



Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity

A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Study

汇报者：王蕊

Papillary renal cell carcinoma(PRCC)

- 定义

来源于肾小管上皮的恶性肿瘤。乳头状、管状乳头状结构为主。往往界限清楚。

- ICD-O code 8255/1

- 流行病学

PRCC在RCC中是第二常见肿瘤（约占18.5%），仅次于透明细胞肾细胞癌。发病年龄范围广，从儿童到老年人，成人平均年龄范围（59-63岁）类似ccRCC。儿科患者中，肾实质肿瘤中PRCC的比例高于成人。

PRCC肉眼所见

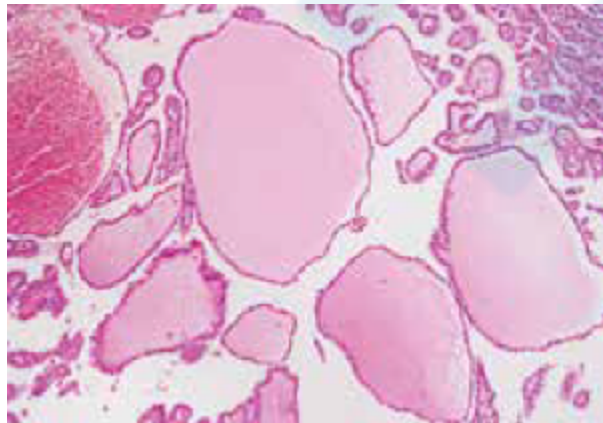
往往界限清楚，具有假包膜，颜色从灰色到黄色、棕褐色或黑棕色；取决于肿瘤内出血的程度。肿瘤质地较脆，大肿瘤可能含有纤维化、局灶坏死和或囊性变。肿瘤与肾瘢痕或PRCC相关遗传性肿瘤综合征有关，往往显示多灶性。



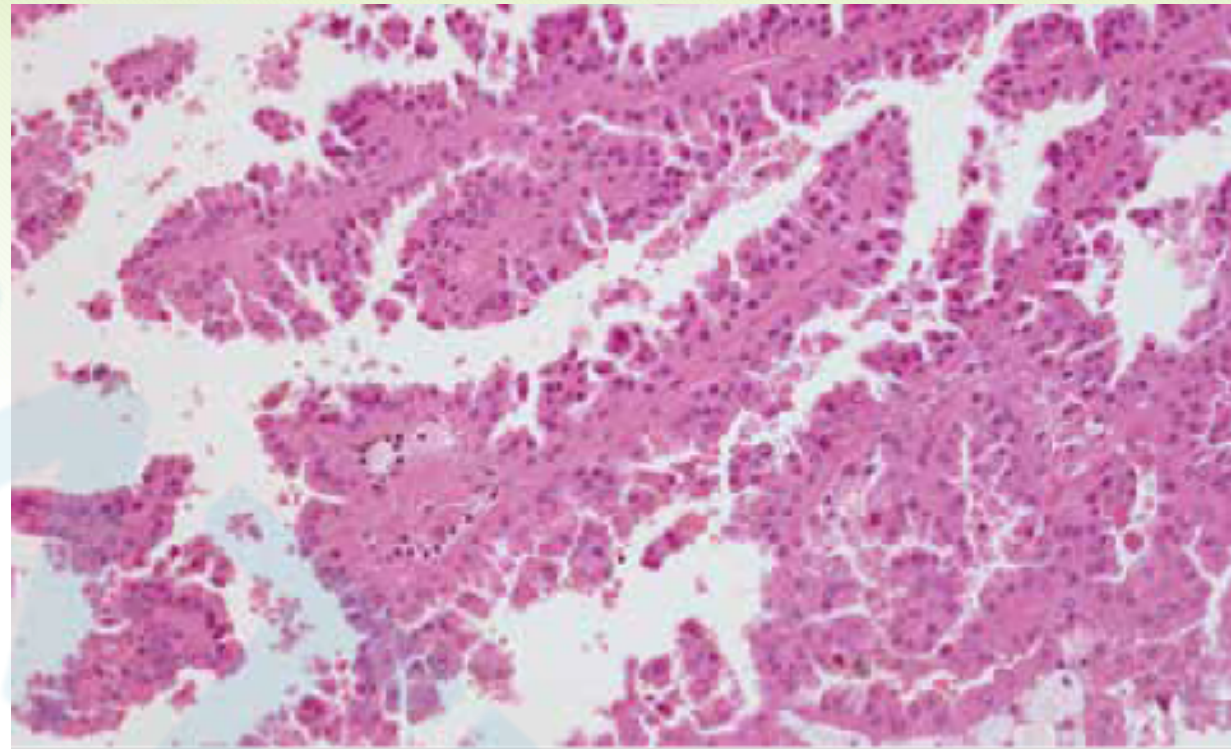
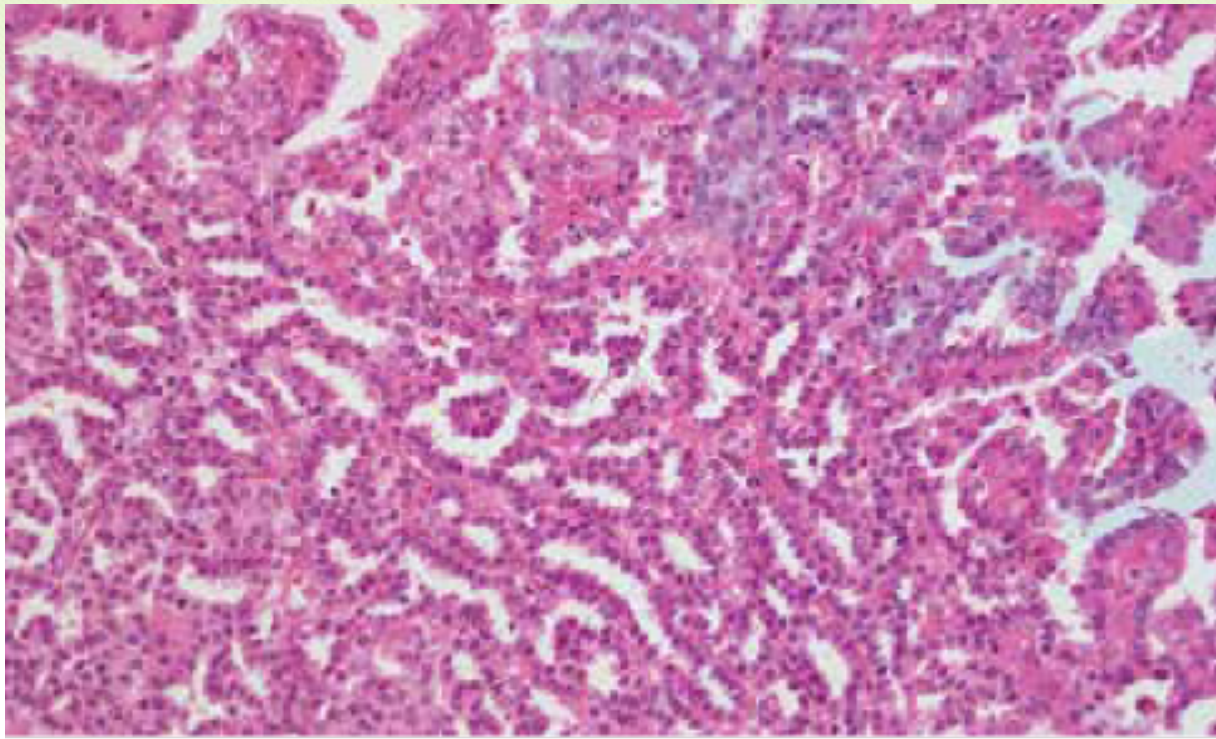
PRCC. The tumour has a friable consistency, with central necrosis and haemorrhage.

