

PAX8，一种新的肿瘤诊断标记物

Part 1

致谢：本文由广州医科大学附属第二医院病理科 梅开勇老师 供稿

PAX8是一种肾源性转录因子，参与调节甲状腺、肾脏及苗勒系统等器官发生。最近的研究已经表明，PAX8通常在甲状腺、甲状旁腺、肾脏、胸腺和女性生殖道的上皮性肿瘤中表达。也有报道PAX8在某些神经内分泌肿瘤中的表达，包括分化好的胰腺神经内分泌肿瘤、十二指肠和直肠类癌。PAX8还可在B细胞淋巴瘤中表达。现就PAX8在外科病理中的诊断价值，结合复习最新文献作一简要报道。

一、PAX8在正常组织中的表达

PAX8可在淋巴结、扁桃体、脾脏的脾小体生发中心内B细胞表达，并可表达于胸腺上皮、胰岛内Langerhans细胞、甲状腺滤泡上皮、子宫内膜上皮、输卵管粘膜上皮、泌尿道的上段尿路上皮细胞。PAX8主要表达于肾脏的近曲小管、远曲小管上皮、Henle环、集合管、Bown囊的壁层上皮细胞。PAX8在正常组织表达的染色强度以甲状腺、肾脏、输卵管上皮表达最强。

二、PAX8在肿瘤组织中的表达

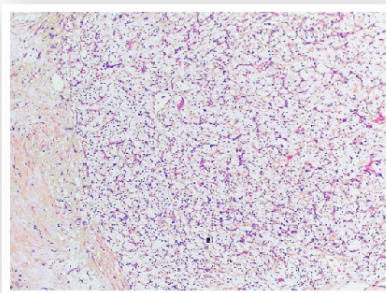
1、PAX8在肾脏肿瘤中的表达

PAX8是一种肾源性转录因子，与PAX2一起在肾脏肿瘤的发生中起重要作用。两种转录因子在肾脏胚胎发育的3个阶段（肾前期、中期及后期）中均表达，在肾脏发生过程中参与调控间质上皮转化。PAX2基因突变与肾发育不良密切相关，PAX2和PAX8双突变可导致肾缺如。PAX8几乎表达于肾脏的各种类型肿瘤，包括肾细胞癌、嗜酸细胞瘤、肾源性腺瘤和Wilms瘤。

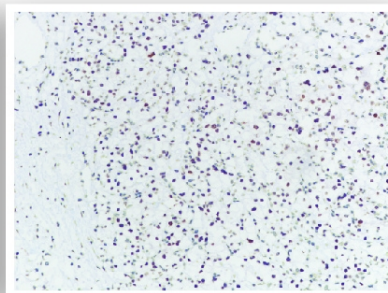
表1.PAX8在肾细胞癌的表达情况

肾细胞类型	表达率（%）
透明细胞癌	91~98
乳头状癌	71~100
嫌色细胞癌	57~88
集合管癌	71~100
移行细胞癌	0~24

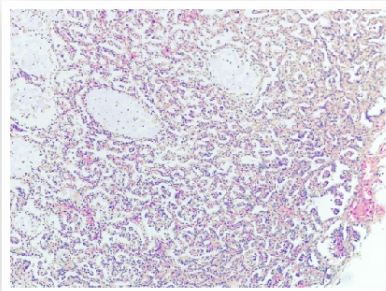
PAX8在转移性肾细胞癌中的表达约是83~100%，类似CD10和CAIV，对判断转移性肿瘤的原发部位起重要作用。但CD10和CAIV在Wilms瘤中基本不表达，而PAX8则表达。与肾细胞标记物RCC相比，PAX8对肾细胞癌的敏感性及特异性均较高。而且，RCC对肾细胞癌表达并不特异，亦可表达于乳腺癌、卵巢和子宫的透明细胞癌和浆液性癌、生殖细胞肿瘤等，对转移性肾细胞癌的表达亦低（18~55%）。



