

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 3 例临床病理分析

王晶¹ 苗雨春¹ 杨宣琴¹ 解立武¹ 张建斌¹ 刑天俊¹

【摘要】 目的:探讨 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的临床病理特征。方法:回顾性分析 2012~2013 年间收治的 3 例 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌患者的临床病理及免疫组织化学标记资料;女 2 例,男 1 例,年龄 23~36 岁,平均 29.3 岁。肿块直径 4~8 cm。均行肾癌根治术,术后行病理及免疫组织化学检查。结果:光镜下见癌组织呈实性片状、乳头状分布,肿瘤细胞较大,边界清楚,胞质有嗜酸性细颗粒状,细胞核呈空泡状,核仁明显。3 例免疫组织化学检查 TFE3 表达均呈阳性。结论:Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌是一种少见肿瘤,诊断主要依据患者年龄、组织学形态和免疫组织化学 TFE3 阳性表达来确诊。

【关键词】 肾癌;基因融合;Xp11.2;TFE3 基因

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2014.09.006

【中图分类号】 R737.11 **【文献标识码】** A

Pathological analysis of three cases of renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions

WANG Jing MIAO Yuchun YANG Xuanqin XIE Liwu
ZHANG Jianbin XING Tianjun

(Department of Pathology, Tumor Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, 030013, China)

Corresponding author: YANG Xuanqin, E-mail: someoneothing@163.com

Abstract Objective: To analyze the pathological features of renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions. **Method:** The clinical data of three patients diagnosed with renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions from 2012 to 2013 were retrospectively analyzed and followed up. These three patients included two females and one male whose mean age was 29.3 (range, 23-36) years. The size of the mass was 4-8 cm microscopically. All patients underwent radical nephrectomy and pathological and immunohistochemical examinations were followed. **Result:** Under a light microscope the cancer tissues were found to have mixed papillary, trabecular, nested/alveolar architecture with clear and eosinophilic voluminous cytoplasm. The tumor cells have clear boundaries. The nuclei were vesicular with occasional prominent nucleoli. The results of immunohistochemical examination showed that the expression of TFE3 of three cases were positive. **Conclusion:** Renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions was rare. The diagnosis should be based on patients' age, histopathology and a positive result of immunohistochemical staining of TFE3.

Key words renal carcinoma; gene fusion; Xp11.2; TFE3 gene

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌是 2004 年 WHO 肾细胞癌分类中新增的一个类型,其特征为均包含 Xp11.2 染色体易位的包括 TFE3 基因的基因融合^[1]。此型肾癌是一种罕见的肿瘤,国内外报道较少,主要见于儿童和年轻人。我们收集我院于 2012~2013 年经病理检查确诊为 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 3 例患者的临床资料,对其临床、病理特点进行分析讨论,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 3 例,男 1 例,女 2 例,年龄 23~36 岁,平

均 29.3 岁。3 例 X 线胸片、CT 及全身骨显像均未见远处转移。术前均诊断为肾占位性病变,均行肾癌根治术。

1.2 检测方法

库存石蜡切片作 3 μ m 连续切片,贴附于电荷载玻片上,由 VENTANA Benchmark XT 全自动免疫组织化学仪进行 AE1/AE3、Vimentin、CD10、TFE3、Pax-8、Ki-67 免疫标记。

1.3 结果判定

采用 Sinicrope 改良法,其中 TFE3、Ki-67、Pax-8 表达于细胞核,AE1/AE3、CD10 表达于细胞膜,vimentin 表达于细胞质。

2 结果

2.1 肉眼所见

¹ 山西省肿瘤医院病理科(太原,030013)

通信作者:杨宣琴,E-mail:someoneothing@163.com

3 例中,2 例切面呈灰黄暗褐相间,伴出血坏死,质脆,与周围组织界限较清楚。另 1 例肿物大小为 8 cm×6 cm×4 cm,肿物破裂、出血,突出于肾实质,界限欠清楚,术中见肾周脂肪囊内有大量陈旧性血凝块,范围 15 cm×10 cm×25 cm。肾蒂旁另见一结节,直径 3.3 cm。

2.2 镜下观察

肿瘤细胞主要有实性片状、乳头状和腺泡状三种排列方式。本研究 2 例以乳头状结构为主,乳头中央有纤细的纤维血管轴心,肿瘤细胞较大,边界清楚,胞质有嗜酸性细颗粒状,细胞核呈空泡状,核仁明显(图 1A),间质混杂少许透明细胞(图 1B);另 1 例镜下以实性片状结构为主,由透明细胞和嗜酸性细胞组成,二者混杂排列(图 1C)。3 例肿瘤细胞及间质中均可见砂砾体及片状钙化,数量多少不等(图 1D)。1 例肿瘤累及肾被膜,肾蒂旁另见一癌结节。3 例均未见肾上腺累犯及淋巴结转移。