PRCC组织学

- 界清，有显著假包膜，由含纤维血管轴心的乳头组成，轴心含有泡沫状巨噬细胞、沙粒体。偶尔轴心扩张内含水肿液或透明变组织。一些肿瘤以管状形态为主或者包裹性乳头状、实性排列。肉瘤样改变约出现于5%的PRCCs中。
- 以下具有乳头状结构肿瘤 (如. MiT 家族易位性RCC, 遗传性平滑肌瘤病与肾细胞癌相关RCC, 集合管癌, 黏液样小管状和梭形细胞癌) 不应该被诊断为PRCC。



PRCC 组织学分型=分两型



Type 1 carcinomas have papillae covered by cells with nuclei arranged in a single layer on the papillary cores, often with scanty pale cytoplasm.

Type 2 carcinomas are characterized by the presence of nuclear pseudostratification. They are often of higher nucleolar grade, with cells containing abundant eosinophilic cytoplasm.

PRCC

- 免疫组化

- 阳性:AE1/AE3, CAM5.2, HCK,EMA, RCC, vimentin, CD10.
- 相对2型PRCC, CK7 阳性更常见于1型PRCC。

- 遗传学

Type 1-- **7p** 和**17p**获得

Type 2-- 1p, **3p**, 5q, 6, 8, 9p, 10, 11, 15, 18, 22 杂合性缺失。

-- 5, 6, 8, 10, 11 , 15, 18, 22染色体出现变化。

type 1 、 type 2、 乳头状腺瘤-- 7, 12, 16, 17, 20 杂合性缺失,

Papillary adenoma (PA)

- 定义

PA无包膜，肿瘤具乳头状或管状结构，WHO/ISUP低分级，直径 $\leq 15\text{mm}$ 。针吸活组织检查PA的诊断需非常小心，因为任何包膜或分级异质性问题可能存在可能无法被可视化。

- ICD-O code 8260/0

PA流行病学

- 肾脏解剖切片，21-40岁10%检测到PA，70-90岁40%检测到PA。
- PA更常见于肾血管病患者的肾脏，与长期吸烟有关。
- PA在长期血液透析患者中很常见，据报道33%患者罹患获得性囊性疾病。
- 一项研究中，终末期肾疾病14%移植肾中发现PA。
- 已报道在肾细胞癌中发现肾腺瘤，在遗传性乳头状肾癌中更常见。
- 之前肾腺瘤定准为大小 $\leq 5\text{mm}$ 。直到2015年，拉高PA分界点为15mm，是基于 $\leq 15\text{mm}$ 未包裹的WHO/ISUP 低级别(1-2级)肿瘤没有转移的能力。

PA大体

- 临床特征

位于肾皮质，无临床表现，均是偶然发现。

- 大体

PA位于肾皮质且无包膜，更大的腺瘤常呈楔状，基底在皮层表面。多发性**PA**罕见，在这种情况下命名为“肾腺瘤病”。



PA组织学

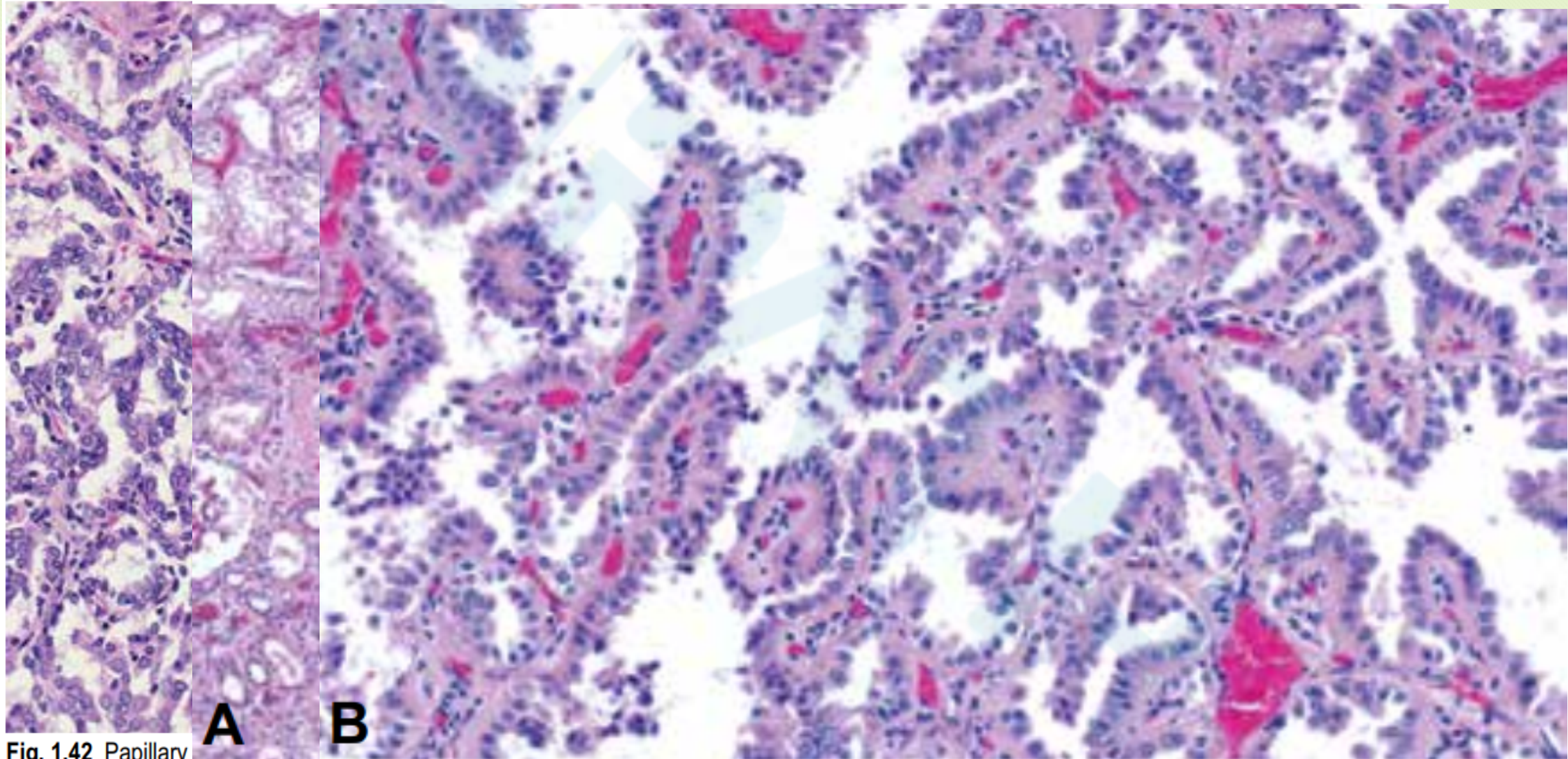


Fig. 1.42 Papillary

- 遗传学

7号、17号染色体三体，Y染色体缺失

- 预后

在正常肾脏，肾腺瘤比肾细胞癌更常见。生长缓慢，目前的诊断标准是PA的大小为小于等于15毫米，且肾腺瘤并不是肾脏移植的禁忌症。

- 2003年，Allory等报道了一组预后较好的PRCC，并命名为“嗜酸细胞样型乳头状肾细胞癌”。
(展示了3张苏木精和伊红显微照片，照片上的乳头被覆异常大细胞，随机放大的细胞核，核仁突出。第二组显微照片显示了3例典型的2型PRCC，此外第四例显示细胞核几乎总是位于细胞顶端)
 - 2005年，Lefevre等报道了同一组10例肿瘤(均为男性)，并命名为“嗜酸细胞乳头状肾细胞癌”。
 - 2017年Saleeb等根据免疫组化和分子特征提出PRCC的4个亚型，并将其中的一个亚型命名为“乳头状肾细胞癌，4型/嗜酸细胞低级别”。
- 目前为止，已有84篇文献报道了“嗜酸细胞”或“嗜酸细胞样”PRCC。