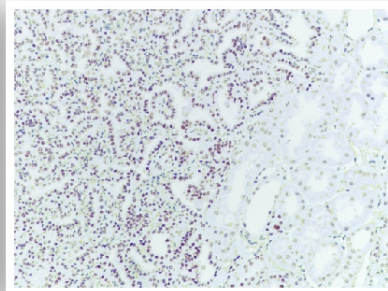
▲肾透明细胞癌HE染色



▲肾透明细胞癌PAX8染色，胞核阳性



▲肾集合管癌HE染色



▲肾集合管癌PAX8染色，胞核阳性

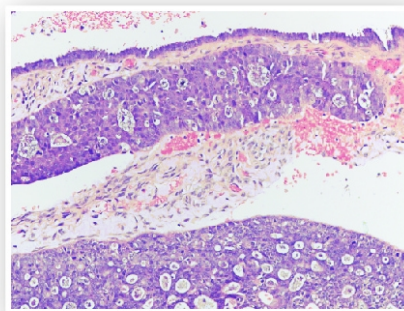
2、PAX8在女性生殖道肿瘤中的表达

PAX8在苗勒系统的器官发育中被视为一关键转录因子。免疫组化研究发现，在正常女性生殖道中，PAX8强表达于宫颈及子宫内膜上皮细胞、输卵管的非纤毛上皮细胞、卵巢表面上皮细胞及单纯性包涵囊肿上皮。在卵巢肿瘤中，PAX8在大多数非粘液性肿瘤中强表达，包括浆液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、移行细胞癌。通常情况下，PAX8在粘液性肿瘤中表达率较低，而小细胞癌则不表达PAX8。

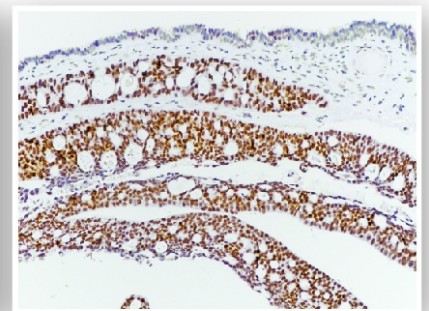
PAX8在子宫内膜癌及宫颈癌中的表达情况仅有小部分研究，PAX8在子宫内膜样腺癌、浆液性癌及透明细胞癌中通常阳性，在宫颈原位腺癌及鳞状上皮重度非典型增生可表达。而在其他子宫内膜肿瘤和宫颈肿瘤中，由于病例数量少，免疫组化结果难以判读。

表2. PAX8在女性生殖道肿瘤中的表达情况

肿瘤类型	表达率 (%)
浆液性癌	79~100
子宫内膜样癌	38~92
透明细胞癌	76~100
移行细胞癌	67~100
粘液性腺癌	0~50
小细胞癌	0



▲ 卵巢浆液性癌HE染色



▲ 卵巢浆液性癌PAX8染色，胞核阳性

3、PAX8在甲状腺及甲状旁腺肿瘤中的表达

在发育过程中，PAX8与甲状腺转录因子1和2 (TTF-1、TTF-2) 一起通过调控甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、钠碘转运体及促甲状腺激素受体的表达来诱导甲状腺激素的合成。在正常成熟甲状腺组织中，PAX8弥漫表达于滤泡上皮、灶性表达C细胞。

