

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌

1 例报告及文献复习*

陆奇¹ 傅斌¹ 刘伟鹏¹ 张成¹ 王珊珊² 江懿¹ 王共先¹

【摘要】 目的:探讨 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的临床表现、诊断及治疗方法。**方法:**回顾性分析 2005 年 12 月~2015 年 12 月收治的 1 例病理诊断为 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌患者的临床资料,并结合最新文献对本病的流行病学、病理学、影像学以及治疗和预后进行总结分析。**结果:**CT 显示肾占位病变,B 超检查考虑为错构瘤可能性大。术中冷冻切片病理检查为肾癌,行后腹腔镜肾癌根治性切除术,术后未行其他辅助治疗。病理检查诊断为 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌。随访 12 个月,未见明显复发或进展征象。**结论:**Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌是一种临床罕见的易位性肾癌,主要发病于儿童和年轻人。确诊依赖于病理学和免疫组织化学;根治性手术切除为主要治疗方法,预后较差。

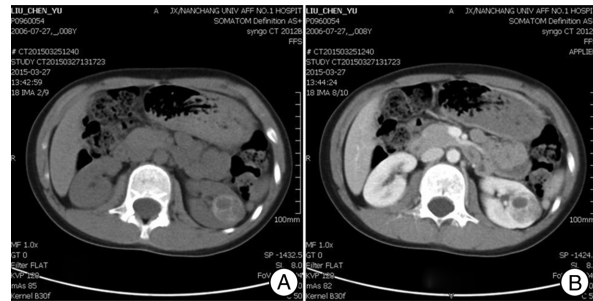
【关键词】 肾癌;Xp11.2 基因;TFE3 基因
doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.018
【中图分类号】 R737.11 **【文献标识码】** A

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌是一种临床罕见的易位性肾癌,是 2004 年 WHO 肾细胞癌病理组织学分类中新增的类型^[1]。其特征是包含 Xp11.2 在内的染色体易位,导致包含 TFE3 转录因子基因在内基因融合,有学者建议将这种肿瘤归于 MiTF/TFE 家族肿瘤^[2]。由于该种肾癌呈现十分低的发病率,临床对此类肾癌的诊断、治疗方面认识有限。为了提高对此类肾癌的诊断水平,现回顾性分析我院于 2015 年 12 月收治的 1 例此类肾癌患者临床资料,并结合国内外有关文献报告如下。

1 病例报告

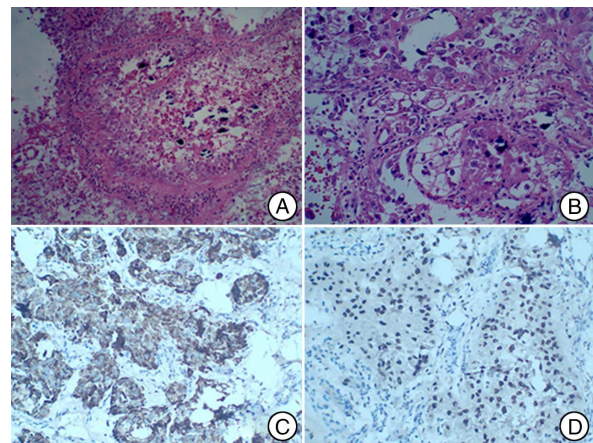
患者,男,年龄 8 岁,以“无痛性肉眼血尿”收入我院。既往无明显病史,查体无阳性体征。实验室检查尿常规潜血+++ ,余未见明显异常。彩超检查显示左肾中极皮质部可探及一个大小约 3.7 cm×2.7 cm 高回声团块,边界清楚,血流信号不明显,考虑为错构瘤可能性大,不排除肾癌;CT 检查显示左肾中极可见边界清楚的混杂密度肿块影,大小约 2.5 cm×2.6 cm,病灶内可见软组织密度影和低密度囊变坏死区,增强扫描病灶内组织成分明显强化,考虑左肾占位病变,肾门区未发现肿大淋巴结(图 1A、B)。为了鉴别肿瘤的良恶性,先行后腹腔镜肾部分切除术。术中冷冻切片病理检查证实为肾细胞癌,由于侵犯至集合系统,同期改行后腹腔镜肾癌根治性切除术。术后病理检查:光镜下见肿瘤细胞呈不规则乳头状、巢团状,细胞胞浆空亮,核大,核仁可见,可见大量砂粒体(图 2A、B);

