·专家论坛·

嗜酸性肾细胞肿瘤的病理诊断

赵明

【摘要】 嗜酸性肾细胞肿瘤是肾脏肿瘤中一组形态学上以胞浆嗜酸性为特征的异质性病变，其诊断一直是泌尿男生殖系统病理学中的难点问题。近年来，随着分子病理学技术的进展，多种新的嗜酸性肾细胞肿瘤实体被认识并纳入第五版世界卫生组织（WHO）分类。包括低级别嗜酸细胞性肿瘤、嗜酸性空泡状肿瘤、延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌、渐变性淋巴瘤激酶（*ALK*）重排肾细胞癌、嗜酸性实性和囊性肾细胞癌、反向极性的乳头状肾肿瘤及琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌等。本文简要评论以上新近认识的嗜酸性肾细胞肿瘤的临床病理学特征、免疫表型、分子遗传学改变及预后，旨在为病理医师的日常诊断工作提供参考。

【关键词】 嗜酸性肾细胞肿瘤；低级别嗜酸细胞性肿瘤；嗜酸性空泡状肿瘤；病理诊断；分子病理
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.04.002
【中图分类号】 R361　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)04-0345-04

嗜酸性（又称嗜酸细胞性或粉染性）肾细胞肿瘤是一组在形态学上以胞浆嗜酸性为特征的肾脏上皮源性肿瘤，涵盖了从良性到高度恶性的多种肾肿瘤亚型。过去 10 ～ 15 年间，随着二代测序（next generation sequencing，NGS）等分子病理学技术的广泛应用，肾脏肿瘤的分类经历了快速演变[1-2]。2022 年第 5 版 WHO 肾脏肿瘤分类在既往分类基础上增加了多个新病种，其中相当一部分具有嗜酸性胞浆特征[3]。泌尿生殖病理学会（genitourinary pathology society，GUPS）也发表共识，对肾脏肿瘤的新兴病种进行了系统梳理[1-2]。本文聚焦于近年来新认识的嗜酸性肾细胞肿瘤，总结其临床病理学特征、免疫表型、分子改变及预后，为病理医师的日常诊断提供实用参考。

1　低级别嗜酸细胞性肿瘤（low-grade oncocytic tumour，LOT）

LOT 于 2019 年被首次描述，其形态学特征介于肾嗜酸细胞瘤（renal oncocytoma，RO）与嗜酸细胞性嫌色细胞肾细胞癌（eosinophilic variant of chromophobe RCC，e-ChRCC）之间[4-5]。LOT 通常为单发、散发性肿瘤，好发于女性（男女比约为 1∶2），发病年龄约 60 岁。LOT 大体上呈实性、棕褐色切面。组织学上，LOT 呈实性生长，可见局灶性管状、小梁状结构，间质疏松水肿。瘤细胞胞浆嗜酸性，核圆形至卵圆形，核级低，可见核周空晕[4-5]。免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）上，LOT 呈弥漫 CK7 阳性、CD117 阴性，同时表达 GATA3 和 L1CAM，提示其起源于远曲小管主细胞[6-7]；FOXI1 通常阴性，与 RO 和 e-ChRCC 不同[8]；GPNMB 亦呈阳性，反映 mTOR 通路激活[9]。分子遗传学方面，约 87%的 LOT 存在 mTOR 通路基因突变，以 *MTOR* 突变最常见（50%），其次为 *TSC1*（20%）、*TSC2*（9%）和 *RHEB*（8%）[10-12]。LOT 呈惰性临床经过，至今报道的 300 余例均未发生转移，故被认为是一种惰性的肿瘤[5,10-12]。

2　嗜酸性空泡状肿瘤（eosinophilic vacuolated tumour，EVT）

EVT 于 2018 年被首次描述，最初被称为“高级别嗜酸细胞性肿瘤”[13-14]。EVT 较 LOT 更为少见，发病年龄较 LOT 年轻（44 ～ 55 岁），亦好发于女性。大体上呈实性、棕褐色。组织学上，EVT 由嗜酸性细胞构成，胞浆内可见大空泡，核圆形至卵圆形，核仁明显（高级别），可类似病毒包涵体[13-14]。IHC 上，EVT

基金项目：宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目（2023010211）；宁波市市级重点学科（2026-A40）；吴阶平医学基金会科研专项资助基金（320.6750.2025-24-2）