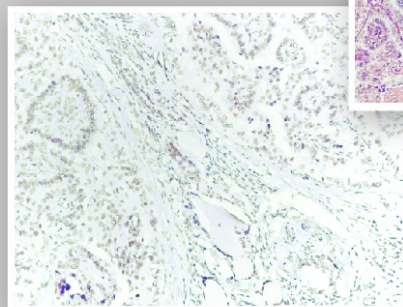
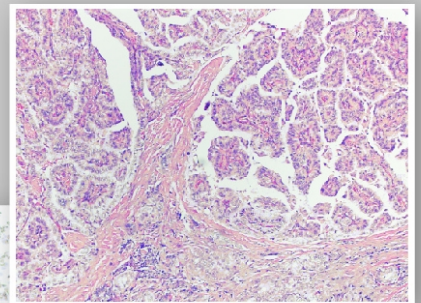
PAX8在甲状腺肿瘤中的表达差异主要是由于采用了不同公司的抗体。与其他甲状腺相关的标记物如甲状腺球蛋白及TTF-1相比，PAX8对滤泡性腺瘤、滤泡性癌、乳头状癌、分化差的癌（岛状癌）阳性表达率相似，但对间变性癌的诊断价值明显优于甲状腺球蛋白及TTF-1，后两者在间变性癌的表达率较低，甚至完全阴性。最近的研究表明，PAX8在间变性癌的表达率达74% (26/34)，其中鳞状细胞变异型100% (16/16)，巨细胞型或多形型57% (7/12)，梭形细胞型50% (3/6)。PAX8与TTF-1相比较的另一优点在于，PAX8在肺腺癌中并不表达。基于此，PAX8可用于区分甲状腺癌与肺腺癌。虽然甲状腺球蛋白比PAX8对甲状腺肿瘤更特异，但由于其免疫组化染色背景深，常常造成假阳性。而PAX8表达于细胞核，阳性表达定位明确，结果容易判读。

PAX8在甲状旁腺腺瘤的阳性表达率大于50%，而TTF-1则不表达于甲状旁腺，因此PAX8对于鉴别甲状腺腺瘤与甲状旁腺腺瘤具有重要价值，尤其对于小的活检标本，区分两者具有重要意义。

表3. PAX8在甲状腺肿瘤中的表达情况

肿瘤类型	表达率 (%)
滤泡性腺瘤	33~100
滤泡性癌	38~100
乳头状癌	31~100
分化差的癌 (岛状癌)	75~100
间变性癌	0~80

甲状腺乳头状癌HE染色 ▶



◀ 甲状腺乳头状癌PAX8染色，胞核阳性

4、PAX8在神经内分泌肿瘤中的表达

在PAX的家族中，PAX4和PAX6在胰腺的发生与功能起重要作用，而PAX8则主要表达于胰岛细胞。PAX8可表达于大部分的神经内分泌肿瘤（包括原发性和转移性），如胰腺的胰岛细胞瘤、胃、十二指肠和直肠的类癌，但肺和回肠的类癌则阴性。因此PAX8对转移性分化好的神经内分泌肿瘤的原发部位的判断也有重要价值。

表4. PAX8在神经内分泌肿瘤中表达情况

肿瘤类型	表达率（%）
胰岛细胞瘤(原发)	67
胰岛细胞瘤(转移)	63
十二指肠类癌	100
直肠类癌	85
阑尾类癌	21
胃类癌	20
肺类癌	0
回肠类癌	0

5、PAX8在其他肿瘤中的表达

PAX8表达于正常胸腺上皮细胞，对诊断胸腺上皮性肿瘤具有重要意义。最早Sangoi等作者报道PAX8在胸腺瘤的表达率为50%（2/4）。随后Laury等发现PAX8在胸腺瘤的表达率达89%（8/9）、胸腺癌达80%（4/5）。Moran研究发现胸腺瘤表达率为97%（58/60），胸腺癌为77%（24/31）。此外对鉴别纵隔生殖细胞肿瘤和淋巴瘤具有重要价值，生殖细胞肿瘤不表达PAX8，而表达SALL4和OCT3/4等，与淋巴瘤的鉴别可通过CD45、CD3、CD20等辅助鉴别。而且区分胸腺上皮性肿瘤与淋巴瘤、生殖细胞肿瘤非常重要，因临床治疗、预后完全不同。

免疫组化显示PAX8在正常上段尿路上皮和下段尿路上皮的表达模式不同，尽管PAX8可表达于全层肾乳头的尿路上皮，但肾盂及输尿管上皮阳性表达率明显下降，而膀胱及尿道则不表达。2006年Pellizzari等发现PAX8在膀胱尿路上皮癌中的表达率达93%（28/30）。然而，随后的4个研究，采用不同的PAX8多克隆抗体，并未发现膀胱尿路上皮癌表达。最近Tacha等发现约10%（5/50）尿路上皮癌表达PAX8。所有这些研究表明，PAX8在膀胱尿路上皮癌中的表达并不常见。