以上报道使“嗜酸细胞性”PRCC的地位受到怀疑。

研究目的

--回顾以往学者研究，作者注意到肿瘤的一种独特的形态学，具有独特的顶端核，乳头状和或管状乳头状结构，乳头被覆单层细胞，大部分细胞为立方状，胞浆嗜酸性，内含细小颗粒，管腔边缘光滑，细胞核圆，无至最小核重叠。与1型和2型PRCC不同。

检验其作为一个独立实体的有效性，并制定诊断标准。

材料和方法-

- 研究人群和病例选择

--3个病理科2004至2017年之间诊断的PRCC。

421例PRCC中发现18例。

(纳入标准: 位于顶部的非重叠核, 纯乳头状, 或乳头状、管状结构被覆一层细胞, 以立方状、柱状细胞为主, 胞浆呈细颗粒状嗜酸性)

--对照组: 30例PRCC(15例1型和15例2型)。

- 组织病理学研究

CK7、AE1/AE3、CD10、CD117、vimentin、

AMACR/P504s、MUC1、EMA、GATA3、L1CAM

---染色范围: 阴性(0)、灶阳(< 25%)、中度阳性(25% - 75%)、弥漫阳性(> 75%)。

----染色强度: 阴性(0)、弱阳性(+)、中等强度阳性(++)、强阳性(+++)。

材料和方法

- 基因分析
- 统计分析
 - × χ^2 检验和Fisher检验

结果-临床病理特征

TABLE 1. Clinicopathologic Characteristics of Patients With Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity

Case No.	Procedure	Age (y)	Sex	Size (mm)	Laterality	ESRD	ACKD	单侧≥2个或双侧	P-Stage	NG	Follow-up	
								Multiple Tumors			Period (mo)	Status
1	Partial Nephrectomy	50	M	25	Left	N	N	N	pT1a	2	—	—
2	Radical Nephrectomy	70	F	12	Left	Y	N	N	pT1a	2	—	—
3	Renal biopsy	72	F	23	Left	N	N	N	pT1a	2	7	NED
4	Partial Nephrectomy	75	F	10	Right	N	N	Y	pT1a	2	44	NED
5	Partial Nephrectomy	69	M	10	Right	N	N	N	pT1a	2	16	NED
6	Partial Nephrectomy	80	M	15	Left	N	N	N	pT1a	2	—	—
7	Renal biopsy	76	F	15	Left	N	N	N	pT1a	2	2	NED
8	Radical Nephrectomy	77	F	10	Right	Y	N	N	pT1a	2	30	NED
9	Radical Nephrectomy	54	F	10	Right	Y	N	N	pT1a	2	48	NED
10	Radical Nephrectomy	66	M	10	Right	N	N	Y	pT1a	1	80	NED
11	Radical Nephrectomy	58	F	11	Right	Y	N	N	pT1a	1	1	NED
12	Partial Nephrectomy	46	F	30	Left	N	N	N	pT1a	1	1	NED
13	Partial Nephrectomy	54	M	18	Right	N	N	N	pT1a	1	67	NED
14	Partial Nephrectomy	66	M	30	Right	N	N	N	pT1a	2	17	NED
15	Partial Nephrectomy	50	M	11	Right	N	N	N	pT1a	2	22	NED
16	Radical Nephrectomy	64	F	30 & 10	Right	N	N	Y	pT1a	2	—	—
17	Radical Nephrectomy	75	M	8	Right	Y	Y	Y	pT1a	2	7	NED
18	Partial Nephrectomy	50	M	23	Right	N	N	N	pT1a	2	222	NED

ACKD indicates acquired cystic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; F, female; M, male; N, no; NED, no evidence of disease; NG, WHO/ISUP nuclear grade; Y, yes.

16例肾切除标本(9例部分肾切除，7例根治性肾切除)。其余2例为活检标本，其中1例患者后期行部分肾切除术，另1例患者的治疗方法未知。

结果-临床病理特征

TABLE 2. Comparison of Clinicopathologic Characteristics of Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity With Papillary Renal Cell Carcinoma Type 1 and Type 2

	Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 1 (n = 15)	Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 2 (n = 15)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity (n = 18)
Age (median, y)	60	68	66
Sex (M:F ratio)	2.8:1	2.8:1	1:1
Tumor laterality (R:L ratio)	2.8:1	1.5:1	1:1
Tumor size (mean and median) (cm)	4.2 and 3.0	5 and 4.2	1.6 and 1.4
End-stage renal disease	33%	40%	28%
Acquired cystic kidney disease	13% (2)	13% (3)	6% (1)
Multiple tumors	13%	13%	22%
Pathologic stage			
pT1	13	12	18
pT2	1	1	0
pT3	1	2	0
pT4	0	0	0
ISUP/WHO nuclear grade			
1	0	0	4
2	12	0	14
3	3	14	0
4	0	1	0
Follow-up (median) (mo)	47	30	20
Recurrence/metastasis	0	1	0

--反极性乳头状肾肿瘤组vsPRCC1型 vs PRCC2型:

年龄($P = 0.36, 0.38$)

性别($P = 0.22$ 和 0.22)