作者单位：315000 宁波，宁波市临床病理诊断中心
通信作者：赵明，主任医师，硕士研究生导师。中华医学会病理学分会青委会委员、泌尿男生殖疾病学组副组长，浙江省医学会病理学分会副主任委员，浙江省医师协会病理科医师分会副会长，宁波市医学会病理学分会主任委员。Email：zhaomingpathol@163.com

呈 CD117 阳性、CK7 仅散在细胞阳性，该免疫表型与 RO 相似。Cathepsin K 至少局灶阳性，GPNMB 亦阳性[9,15]。分子遗传学方面，EVT 存在 *TSC*/*MTOR* 突变，其中 *MTOR* 占 43%、*TSC2* 占 43%、*TSC1* 占 14%[15]。尽管核仁明显，绝大多数 EVT 呈惰性经过，仅有个别转移病例报道[16]。

3 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌（fumarate hydratase-deficient RCC，FH-RCC）

FH-RCC 既往称为遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌（hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma，HLRCC）综合征相关性肾细胞癌，由 *FH* 基因双等位失活所致[17-18]。该肿瘤多见于年轻患者，侵袭性强，就诊时常已处于进展期[17-19]。组织学上，FH-RCC 常呈乳头状、管状囊性、实性/肉瘤样等多种结构混合。特征性表现为至少局灶性的嗜酸性大核仁，核周可见空晕，但该表现并非 FH-RCC 所特有[17, 19]。IHC 上，*FH* 表达缺失，同时 2-琥珀酸半胱氨酸（2SC）呈核浆阳性，两者联合（$FH^-/2SC^+$）可优化诊断敏感性及特异性[20]。近年来，所谓的“低级别嗜酸细胞性”FH-deficient RCC 被报道，其形态上呈低级别核、嗜酸性胞浆，可类似琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌（succinate dehydrogenase-deficient RCC，SDH-RCC），但仍具有侵袭潜能[21-22]。正确诊断 FH-RCC 具有重要意义，因其需要进行遗传咨询，且靶向治疗（如贝伐珠单抗联合厄洛替尼）及免疫治疗已显示出应用前景[23-24]。

4 渐变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，*ALK*）重排肾细胞癌（*ALK*-RCC）

ALK-RCC 于 2011 年首次报道，2022 年 WHO 分类将其列为新病种[25]。该肿瘤以 *ALK* 基因融合为特征，融合基因包括 *VCL*、*HOOK1*、*STRN*、*TPM3* 及 *EML4* 等多种基因。*VCL*-*ALK* 融合者常伴有镰状细胞特征。*ALK*-RCC 组织学形态多样，可呈实性、乳头状、管状、管状囊性、筛状及印戒细胞状等多种结构，细胞内或间质黏液常见，后者是提示 *ALK* 重排的重要线索[26-27]。IHC 上，*ALK* 呈弥漫阳性（推荐使用 5A4 或 D5F3 克隆），PAX8 及 vimentin 亦阳性。分子诊断可通过 FISH 或 NGS 证实。由于 *ALK* 抑制剂（如阿来替尼、恩曲替尼）在转移性 *ALK*-RCC 中显示出良好疗效，因此在实际工作中不应漏诊该肿瘤[28]。

5 嗜酸性实性和囊性肾细胞癌（eosinophilic solid and cystic RCC，ESC RCC）

ESC RCC 于 2022 年 WHO 分类中被正式确认[29]。该肿瘤多见于女性，呈惰性临床经过，但 5%～10%的病例可发生转移。ESC RCC 大体上呈实性和囊性结构。组织学上，实性区由嗜酸性细胞呈弥漫或巢状生长，囊壁衬覆嗜酸性靴钉样细胞。最具诊断价值的特征之一是胞浆内可见嗜碱性至双染性的粗颗粒（点彩），类似利什曼原虫[29-30]。IHC 上，ESC RCC 呈 CK20 弥漫或局灶阳性、CK7 阴性（$CK20^+/CK7^-$），Cathepsin K 阳性，GPNMB 阳性，vimentin 阳性，而 CD117、GATA3 及 L1CAM 阴性[9,30]。分子遗传学上，ESC RCC 存在 *TSC1* 或 *TSC2* 双等位失活，导致 mTORC1 通路激活[31-32]。