此外，胰腺腺癌、胰腺实性假乳头状肿瘤、食管腺癌、腹膜间皮瘤可表达PAX8。睾丸生殖细胞肿瘤（包括卵黄囊瘤、精原细胞瘤、混合性生殖细胞肿瘤）偶有表达，但阳性细胞数量非常少，因此PAX8对诊断此类肿瘤价值有限。部分研究报道PAX8表达正常B细胞及B细胞淋巴瘤，PAX8表达正常B淋巴细胞可用于免疫组化的内对照。

三、PAX8在外科病理中的诊断价值

甲状腺癌常转移至肺，而其形态常常类似肺癌或肺的硬化性血管瘤，尤其是甲状腺乳头状癌、分化差的癌或间变性癌，仅靠形态与肺癌及硬化性血管瘤鉴别非常困难。由于不管何种类型的肺癌均不表达PAX8，因此PAX8是鉴别肺转移性甲状腺癌与原发肺癌的一个非常有用的肿瘤标记物。

PAX8对鉴别颈部具有鳞状分化的肿瘤也有帮助，包括甲状腺原发性间变性癌、咽喉部的低分化鳞状细胞癌。最近Bishop和Nonaka研究发现，具有鳞状分化的甲状腺间变性癌均表达PAX8，头颈部或肺鳞状细胞癌则均不表达。这些结果表明，当一分化差的具有鳞状细胞形态的癌发生于甲状腺、颈部淋巴结或肺，若PAX8阳性，则强烈提示来源于甲状腺。

PAX8在区分甲状腺伴梭形细胞或多形性、巨细胞特征的间变性癌与颈部间叶性肉瘤亦有帮助，一般认为间叶性肉瘤不表达PAX8。

肾细胞癌形态多样，可与其他肿瘤形态相似，有时与胰腺癌、肾上腺皮质癌、肝细胞癌、间皮瘤、脊索瘤及血管母细胞瘤难以区分。联合使用PAX8与其他相关抗体，容易将肾细胞癌与其他肿瘤鉴别。肾细胞癌表达PAX8，而其他肿瘤则不表达。

乳腺癌常常转移至卵巢，乳腺癌的形态与卵巢原发性肿瘤类似。由于大部分卵巢癌表达PAX8，而乳腺癌则不表达，因此可用于鉴别两者。尽管WT1可区分乳腺癌及卵巢癌，但其特异性不如PAX8。此外，PAX8常表达于透明细胞癌及子宫内膜样癌，而WT1则不表达。因此，PAX8在诊断卵巢原发性肿瘤时优于WT1。

腹膜原发性或转移性浆液性癌与腹膜间皮瘤有时难以鉴别，由于浆液性癌通常表达PAX8，而间皮瘤则为阴性，因此，PAX8对鉴别腹膜浆液性癌（原发或转移）和间皮瘤是一个非常好的免疫组化标记物。