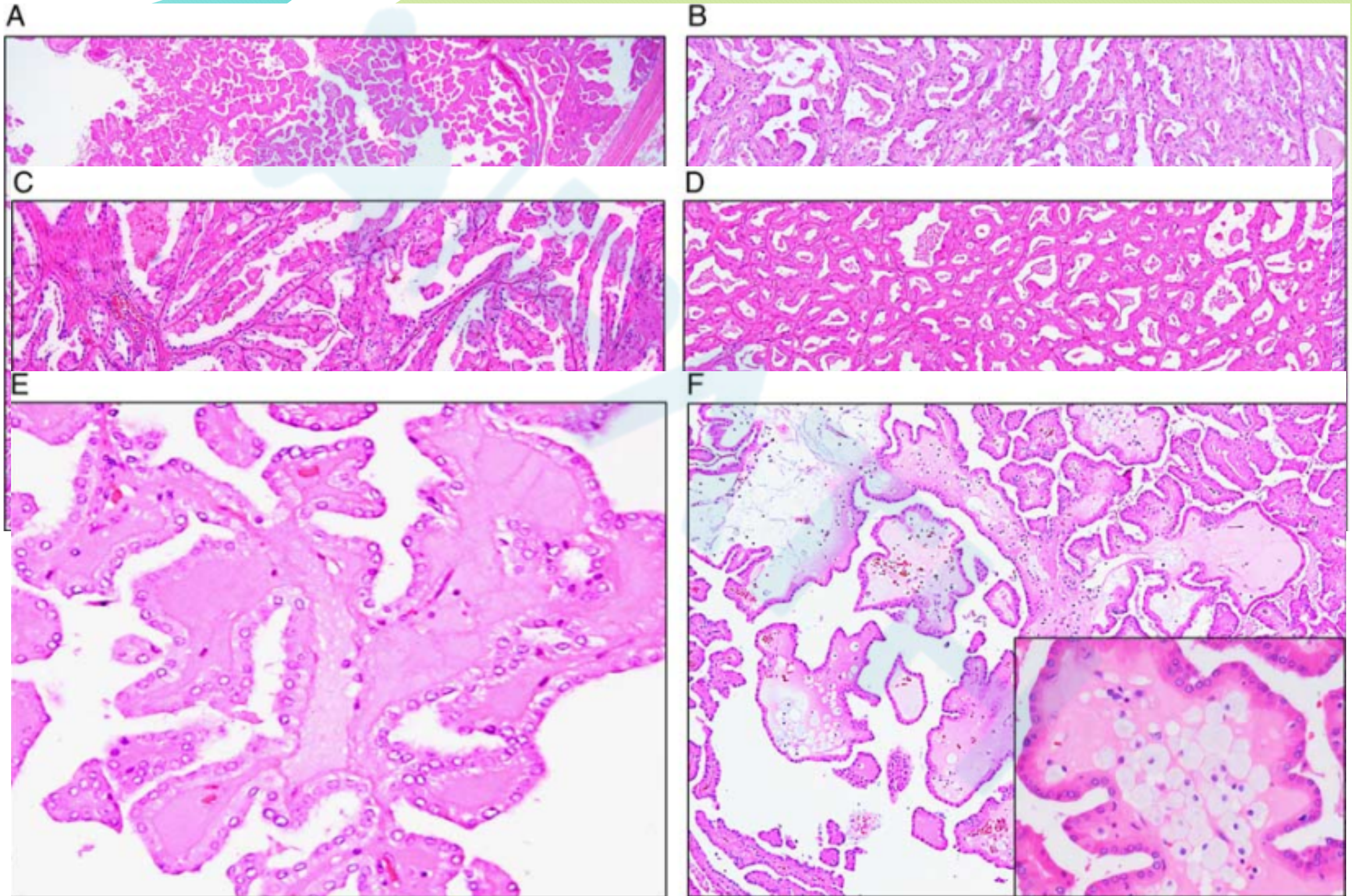
肿瘤位置 ($P = 0.68$ 和 0.7)

终末期肾病($P = 0.66$ 和 0.40) 差异均没有统计学意义)。

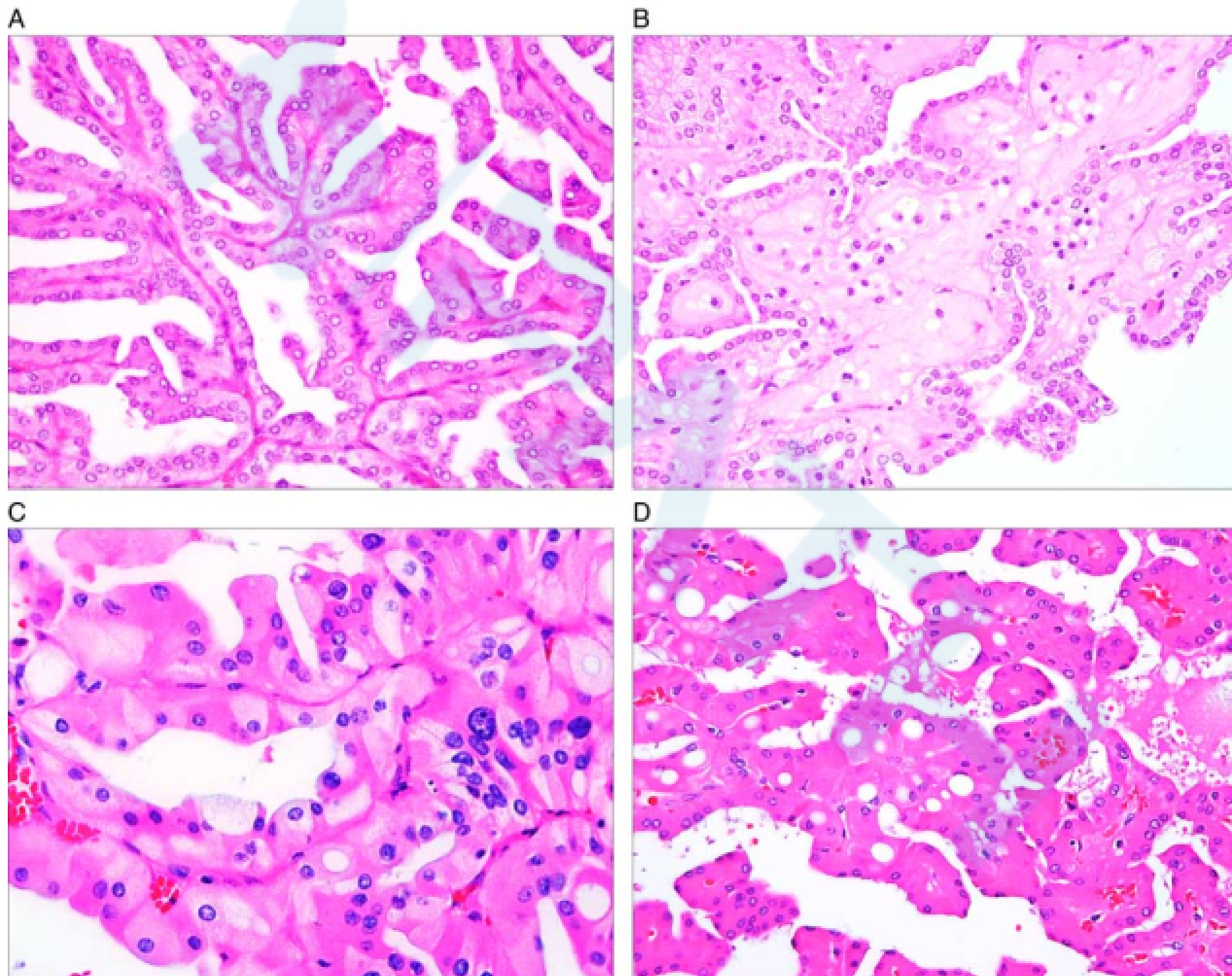
--反极性乳头状肾肿瘤均 $< 3\text{cm}$ (平均值 1.6 cm ; 中位, 1.4cm)。平均值 (1.6 cm)与PRCC1型 (平均值 4 cm)、PRCC2型 (平均值 5 cm) 肿瘤大小存在显著差异($P < 0.01$)。但是, PRCC1型和2型之间差异不显著($P = 0.38$)。

--与PRCC 2型相比, 反极性乳头状肾肿瘤患者患获得性囊性肾病明显较低($P = 0.03$), 与1型相比接近 ($P = 0.08$)。

结果-临床病理特征



结果-临床病理特征



结果-免疫组化分析

TABLE 3. Immunohistochemical and FISH Characteristics of Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity

Case No.	Immunohistochemical Stains (Intensity and Percentage of Staining in Each Case)						
	CK7	AE1/AE3	EMA	CD10	CD117	VIMENTIN	AMACR
1	<u>+</u> (5%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (15%)	—	—	—
2	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (50%)	—	—	++ (70%)
3	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (30%)	—	—	—
4	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (10%)	—	—	—
5	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (20%)	—	—	++ (70%)
6	+++ (70%)	NP	+++ (100%)	+++ (50%)	—	NP	—
7	+++ (100%)	NP	+++ (100%)	NP	—	NP	—
8	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (10%)	—	—	—
9	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (20%)	—	—	+ / +++ (10%)
10	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (10%)	—	—	—
11	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (40%)	—	—	++ (80%)
12	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (10%)	—	—	—
13	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (10%)	—	—	—
14	—	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (20%)	—	—	—
15	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (50%)	—	—	++ (60%)
16	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	<u>+</u> (10%)	—	—	—
17	+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	<u>+</u> (20%)	—	—	—
18	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP

NP indicates not performed; +, weak; ++, moderate; +++, strong.