6 反向极性的乳头状肾肿瘤（papillary renal neoplasm with reverse polarity，PRNRP）

PRNRP 最初于 2008 年被描述，2019 年被正式命名[33-34]。该肿瘤约占所有乳头状肾细胞癌的 4%，呈惰性经过，至今未见恶性行为报道。组织学上，PRNRP 呈纤细的乳头状结构，乳头衬覆单层嗜酸性细胞，细胞核呈低级别，线性排列于腔面侧（即“反向极性”），远离基底膜[33-34]。IHC 上，PRNRP 呈 GATA3 阳性、L1CAM 阳性、高分子量角蛋白阳性、CK7 阳性，而 vimentin 和 AMACR 通常阴性[34]。分子遗传学上，绝大多数 PRNRP 存在 *KRAS* 基因突变（集中于第 2 外显子第 12 密码子）[35-36]。该肿瘤需与嗜酸性乳头状 RCC 鉴别，后者可呈侵袭性行为。

7 SDH-RCC

SDH-RCC 于 2016 年 WHO 分类中被正式确认，约占所有 RCC 的 0.2%[37-38]。该肿瘤由 *SDHx* 基因（*SDHA*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*）胚系突变所致，常伴发嗜铬细胞瘤/副神经节瘤、胃肠道间质瘤等。组织学上，典型者呈巢状或片状生长，瘤细胞呈立方状，胞浆嗜酸性，可见胞浆内空泡（代表异常巨线粒体），伴微囊及内陷的非肿瘤性肾小管[37-38]。约 21%的病例可出现变异形态，包括高级别核、乳头状结构等，

后者与侵袭性行为相关[39]。IHC 上，*SDHB* 表达缺失（由于 *SDHx* 任何亚基双等位失活所致），GATA3 及 L1CAM 常阳性，提示远曲小管主细胞起源[40]。SDHA 缺陷型 RCC 则同时显示 *SDHB* 及 *SDHA* 表达缺失。正确诊断 SDH-deficient RCC 具有重要意义，因其为遗传性肿瘤综合征，需进行遗传咨询。

8　其他嗜酸性肾细胞肿瘤

除上述实体外，还有其他几种嗜酸性肾细胞肿瘤值得关注。*FLCN* 突变相关性肿瘤常见于 Birt-Hogg-Dubé 综合征患者，呈“马赛克”或“马赛克”样形态，由嗜酸性细胞与透明细胞混合构成，IHC 上 CD117 阳性细胞与 CK7 阳性细胞呈不同组合，该肿瘤呈惰性经过[41-42]。上皮样血管平滑肌脂肪瘤/上皮样 PEComa（eAML/ePEComa）需与 RCC 鉴别，其 PAX8 阴性、表达黑色素细胞标志物（Melan A、HMB45）及 cathepsin K[43]。管状囊性肾细胞癌（tubulocystic RCC，TC-RCC）呈纯管状囊性结构，需注意排除具有管状囊性生长方式的 FH-RCC[44]。甲状腺滤泡样肾细胞癌（thyroid-like follicular carcinoma of kidney，TLFCK）呈甲状腺滤泡样结构，但 TTF1 及甲状腺球蛋白阴性，需与转移性甲状腺滤泡癌鉴别[45]。

9　结语与展望

嗜酸性肾细胞肿瘤的病理诊断是日常工作中的难点。近年来，随着分子病理学技术的发展，多种具有独特临床病理学特征、免疫表型和分子遗传学改变的新的嗜酸性肾细胞肿瘤实体被认识。病理医师应熟悉这些新实体的诊断标准，在常规形态学评估的基础上，合理选择免疫组织化学标志物，必要时进行分子检测，以作出准确诊断，从而指导临床治疗及遗传咨询。未来，随着更多病例的积累和研究的深入，嗜酸性肾细胞肿瘤的分类将进一步完善。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Trpkov K, Hes O, Williamson S R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia[J]. Mod Pathol, 2021, 34(7): 1392-1424.

[2] Trpkov K, Williamson S R, Gill A J, et al. Novel, emerging and provisional renal entities: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia[J]. Mod Pathol, 2021, 34(6): 1167-1184.

[3] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: urinary and male genital tumours[M]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2022.

[4] Trpkov K, Williamson S R, Gao Y, et al. Low-grade oncocytic tumour of kidney (CD117-negative, cytokeratin 7-positive): A distinct entity?[J]. Histopathology, 2019, 75(2): 174-184.

[5] Hes O, Trpkov K. Do we need an updated classification of oncocytic renal tumors? Emergence of low-grade oncocytic tumor (LOT) and eosinophilic vacuolated tumor (EVT) as novel renal entities[J]. Mod Pathol, 2022, 35(9): 1140-1150.

