中男 3 例, 女 7 例; 年龄 31~64 岁, 平均 (47.30 ± 11.76) 岁。1 例因肾积水就诊, 1 例因腰部疼痛就诊, 8 例因体检发现肾脏占位就诊。实验室检查示 1 例女性患者血常规检查 Hb 153 g/L, 1 例提示右肾无功能, 余无异常。8 例行 CT 检查, 2 例行 B 超检查,

1 通信作者; 2 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院病理科

1 例行 MR 检查, 影像学结果提示 8 例肾癌可能。所有患者接受外科腹腔镜手术治疗, 术后均未出现相关并发症。患者均行常规病理检查, 3 例行荧光 PCR 检测。

1.2 方法:

1.2.1 免疫组化 (IHC) 法: 手术标本经 10% 中性福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 3.5 μm 厚连续切片, HE 染色; 采用 EliVision 法分别进行 CK (pan)、Vimentin、CD57、WT-1、CgA、Syn、CD10、EMA、AMACR、S100、Ki67 等免疫组化染色, 光镜观察; 所用一抗和 EliVision 即用试剂盒均购自福州迈新公司, DAB 显色。镜下观察, 如出现明显的棕色或棕黄色颗粒判为阳性。

1.2.2 荧光 PCR 法: 石蜡包埋组织 (FFPE) 样本 DNA 分离试剂盒, 人类 BRAF 基因 V600E 突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法) 购自厦门艾德生物医药科技股份有限公司。具体方法步骤参照说明书执行。若样本的 FAM 信号 Ct 值小于 28, 则样本为阳性, 表示 BRAF 基因 V600E 突变。

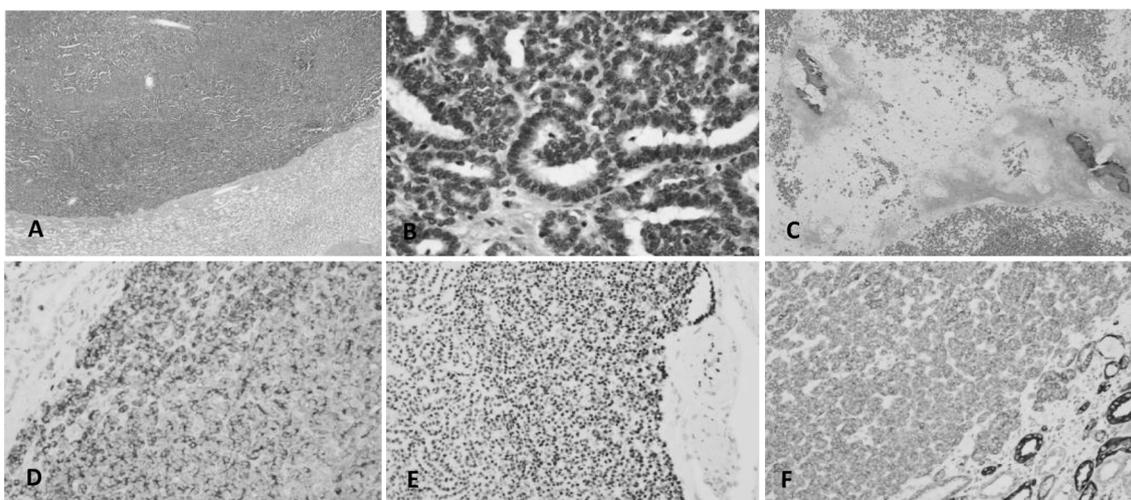
2 结果

2.1 病理结果: 所有患者均诊断为 MA。肿瘤位于肾实质区且与周边肾组织界限清楚, 肿瘤体积最

大 6.5 cm \times 5.0 cm \times 4.0 cm, 最小 0.2 cm \times 0.2 cm \times 0.2 cm, 直径 0.2~6.5 cm, 平均 (3.15 \pm 1.67) cm, 2 例有包膜, 6 例无包膜, 切面灰黄或灰白, 质地中等或偏韧, 可伴出血囊性变。MA 低倍镜下与周边肾组织界限清楚 (图 1A), 2 例肿瘤边界形成纤维性包膜, 瘤细胞排列呈小管状或囊状扩张, 并形成精细的乳头状结构, 部分乳头顿挫, 形成类似肾小球样或子宫内膜样结构, 高倍镜瘤细胞胞浆至少中等量, 细胞核卵圆形, 染色质细, 可见小核仁, 核分裂象罕见 (图 1B), 间质可见沙粒体、透明变性、钙化、骨化生 (图 1C), 可伴出血囊性变。

2.2 免疫组化及 PCR 检测结果: 患者 Vimentin、CD57 均阳性 (图 1D), 9 例 WT-1 核阳性 (图 1E), 8 例 CK (pan) 阳性 (图 1F), 3 例 CK7 灶性阳性; EMA、S-100、AMACR、CD10、CgA、Syn 均阴性。Ki-67 增殖指数 1%~5%, 平均 3.70% \pm 1.57%。3 例荧光 PCR 显示均 BRAF 基因 V600E 突变。