结果-免疫组化分析

TABLE 3. (Continued)						
Immunohistochemical Stains (Intensity and Percentage of Staining in Each Case)			FISH Characteristics			
MUC1	GATA3	L1CAM	CEP7	CEP17	CEP3	CEP Y
+++ (100%)	+++ (100%)	NP	Disomy	Disomy	Normal	Normal
+++ (100%)	+++ (100%)	++ (80%)	Disomy	Trisomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	NP	Trisomy	Trisomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	Trisomy	Trisomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	++ (40%)	Disomy	Disomy	Normal	Normal
NP	+++ (100%)	NP	Trisomy	Trisomy	Normal	Normal
NP	+++ (100%)	NP	Disomy	Disomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	NP	Disomy	Trisomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	NP	Trisomy	Disomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	Trisomy	Disomy	Normal	Normal
+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	Disomy	Disomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	NP	Disomy	Disomy	Normal	Female
+++ (100%)	+++ (100%)	+++ (100%)	Disomy	Disomy	Normal	Deletion
+++ (100%)	+++ (100%)	NP	Disomy	Disomy	Normal	Normal
+++ (30%)	+++ (100%)	+++ (100%)	Disomy	Disomy	Normal	Normal
++ (40%)	+++ (100%)	+++ (60%)	NP	NP	NP	NP
++ (40%)	+++ (100%)	NP	NP	NP	NP	NP
NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP

RESULTS

Immunohistochemical Analysis

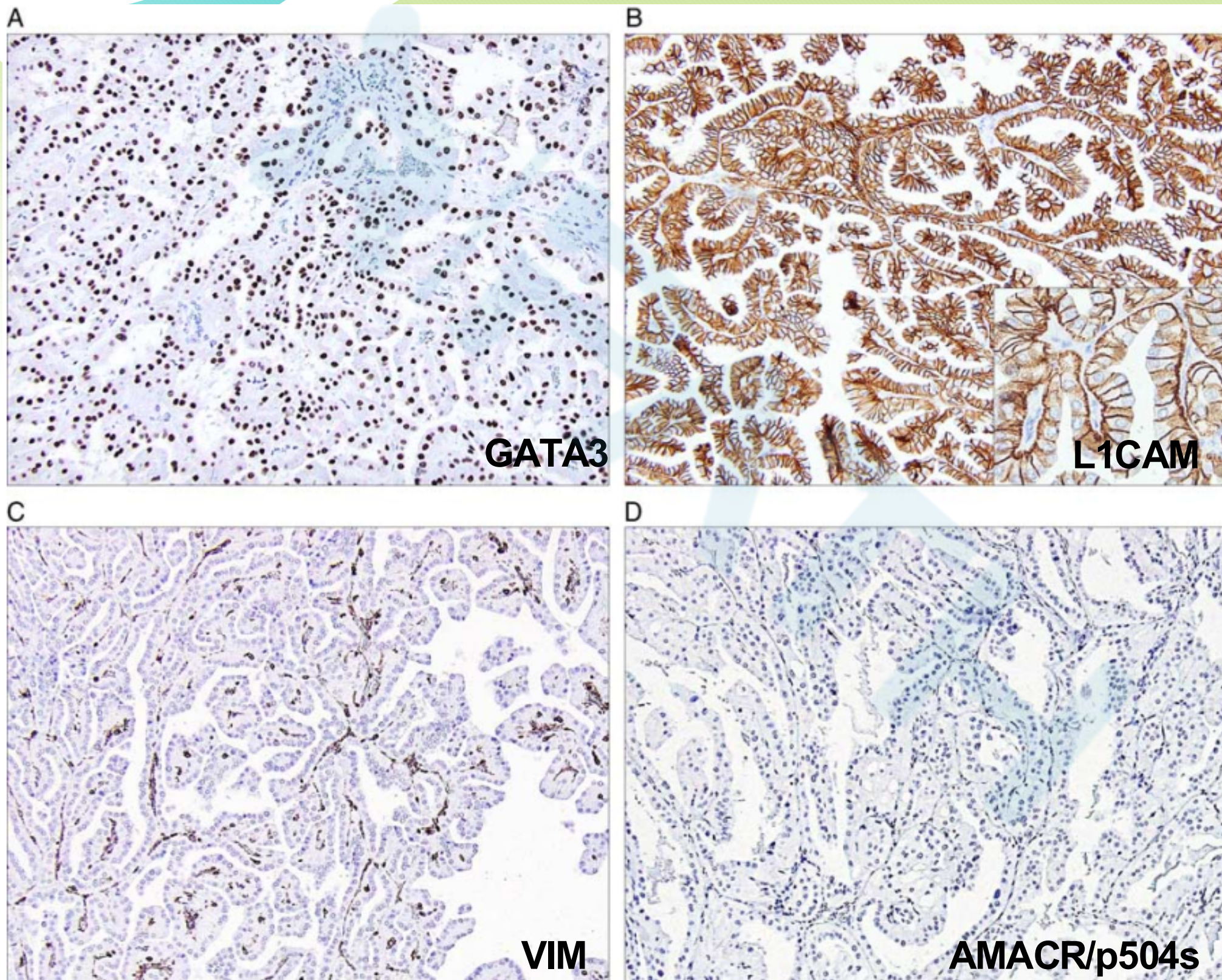
TABLE 4. A Comparison of Immunohistochemical Staining Properties Between Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity and Papillary Renal Cell Carcinoma Types 1 and 2

	Type 1 Papillary Renal Cell Carcinoma (n = 15) % of Cases (Mean Expression $\pm$ SD)	Type 2 Papillary Renal Cell Carcinoma (n = 15) % of Cases (Mean Expression $\pm$ SD)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity (n = 17*) % of Cases (Mean Expression $\pm$ SD)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity vs. Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 1 (<i>P</i>)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity vs. Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 2 (<i>P</i>)	Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 1 vs. Type 2 (<i>P</i>)
CK7	100 (81 $\pm$ 31)	27 (35 $\pm$ 44)	94 (92 $\pm$ 24)	0.3	< 0.01	< 0.01
AE1/AE3*	100 (100 $\pm$ 0)	100 (98 $\pm$ 6)	100 (100 $\pm$ 0)	1.0	0.2	0.2
EMA	100 (87 $\pm$ 23)	53.3 (35 $\pm$ 35)	100 (100 $\pm$ 0)	< 0.05	< 0.01	< 0.01
CD10*	87 (35 $\pm$ 27)	100 (85 $\pm$ 21)	100 (23 $\pm$ 16)	0.2	< 0.01	< 0.01
CD117	0	0	0	—	—	—
Vimentin*	80 (70 $\pm$ 37)	100 (77 $\pm$ 29)	0	< 0.01	< 0.01	0.6
AMACR	100 (94 $\pm$ 16)	100 (100 $\pm$ 0)	29 (58 $\pm$ 28)	< 0.01	< 0.01	0.2
MUC1*	100 (84 $\pm$ 23)	73.3 (41 $\pm$ 36)	100 (91 $\pm$ 24)	0.4	< 0.01	< 0.01
GATA3	0	0	100 (100 $\pm$ 0)	< 0.01	< 0.01	1.0
L1CAM*	0	1 (100 $\pm$ 0)	100 (85 $\pm$ 0)	< 0.01	< 0.01	< 0.01

Bold value indicates statistically significant.