[6] Alghamdi M, Chen J F, Jungbluth A, et al. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) expression and molecular alterations distinguish low-grade oncocytic tumor from eosinophilic chromophobe renal cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2024, 37(5): 100467.

[7] Williamson S R, Hes O, Trpkov K, et al. Low-grade oncocytic tumour of the kidney is characterised by genetic alterations of *TSC1*, *TSC2*, *MTOR* or *PIK3CA* and consistent *GATA3* positivity[J]. Histopathology, 2023, 82(2): 296-304.

[8] Skala S L, Wang X M, Zhang Y P, et al. Next-generation RNA sequencing-based biomarker characterization of chromophobe renal cell carcinoma and related oncocytic neoplasms[J]. Eur Urol, 2020, 78(1): 63-74.

[9] Salles D C, Asrani K, Woo J, et al. *GPNMB* expression identifies *TSC1*/2/mTOR-associated and MiT family translocation-driven renal neoplasms[J]. J Pathol, 2022, 257(2): 158-171.

[10] Kapur P, Gao M, Zhong H, et al. Germline and sporadic mTOR pathway mutations in low-grade oncocytic tumor of the kidney[J]. Mod Pathol, 2022, 35(3): 333-343.

[11] Xia Q Y, Wang X T, Zhao M, et al. *TSC/MTOR*-associated eosinophilic renal tumors exhibit a heterogeneous clinicopathologic spectrum: A targeted next-generation sequencing and gene expression profiling study[J]. Am J Surg Pathol, 2022, 46(11): 1562-1576.

[12] Morini A, Drossart T, Timsit M O, et al. Low-grade oncocytic renal tumor (LOT): Mutations in mTOR pathway genes and low expression of FOXI1[J]. Mod Pathol, 2022, 35(3): 352-360.

[13] He H Y, Trpkov K, Martinek P, et al. “High-grade oncocytic renal tumor”: Morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases[J]. Virchows Arch, 2018, 473(6): 725-738.

[14] Chen Y B, Mirsadraei L, Jayakumaran G, et al. Somatic mutations of *TSC2* or *MTOR* characterize a morphologically distinct subset of sporadic renal cell carcinoma with eosinophilic and vacuolated cytoplasm[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(1): 121-131.

[15] Farcas M, Gatalica Z, Trpkov K, et al. Eosinophilic vacuolated tumor (EVT) of kidney demonstrates sporadic *TSC/MTOR* mutations: Next-generation sequencing multi-institutional study of 19 cases[J]. Mod Pathol, 2022, 35(3): 344-351.

[16] Liu Y, Zhou L T, Yang X W, et al. Eosinophilic vacuolated tumor of the kidney can have distant metastasis: A histo-molecular case study[J]. Pathologica, 2025, 117(2): 162-164.

[17] Smith SC, Trpkov K, Chen YB, et al. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2022, 35(Suppl 1): 48-57.

[18] Chen Y B. Update on selected high-grade renal cell carcinomas of the kidney: *FH*-deficient, *ALK*-rearranged, and medullary carcinomas[J]. Adv Anat Pathol, 2024, 31(2): 118-125.

[19] Mannan R, Wang X M, Bawa P S, et al. Characterization of protein S-(2-succino)-cysteine (2SC) succination as a biomarker for fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Hum Pathol, 2023, 134: 102-113.

[20] Zheng L M, Zhang X M, Pan X Y, et al. AKR1B10 is a new sensitive and specific marker for fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2023, 36(11): 100303.

[21] Smith S C, Sirohi D, Ohe C, et al. A distinctive, low-grade oncocytic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, morphologically reminiscent of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma[J]. Histopathology, 2017, 71(1): 42-52.

[22] Xie B, Li Q, Ma Q, et al. Clinicopathological and molecular features of so-called low-grade oncocytic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: A study of 5 cases[J]. Virchows Arch, 2025, 487(2): 377-388.

[23] Srinivasan R, Gurram S, Singer E A, et al. Bevacizumab and erlotinib in hereditary and sporadic papillary kidney cancer[J]. N Engl J Med, 2025, 392(23): 2346-2356.

[24] Xu Y Z, Kong W, Cao M, et al. Genomic profiling and response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2023, 83(2): 163-172.