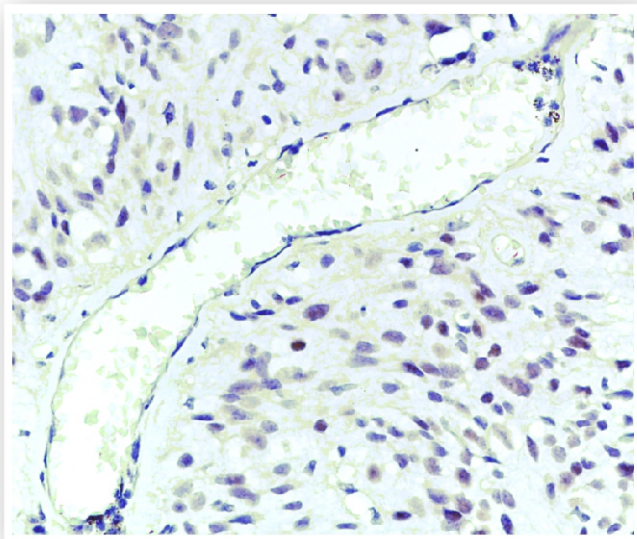
纵隔胸腺癌与纵隔转移瘤有时难以区分，使用PAX8可区分胸腺癌与其他不表达PAX8的肿瘤。如胸腺癌与肺癌的鉴别，因前者表达PAX8，而后者则不表达，能帮助区分两者。但因纵隔转移性肾细胞癌也可表达PAX8，此时仅靠PAX8则不能区分胸腺癌与转移性肾细胞癌，需结合其他标记物如CD10等方能鉴别两者。

肾源性腺瘤常发生于膀胱，其形态有时与前列腺癌易混淆，因肾源性腺瘤表达PAX8，而前列腺癌则不表达，利用PAX8可以容易将两者区分。

四、结语

PAX8是一个肾源性转录因子，在甲状腺、苗勒管、肾/泌尿道胚胎发育过程中起着重要的作用，并且表达于上述部位的上皮性肿瘤。对诊断肾细胞癌、肾源性腺瘤、甲状腺肿瘤或甲状旁腺肿瘤、胸腺上皮性肿瘤、女性生殖道/卵巢的浆液性癌或透明细胞癌有重要价值，同时对鉴别相应部位的转移性肿瘤或不表达PAX8的肿瘤也有重要意义。

O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)



产品编号：RAB-0679

兔抗人：多克隆抗体 适用组织：石蜡切片
 预处理：柠檬酸热修复 阳性组织：结肠癌
 阳性部位：胞核 规格：1.5ml/3.0ml/6.0ml

O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)是一种DNA修复蛋白，细胞中MGMT水平与其所能耐受的DNA损伤密切相关，有报道指出，低水平表达MGMT的肿瘤可以应用烷化剂药物治疗；反之则为耐药。通常在组织内的活跃细胞如血管内皮，淋巴细胞中有表达，可作为内对照。主要用于结肠癌、星形细胞瘤等各种恶性肿瘤的研究。

迈新动态

识“微”见“礼”，关注微信迎好礼！

“迈新免疫组化”官方微信上线啦！即日起，您可以通过扫描微信二维码或查找微信公众账号“迈新免疫组化”关注我们，及时了解迈新相关动态。为感谢大家的支持，我们将会在所有关注“迈新免疫组化”微信的朋友中，随机抽奖并赠送精美礼品，期待您的关注！

活动时间：

2013年8月1日至2013年9月30日

活动规则：

1. 关注“迈新免疫组化”官方微信；
2. 微信发送“您的姓名+手机号码+参与活动”至本微信(您的联系信息仅供领奖使用，不对外公布)；
3. 每周五下午两点定期抽奖，每周5名(感恩奖、幸运奖各1名，纪念奖3名)，并在5个工作日内通过微信公布中奖结果，同时我们将通过微信私信方式通知确认领奖事宜；
4. 本次活动解释权归福州迈新生物技术开发有限公司所有。

奖项及奖品设置：

1. 感恩奖：奖品为瑞士军包一个；
2. 幸运奖：奖品为16G U盘一个；
3. 纪念奖：奖品为迈新20周年纪念品一份；



本期涉及抗体的相关信息

抗体名称	迈新产品编号	克隆号
PAX8	RAB-0657	—
PAX2	RAB-0648	—
RCC	MAB-0309	PN-15
TTF-1	MAB-0599	SPT24
OCT-3/4	MAB-0618	C-10
CD3	Kit-0003-2	SP7

抗体名称	迈新产品编号	克隆号
CD10	MAB-0668	MX002
CAIV	RAB-0615	—
CD20	Kit-0001-2	L26
CD45	MAB-0255	Bra-11
WT1	MAB-0277	WT49