*n = (CD10 = 16, AE1/AE3 = 15, vimentin = 15, MUC1 = 15, L1CAM = 8).

结果-免疫组化分析



结果-FISH分析

TABLE 5. Comparison of FISH Characteristics of Papillary Renal Neoplasm with Reverse Polarity With Type 1 and Type 2 Papillary Renal Cell Carcinoma

	Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 1 (n = 15)	Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 2 (n = 15)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity (n = 15)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity vs. Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 1 (<i>P</i>)	Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity vs. Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 2 (<i>P</i>)	Papillary Renal Cell Carcinoma, Type 1 vs. Type 2 (<i>P</i>)
Chromosome 7 trisomy (%)	47 ⁷	33 ⁵	33 ⁵	0.56	1.0	0.56
Chromosome 17 trisomy (%)	73 ¹¹	40 ⁶	33 ⁵	<u>< 0.05</u>	0.69	0.06
Chromosome 7 and 17 trisomy (%)	40 ⁶	27 ⁴	20 ³	0.23	0.67	0.44
Chromosome Y deletion (%)	82 ^{9/11M}	91 ^{10/11M}	14 ^{1/7M}	<u>< 0.01</u>	<u>< 0.01</u>	0.53
Chromosome 3p deletion (%)	0	0	0	—	—	—

Bold value indicates statistically significant.

讨论

本研究发现了一个独特的形态学子集，均是之前诊断为PRCC1型或PRCC2型。本文作者将其命名为“反极性乳头状肾肿瘤”。

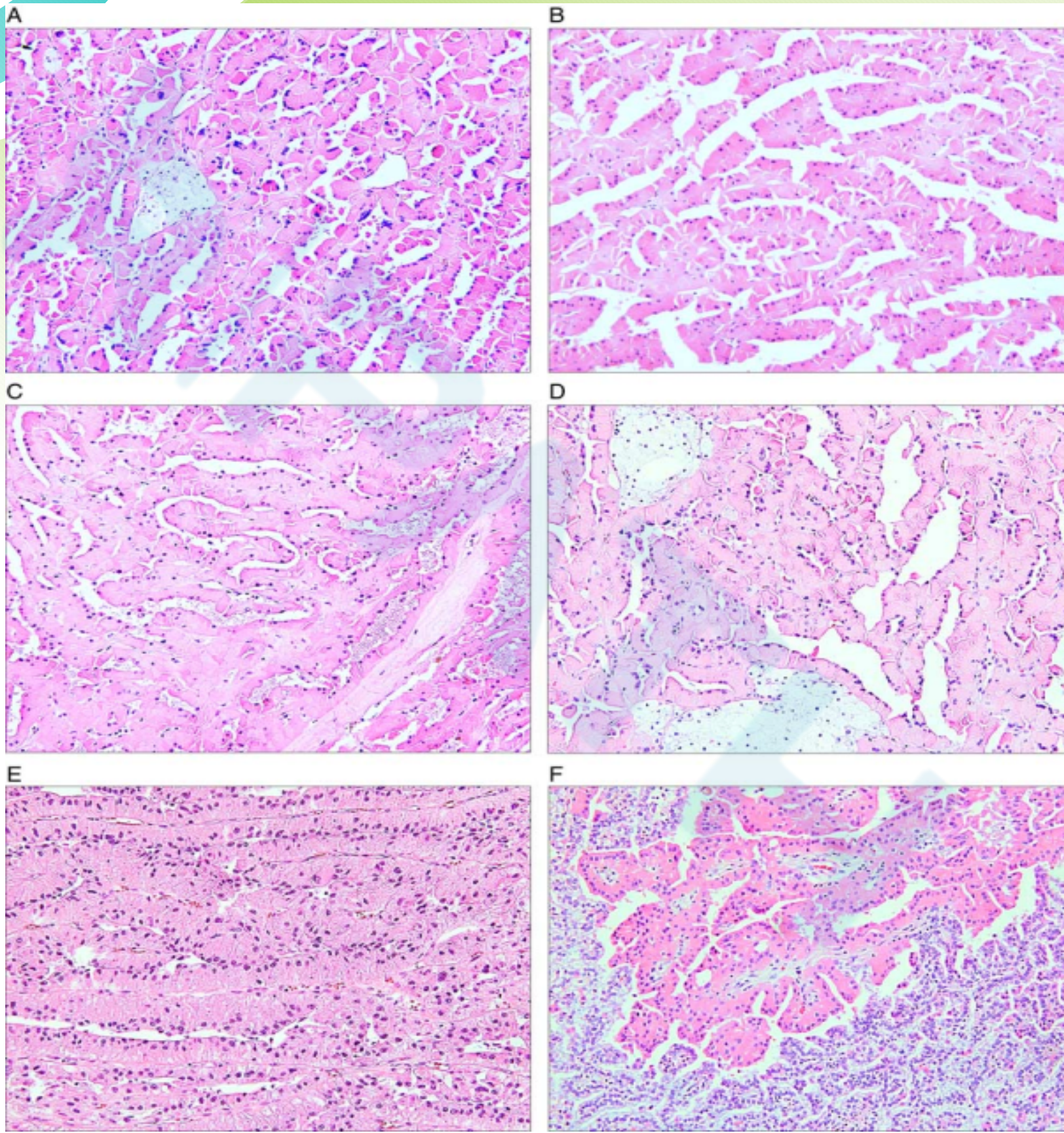
反极性乳头状肾肿瘤主要由管状或管状乳头状结构组成，被覆单层嗜酸性胞浆的立方体细胞，细胞核位于基底膜对面的腔面上。

讨论

- 17例切除肿瘤中10例假包膜包裹。Calio等的研究中，这种形态出现在3 (D型)例PA中。
- Allory等报道细胞核一致性位于细胞顶端，与其他形态学混合，命名为“嗜酸细胞样型PRCC”。
- Saleeb等在一篇论文中提供了足够多的图像，呈现了与反极性乳头状肾肿瘤相似的形态学特征，称为PRCC，4型/嗜酸细胞低级别。

作者在回顾检索到的PRCC时遇到了这种变异谱，因此这里定义的标准不能完全满足，导致本文的研究组排除了许多病例。

讨论



讨论

●细胞核的特征：位于细胞顶端，远离基底。

--此形态仅在少数肿瘤被描述

附睾乳头状囊腺瘤

乳腺反极性实性乳头状癌

透明细胞乳头状肾细胞癌

Xp11易位肾细胞癌

尤其是SFPQ-TFE3基因融合肾细胞癌

讨论

- 细胞核通常是根**据**细胞类型、细胞功能状态、细胞质含量、细胞周期的阶段、迁移状态和分化状态而不对称地定位。

- 神经上皮细胞分裂过程中，细胞核的位置会随着细胞周期变化而不同。**S**期至**G1**期的过程中，细胞核从基底区向顶端区移动，为有丝分裂(**M**期)做好准备，**G2**期至**S**期向基底区移动。