2.3 免疫组织化学检查结果

3 例均由 VENTANA Benchmark XT 全自动免疫组织化学仪进行 AE1/AE3、Vimentin、TFE3、

表 1 3 例 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的免疫表型

指标	例 1	例 2	例 3
AE1/AE3	—	—	—
Vimentin	部分+	—	—
TFE3	+	+	+
CD10	+	—	+
Pax-8	—	—	部分弱+
Ki-67	个别细胞+	约 3%+	个别细胞+

CD10、Pax-8、Ki-67 免疫标记,结果见表 1。

3 讨论

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌比较罕见,在肾癌中所占比例<5%。国外报道 87 例,国内报道 40 例^[2,3]。其定义来源于包含 Xp11.2 染色体几种不同的异位,所有异位均导致包括 TFE3 基因的基因融合。现已发现 7 种核型改变分别产生的 7 种融合基因(表 2)^[2]。不同的核型可能表现出不同的镜下形态,如 ASPL-TFE3 肾癌有大量胞质透明和多少不等的嗜酸性肿瘤细胞,细胞边界清楚,染色质呈囊泡状,核仁明显,与本研究 2 例镜下形态相似;而 PRCC-TFE3 肾癌多见实性巢状结构,细胞质不太丰富,与本研究 2 例镜下形态相似。该肿瘤好发于儿童和年轻人,约占儿童和年轻人肾癌的 1/3,年长者较少见^[4]。本组 3 例均为年轻人,年龄最大者 36 岁。

表 2 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌亚型	
易位融合基因	融合基因
t (X; 1) (p11.2; q21)	PRCC-TFE3
t (X; 17) (p11.2; q25)	ASPL-TFE3
t (X; 1) (p11.2; p34)	PSF-TFE3
inv (X) (p11.2; q12)	NonO-TFE3
t (X; 17) (p11.2; q23)	CLTC-TFE3
t (X; 3) (p11; q23)	? -TFE3
t (X; 10) (p11.2; q23)	? -TFE3

注:PRCC 为乳头状肾细胞癌;ASPL 为腺泡状软组织肉瘤基因;PSF 为多聚嘧啶区结合蛋白相关剪接因子;NonO 为无 POU 域八聚体结合蛋白;CLTC 为网格蛋白重链

至目前为止,该肿瘤病因尚不明确。有报道提

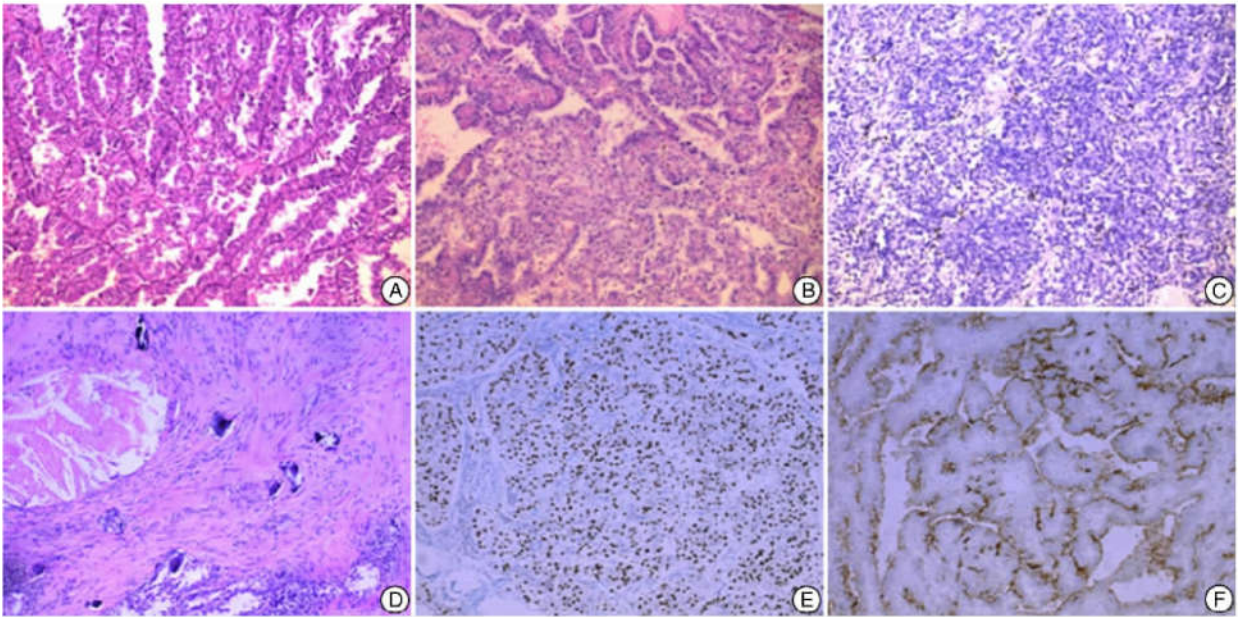


图 1 镜下所见:A:乳头状结构,胞浆嗜酸,细颗粒状;B:嗜酸性细胞与透明细胞混杂排列;C:实性片状结构;D:砂砾体;E:细胞核 TFE3+;F:细胞质 CD10+