2.3 随访: 所有患者均获定期随访, 术后随访 14~107 个月, 随访期间无复发或转移。



注: A, 肿瘤界限清 (HE \times 20); B, 小管状、精细的乳头状结构 (HE \times 400); C, 间质透明变性、骨化生 (HE \times 40); D, CD57 阳性 (EnVision 法染色 \times 200); E, WT-1 核阳性 (EnVision 法染色 \times 200); F, CK (pan) 阳性 (EnVision 法染色 \times 200)。

图 1 肿瘤细胞 HE 染色及免疫组化图谱

3 讨论

MA 是罕见的良性原发性肾脏上皮性肿瘤, 约占肾原发上皮性肿瘤的 0.2%^[1]。WHO (2016) 将 MA 归入后肾肿瘤大类, 包括 MA、后肾腺纤维

瘤和后肾间质瘤。MA 可发生于儿童和成年人, 发病年龄多在 50~60 岁, 女性多见^[2]。本组患者发病年龄 31~64 岁, 男女比例 1:2.4, 与文献报道相符。

MA 无特异性临床表现。有报道显示, 50% 的肿瘤是偶然发现, 最常见的症状包括腹部疼痛、腰部疼痛、血尿及明显的肿块, 其中 12% 的患者伴有红细胞增多症^[2]。相比之下, 肾细胞癌的红细胞增多症发病率从 1% 到 6% 不等, 可能与 MA 的肿瘤细胞产生并分泌促红细胞生成素、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 等多种因子增加有关^[3-4]。本组患者 1 例腰部疼痛, 1 例因肾积水手术治疗后显微镜下偶然发现, 其余 8 例均体检发现。本组 2 例超声显示为回声不均和低回声及等回声为主, 共同点是彩色多普勒超声提示瘤结无血供或少血供。CT 平扫显示肿瘤边界尚清, 相对周围肾实质多为稍高密度影, 可伴有小的钙化灶; 增强扫描后肿瘤轻中度强化。本组影像学 8 例 (80%) 结果考虑为肾癌, 提示影像学对于鉴别 MA 与肾细胞癌应用价值不大。

MA 大小差异很大, 病灶多为单侧, 肿瘤边界清楚, 多无包膜, 切面灰黄、灰褐色, 质地柔软至硬韧。显微镜观察肿瘤界限清楚, 无假包膜, 细胞量非常丰富, 细胞小而一致, 无异型性, 排列紧密且多样, 可形成乳头状、腺管状、微腺泡状等结构, 间质为分支状或裂隙状血管, 纤维成分少, 可伴有囊性变、钙化、透明变性及其骨化生。文献 [5] 报道多数 MA 病例表达 WT-1、CD57、CK (pan) 和 Vimentin, CD56、CK7 局灶阳性, 而 EMA、AMACR、NSE、CEA、CgA、Syn、Actin 和 Desmin 阴性。Olgac 等^[6] 和 Kinney 等^[7] 研究报道 WT-1、CD57、CK7 和 AMACR 组合应用在鉴别 MA、肾母细胞瘤和乳头状肾细胞癌有较好的应用价值。最近研究^[8-9] 发现 CDH17、BRAFV600E 是 MA 的高度敏感和特异性标志物, 有助于与其他具有相似形态学的肾脏肿瘤鉴别。本组研究 CK (pan)、Vimentin 和 CD57 阳性率 100%, WT-1 阳性率 90%, 30% 的 CK7 局灶阳性, AMACR、S-100、EMA、CD10、CgA、Syn 均阴性, 与上述文献报道相符。亦有报道免疫组化 S-100 阳性表达可应用于 MA 的鉴别诊断^[10], 然而本组 3 例 MA 中 S-100 均阴性, 与上述研究不一致, 因此 S-100 是否为诊断指标仍需进一步研究。因此, 推荐 CD57、WT-1、CK7、CDH17、BRAFV600E、AMACR、CD56、EMA 联合应用。

有文献报道 90% 的 MA 存在 BRAFV600E 突变, 并且发现 BRAF 基因 15 号外显子突变在肾细

胞癌和嗜酸细胞瘤中极其罕见^[11]。Ding 等^[12] 应用下一代测序 (NGS) 发现致病性的 NF1 和 ASXL1 基因突变, 并认为 BRAFV600E 的高频突变可提高 MA 的诊断。Chan 等^[13] 研究认为 BRAF 突变检测可能会为 BRAF 临床靶向治疗提供重要的意义。