- 亚细胞水平上，核位置是通过细胞骨架元素及其与核骨架蛋白(如动力蛋白和肌动蛋白)的连接所施加的不平衡力的结果。

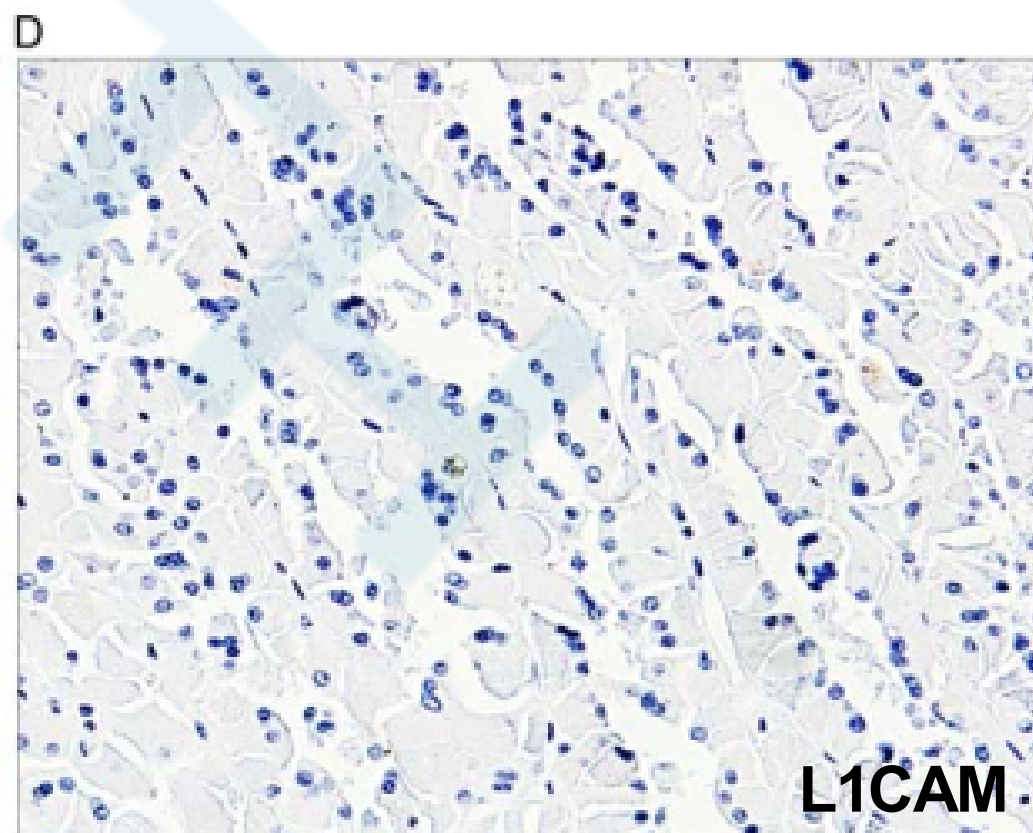
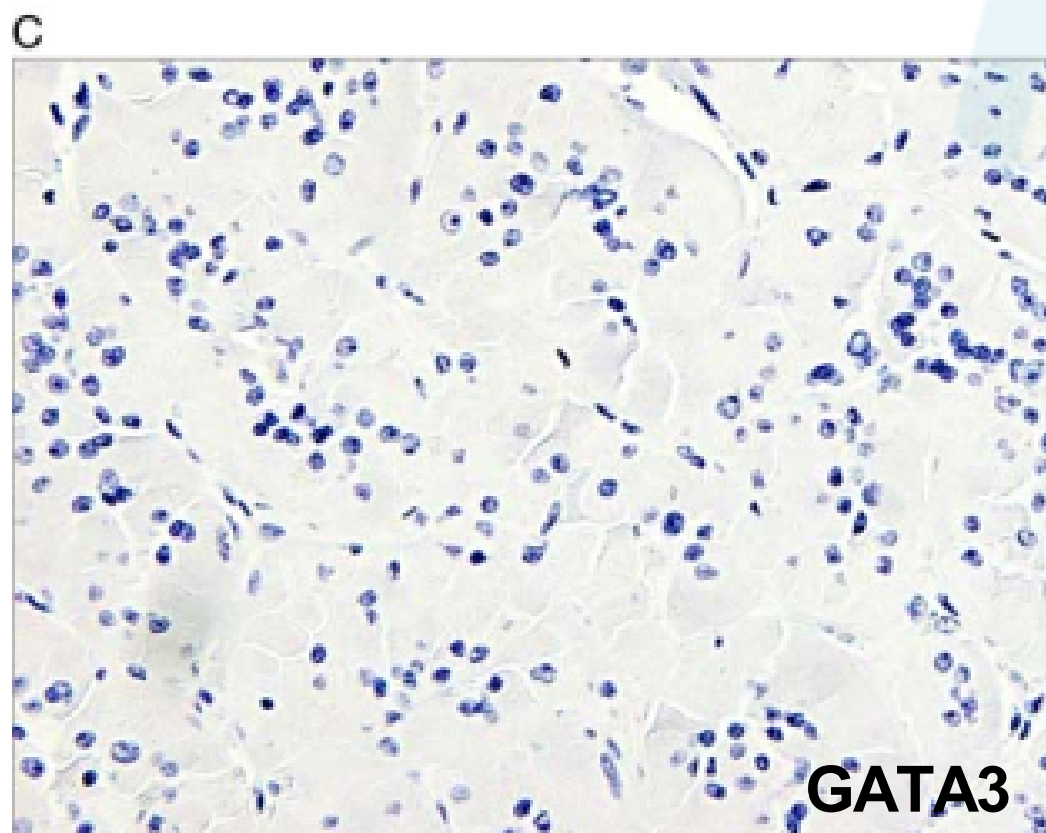
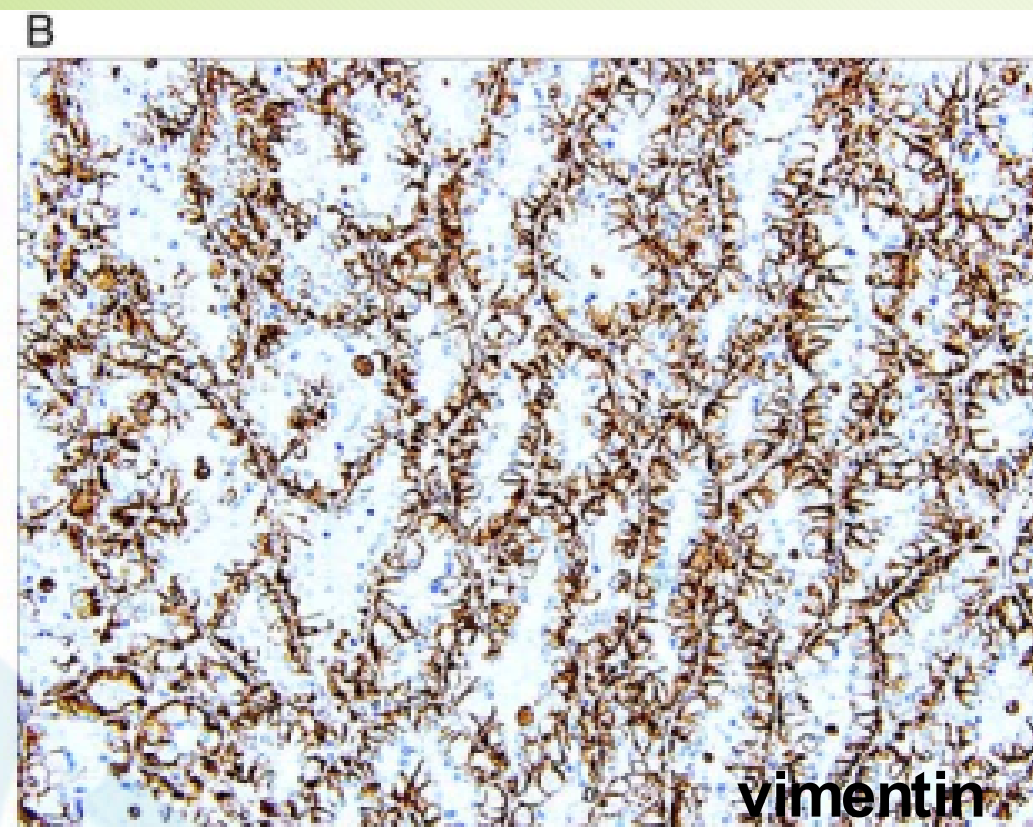
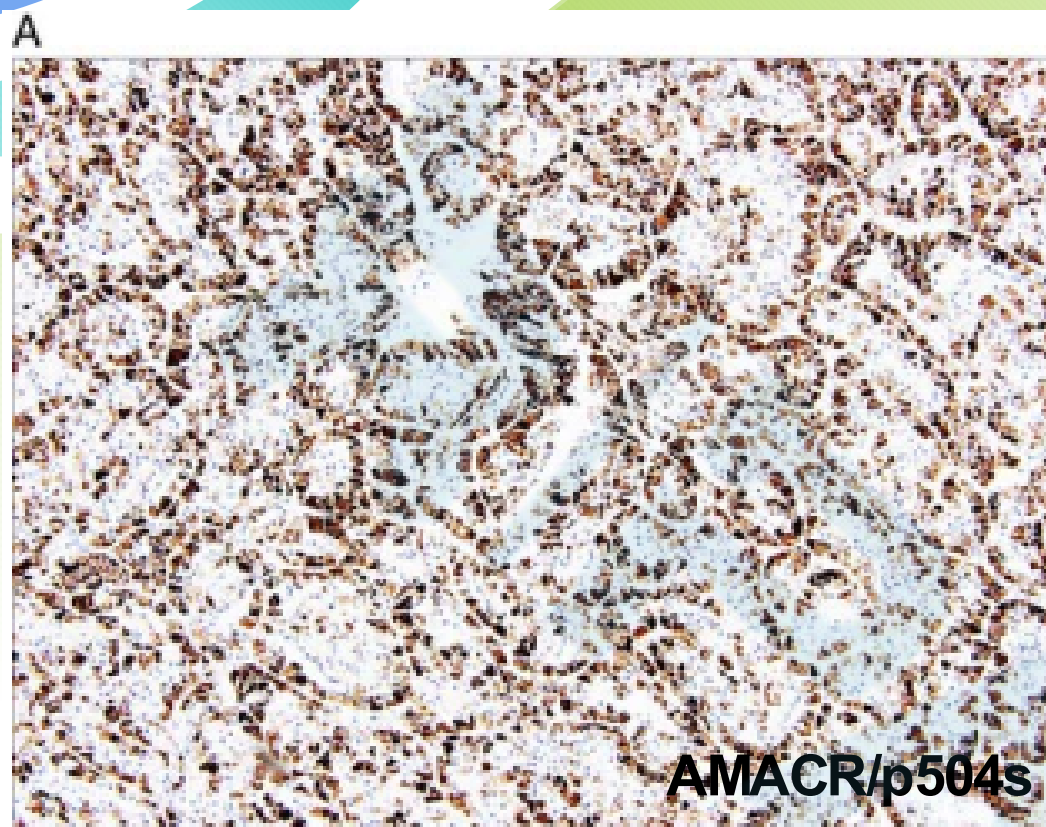
- 反极性乳头状肾肿瘤特征性的顶位核是否是由于细胞周期在**m**期或**m**期之前停止或者是由于细胞骨架元素和核骨架蛋白之间的不平衡力引起。目前尚不清楚。