[25] Kuroda N, Trpkov K, Gao Y, et al. *ALK* rearranged renal cell carcinoma (*ALK*-RCC): A multi-institutional study of twelve cases with identification of novel partner genes *CLIP1*, *KIF5B* and *KIAA1217*[J]. Mod Pathol, 2020, 33(12): 2564-2579.

[26] Zhao M, Yin X N, Yang X Q, et al. ALK-rearranged renal cell carcinoma: A multi-institutional study of 9 cases with expanding the morphologic and molecular genetic spectrum[J]. Mod Pathol, 2024, 37(8): 100536.

[27] Zhang X T, Ban C R, Chen Y P, et al. ALK-rearranged renal cell carcinoma: A study of three cases with clinicopathologic features and effect of postoperative adjuvant immunotherapy[J]. Clin Genitourin Cancer, 2025, 23(1): 102266.

[28] Pal S K, Bergerot P, Dizman N, et al. Responses to alectinib in *ALK*-rearranged papillary renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2018, 74(1): 124-128.

[29] Trpkov K, Hes O, Bonert M, et al. Eosinophilic, solid, and cystic renal cell carcinoma: Clinicopathologic study of 16 unique, sporadic neoplasms occurring in women[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(1): 60-71.

[30] Trpkov K, Abou-Ouf H, Hes O, et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma (esc rcc): Further Morphologic and Molecular Characterization of esc rcc as a Distinct Entity[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(10): 1299-1308.

[31] Palsgrove D N, Li Y J, Pratilas C A, et al. Eosinophilic solid and cystic (ESC) renal cell carcinomas harbor TSC mutations: Molecular analysis supports an expanding clinicopathologic spectrum[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(9): 1166-1181.

[32] Mehra R, Vats P, Cao X H, et al. Somatic bi-allelic loss of *TSC* genes in eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2018, 74(4): 483-486.

[33] Al-Obaidy K I, Eble J N, Cheng L, et al. Papillary renal neoplasm with reverse polarity: A morphologic, immunohistochemical, and molecular study[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(8): 1099-1111.

[34] Al-Obaidy K I, Eble J N, Nassiri M, et al. Recurrent *KRAS* mutations in papillary renal neoplasm with reverse polarity[J]. Mod Pathol, 2020, 33(6): 1157-1164.

[35] Kim B, Lee S, Moon K C. Papillary renal neoplasm with reverse polarity: A clinicopathologic study of 43 cases with a focus on the expression of *KRAS* signaling pathway downstream effectors[J]. Hum Pathol, 2023, 142: 1-6.

[36] Lee Y I, Park J M, Yoon S Y, et al. Papillary renal neoplasm with reverse polarity shows benign behavior: Results from a 77-case clinicopathological and molecular study[J]. Ann Diagn Pathol, 2026, 80: 152498.

[37] Gill A J, Hes O, Papathomas T, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: A morphologically distinct entity: A clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(12): 1588-1602.

[38] Williamson S R, Eble J N, Amin M B, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: Detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma[J]. Mod Pathol, 2015, 28(1): 80-94.

[39] Fuchs T L, MacLean F, Turchini J, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with a focus on variant morphologies: A study of 62 new tumors in 59 patients[J]. Mod Pathol, 2022, 35(6): 836-849.

[40] Sangoi A R, Williamson S R, Oktay M, et al. Succinate dehydrogenase deficient renal cell carcinoma frequently expresses GATA3 and L1CAM[J]. Virchows Arch, 2025, 486(6): 1247-1256.

[41] Wang X M, Mannan R, Zhang Y P, et al. Hybrid oncocytic tumors (HOTs) in birt-Hogg-dubé syndrome patients-a tale of two cities: Sequencing analysis reveals dual lineage markers capturing the 2 cellular populations of HOT[J]. Am J Surg Pathol, 2024, 48(2): 163-173.

[42] Gupta S, Dasari S, Warren R R, et al. Renal neoplasia in birt-Hogg-dubé syndrome: Integrated histopathologic, bulk, and single-cell transcriptomic analysis[J]. Eur Urol, 2025, 88(3): 263-273.

[43] He W L, Cheville J C, Sadow P M, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: Pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors[J]. Mod Pathol, 2013, 26(10): 1355-1364.

[44] Amin M B, MacLennan G T, Gupta R, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: Clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(3): 384-392.

[45] Amin M B, Gupta R, Ondrej H, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: Report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(3): 393-400.

收稿日期：2025-04-06

（本文编辑：吴迪汉）