MA 在组织病理学上与乳头状肾细胞癌 (papillary renal cell carcinoma, PRCC) 及肾母细胞瘤 (wilms tumor, WT) 鉴别困难, 特别是上皮为主要型肾母细胞瘤和实体型乳头状肾细胞癌。免疫组化染色有助于鉴别诊断。肾母细胞瘤是儿童常见恶性肿瘤, 95% 发病 < 10 岁, 中位年龄 3.5 岁, 成人罕见。典型的 WT 形态学可见原始肾胚芽、上皮和间质, 也可见以上成分的 1 种或 2 种, 但原始肾胚芽是病理诊断肾母细胞瘤的主要依据; 瘤细胞异型性显著, 核分裂象易见; WT 原始肾胚芽和早期上皮分化区 CD56、Vimentin 弥漫表达, 高分化上皮区域和间质阴性; 上皮细胞可表达 CK、EMA, Ki-67 增殖指数 30% ~ 80%^[14]。缺乏原始胚芽结构、细胞异型性、核分裂象, 是 MA 与 WT 鉴别要点。乳头状肾细胞癌是起源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤, 发病率低, 生长缓慢, 与 MA 相似缺乏典型的临床症状及表现。PRCC 主要由包含纤维血管束的乳头状结构组成, 据其形态学特征可分为两型, I 型肿瘤细胞胞质呈弱嗜碱性且疏松, 核小, 核仁不显著; II 型肿瘤细胞体积较大, 胞质丰富, 核大, 核仁明显, 嗜酸性, 乳头间质常见泡沫细胞和胞质内脂褐素^[15]; 免疫组化 PRCC 多表达 Vimentin、CK7、AMACR、EMA、CD10 等; PRCC 还表现出特征性的遗传学特征 (7 和 17 号染色体呈三倍体以及 Y 染色体缺失)。MA 的形态学及免疫组化特点可与 PRCC 鉴别, 必要时可从分子病理角度鉴别。

MA 通常被认为是生物学行为惰性的罕见的原发性肾脏肿瘤, 无特征性的临床表现, 影像学易误诊为肾癌或其他肿瘤, 当病变较小且合并其他肾脏病变时, 易出现漏诊。规范的病理学检查, 合理应用免疫组化 (CD57、WT-1、CK7、CDH17、BRAFV600E、AMACR、CD56、EMA) 和分子病理检查有助于 MA 的诊断。本文认为经典的 MA 瘤细胞无或轻度异型性, 生物学行为表现为良性肿瘤。但是有报道 MA 合并恶性肿瘤成分^[16], 甚至有个案报道典型的 MA 出现淋巴结转移^[17], 因此需对 MA 术后患者应定期随访观察。

综上所述, MA 是一种罕见的肾脏良性肿瘤,

临床易误诊为肾癌，确诊需依赖病理学诊断，免疫组化和分子病理检测有助于提高 MA 的诊断。MA 预后良好，腹腔镜肾部分切除术是其较好的治疗方式，但其生物学行为存在争议，术后仍需定期随访。

参考文献

- [1] Amin M B, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (3): 281-291.
- [2] Davis C J, Barton J H, Sesterhenn I A, et al. Metanephric adenoma clinicopathological study of fifty patients [J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19 (10): 1101-1114.
- [3] Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, et al. Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2000, 24 (6): 835-842.
- [4] Yoshioka K, Miyakawa A, Ohno Y, et al. Production of erythropoietin and multiple cytokines by metanephric adenomas results in erythrocytosis [J]. *Pathol Int*, 2007, 57 (8): 529-536.
- [5] 李明娜, 朱岩, 张炜明, 等. 后肾腺瘤 5 例临床及病理学特征分析 [J]. *诊断病理学杂志*, 2012, 19 (3): 172-174.
- [6] 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.
- [7] Kinney S N, Eble J N, Hes O, et al. Metanephric adenoma: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis, including solid variant papillary renal cell carcinoma and epithelial-predominant nephroblastoma [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28 (9): 1236-1248.
- [8] Yakirevich E, Magi-Galluzzi C, Grada Z, et al. Cadherin 17 is a sensitive and specific marker for metanephric adenoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39 (4): 479-486.
- [9] Pinto A, Signoretti S, Hirsch M S, et al. Immunohistochemical staining for BRAF V600E supports the diagnosis of metanephric adenoma [J]. *Histopathology*, 2015, 66 (6): 901-904.
- [10] Azabdaftari G, Alroy J, Banner B F, et al. S100 protein expression distinguishes metanephric adenomas from other renal neoplasms [J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204 (10): 719-723.
- [11] Udager A M, Pan J, Magers M J, et al. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39 (4): 549-557.
- [12] Ding Y, Wang C, Li X, et al. Novel clinicopathological and molecular characterization of metanephric adenoma: a study of 28 cases [J]. *Diagn Pathol*, 2018, 13 (1): 54.
- [13] Chan E, Stohr B A, Croom N A, et al. Molecular characterization of metanephric adenomas beyond BRAF: genetic evidence for potential malignant evolution [J]. *Histopathology*, 2020, 76 (7): 1084-1090.
- [14] 杨文萍, 武海燕, 张文, 等. 儿童肾母细胞瘤病理诊断共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46 (3): 149-154.
- [15] 曲渊. 乳头状肾细胞癌 30 例临床病理分析 [J]. *临床与实验病理学志*, 2014 (12): 1416-1418.
- [16] 晏菲, 马燕凌, 邓洁, 等. 后肾腺瘤 16 例临床病理观察 [J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33 (1): 34-36.
- [17] 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.