讨论

PRCC两种类型的免疫表型存在差异。

- (AMACR / p504s)和VIM两型均阳性。
- PRCC1型常CK7、EMA、MUC1阳性，而CD10更常见于PRCC2型阳性。
- 反极性乳头状肾肿瘤与PRCC1型免疫组化阳性标记相似，但前者VIM阴性而GATA3、L1CAM弥漫性表达，可与PRCC1型和2型鉴别($P < 0.01$)。
- 反极性肾细胞癌和两型PRCC中，EMA的平均表达率也有显著差异 ($P < 0.05$ 和 < 0.01)，然而EMA 阳性仅在区别PRCC1型和2型有用，CK7和MUC1 亦是($P < 0.01$)。
- (AMACR / p504s)在本研究中阳性比只有31%，但它显示的染色强度远低于两型PRCC，故其是区分PRCC与反极性乳头状肾肿瘤的可靠的标记物($P < 0.01$)。

讨论



讨论

大部分PRCC1型7号和17号染色体增加，Y染色体丢失。这些异常在PRCC2型中较少见。

--对照组7三体或17三体至少有一个，12(80%)PRCC1型和7(47%) PRCC2型。

--Y染色体缺失，反极性乳头状肾肿瘤 (14%)，PRCC1型(82%)，PRCC2型(91%)($P=0.005$ vs 0.001)。

--所有肿瘤均未检测出3p染色体缺失。

Saleeb等报道的分子重叠的病例类似于本研究组和对照组。但此分子重叠并不是PRCC和反极性乳头状肾肿瘤所特有的。

●Brunelli et al 报道了PA和PRCC有共同的分子特征，PRCC2型具有更复杂的染色体畸变，Saleeb等研究证实了这一发现。

讨论

- 2016WHO PA诊断标准已扩大到15mm，且无包膜的低级别乳头状和管状乳头状肿瘤。（基于观察直径< 20 mm转移风险非常低或没有转移风险的肿瘤）这一改变致使以前诊断的癌被重新分类为腺瘤。
- 这种大小的差异不能区分良性肿瘤或手术治愈的早期癌症（直径< 3cm透明细胞癌或乳头状肾细胞癌，转移发生率为1 %）。
- 中位随访20个月(1 ~ 222个月)期间，反极性乳头状肾肿瘤未发现转移。然而，未显示报告的病例是良性的还是手术治愈的。

结论

本研究证实了“反极性乳头状肾肿瘤”是乳头状肾肿瘤的一个子集，形态学及免疫组化可区别于PRCCI型和II型。

诊断标准：

1.组织学：肿瘤由乳头状或管状乳头状结构组成，被覆单层嗜酸性细颗粒胞浆的立方细胞，细胞核圆形，远离基底膜位于细胞顶端腔面上，核仁不明显。未见细胞内含铁血黄素、有丝分裂或坏死。

2.免疫组织化学：GATA3和L1CAM阳性，VIM阴性，偶见 (AMACR / p504s)阳性。



Thank You !