示 Xp11.2 异位性肾癌与化疗暴露可能有一定的相关性^[5]。本研究 3 例患者均无化疗病史。

此类肿瘤的诊断主要依靠年龄、镜下形态及免疫标记 TFE3 阳性,应用免疫组织化学检测 TFE3 蛋白是鉴别 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌与其它类型肾癌最重要的方法,敏感性达 97.5%,特异性达 99.6%^[6]。TFE3 免疫组织化学标记显示细胞棕褐色阳性,与自然产生的 TFE3 相比,TFE3 融合蛋白的表达水平异常增高,可能由于 TFE3 所融合的伴侣能广泛表达,并且他们的启动子参与影响融合蛋白的表达^[1]。仅有约 50% 患者上皮标记物阳性,如 AE1/AE3 和 EMA,而且常灶状阳性,与常见的肾癌不同^[7],本组 3 例 AE1/AE3 均不阳性。此外,还可运用 FISH 和 RT-PCR 的方法进行融合基因的检测。

关于 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌术后治疗尚无明确标准。肾细胞癌对放、化疗均不敏感,术后常根据病理分期选择免疫治疗或生物靶向治疗。有文献报道 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌术后采用免疫治疗,但其疗效尚不清楚^[8];也有文献报道生物靶向治疗(索拉非尼、舒尼替尼)对该类肾癌具有较好的效果。本组 3 例中,1 例行靶向治疗,1 例行免疫治疗,另 1 例未行辅助治疗,随访 9~18 个月,均未见复发和转移。

[参考文献]

- Eble J N, Sauter G, Epstein J I, et al. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 90-115.
- Armah H B, Parwani A V, Surti U, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma occurring during pregnancy with a novel translocation involving chromosome 19: a case report with review of the literature[J]. Diagn Pathol, 2009, 4: 15.
- 魏维, 夏天. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 1 例及文献分析[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 268-272.
- Komai Y, Fajiwara M, Fajii Y, et al. Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(4): 1170-1176.
- Ramphal R, Pappo A, Zielenska M, et al. Pediatric renal cell carcinoma: clinical, pathologic, and molecular abnormalities associated with the members of the mit transcription factor family [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 126(3): 349-364.
- Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TEF3 in neoplasms with TEF3 gene fusion: a sensitive and specific immunohistochemical assay[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(6): 750-761.
- Argani P, Hicks J, De Marzo A M, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers [J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(9): 1295-1303.
- Bruder E, Passera O, Harms D, et al. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(9): 1117-1132.
- (收稿日期: 2014-02-12)
- (上接第 769 页)
- Denzinger S, Burger M, Fritsche H M, et al. Bladder preservation or initial cystectomy in T₁G₃ bladder cancer: which parameters help in therapeutic decision-making[J]? J Aktuel Urol, 2008, 39: 58-61.
- Amling C L, Thrasher J B, Frazier H A. Radical cystectomy for stages T_a, T_{is} and T₁ transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 1994, 151: 31.
- Herr H W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors[J]. J Urol, 1999, 162: 74.
- Kulkarni G S, Finelli Afleshner N E, et al. Optimal management of high-risk T₁G₃ bladder cancer: a decision analysis[J]. PLoS Med, 2007, 4: 284.
- Porter M P, Wei J T, Penson D F. Quality of life issues in bladder cancer patients following cystectomy and urinary diversion[J]. Urol Clin North Am, 2005, 32(2): 207-216.
- Wright J L, Porter M P. Quality-of-life assessment in patients with bladder cancer[J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4(3): 147-154.
- 郝元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及使用说明[J]. 现代康复, 2000, 8: 1127-1129.
- Allareddy V, Kennedy J, West M M, et al. Quality of life in long-term survivors of bladder cancer[J]. Cancer, 2006, 106: 2355-2362.
- Philip J, Manikandan R, Venugopal S, et al. Orthotopic neobladder versus ileal conduit urinary diversion after cystectomy-a quality-of-life based comparison[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2009, 91: 565-569.
- Severin T, Bub P, Jocham D, et al. Quality of life after radical cystectomy-an overview and analysis of a contemporary series[J]. Aktuel Urol, 2010, 41: 245-251.
- (收稿日期: 2014-04-10
修回日期: 2014-07-30)