免疫组织化学:AMACR 阳性(图 2C);TFE3+++ (图 2D);CD10++,CK7-,CK++,EMA-,E-cd+,Ki-67 2%+,RCC+,Vim+。病理诊断为



A:CT 平扫见左肾肿瘤呈混杂密度影;B:增强扫描见实质期左肾肿瘤强化不均匀,肿瘤内有坏死灶

图 1 CT 检查所见



A:肿瘤细胞呈不规则乳头状、巢团状,细胞胞浆空亮,核大,核仁可见,可见大量砂粒体(HE 染色,100×);B:HE 染色,200×;C:AMACR 阳性表达(200×);D:TFE3 在肿瘤细胞核呈强阳性表达(200×)

图 2 病理检查所见

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号 81460389),
国家自然科学基金重大研究计划资助项目(编号 91229119)
¹南昌大学第一附属医院泌尿外科(南昌,330006)
²南昌大学第一附属医院病理科
通信作者:王共先,E-mail:wanggx-mr@126.com

Xp11.2/TFE3 肾癌。患者术后未行任何其他辅助治疗,随访 12 个月,未见复发或进展征象。

2 讨论

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌于 1986 年由 de Jong 等^[3]首先报道。其可发生于各年龄段(1 个月~79 岁)^[4,5],常见于儿童及年轻人,占儿童肾细胞癌的 2.0%^[6];在<20 岁患者中未见明显性别差异。Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌所涉及的融合基因至少有 8 种,但明确位点的目前只有 5 种^[7,8],其中 t(X;1)(p11.2;q21)染色体易位形成的 PRCC-TFE3 融合基因为首例报道类型。既往有化疗史是明确的危险因素,本例患者术前无化疗史。

2.1 临床特点

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关肾癌与一般肾癌临床症状相似,无明显差异,通常表现为肉眼血尿、腰痛、腹部肿块,但三种症状同时出现者少见,肾外症状亦少见。复习国内外文献,其中肉眼血尿为首发症状者所占比例最大,本例患者首发症状也为肉眼血尿。该肿瘤影像学特点与一般肾癌无明显特异性,术前单纯依靠影像学检查诊断十分困难。个别患者可因肿瘤位于肾盂,表现为继发的黄色肉芽肿性肾盂肾炎症状^[9];当肿瘤位于肾盂且钙化显著时,其 X 线及 CT 影像可类似肾结石;当肿瘤呈囊性时,其影像学表现可类似肾囊肿。2015 年 Taşkinlar 等^[10]报道了 1 例 10 岁女孩术前 B 超和 CT 均诊断为肾囊肿,术后诊断为囊性 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌。

2.2 病理特点

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌大体形态与肾透明细胞癌相似,肿瘤界限清楚,无包膜,部分可见假包膜,剖面多呈棕褐色至黄色,出血、坏死常见,部分区域还可见钙化、囊性改变,囊性区域可见乳头状结构^[11]。镜下观察肿瘤细胞主要有巢状、腺泡状、乳头状、假乳头状四种排列方式^[12]。该肿瘤最典型的病理形态为透明细胞组成的乳头状结构伴钙化结节,少数还可见含嗜酸性颗粒胞浆的肿瘤细胞组成的巢状结构^[1]。Fuhrman 核分级高于普通型肾细胞癌^[12]。不同类型的此种肾癌的组织学镜下表现有明显差异。Ross 等^[13]研究提示染色体不同的易位方式是该种肿瘤组织学差异的主要原因。最常见的 ASPL-TFE3 融合基因肾细胞癌胞质丰富,透明至嗜酸性,细胞核常呈泡状,核仁明显,细胞间粘附松散,有大量的砂砾体,由明显的假乳头结构和大量巢状细胞构成(本例为此种类型肾癌可能性大)。

2.3 免疫组织化学及诊断

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的诊断需结合临床表现、组织病理学特征、免疫组织

化学结果、细胞遗传学及分子生物学技术,其中免疫组织化学更具有特征性和实用性。既往病例显示瘤细胞 CD10、AMACR 和 E-cadherin 多数阳性表达,少表达 cytokeratin、vimentin、EMA、CK7 等上皮标志物,Melan A 及 HMB45 均呈阴性。最具特征性的免疫组织化学指标是细胞核 TFE3 蛋白阳性,其属于 TFE3 基因 C 端部分的表达抗体,定位于细胞核。病理状态下,MiTF 基因家族各成员过度表达各自蛋白,以改变转录调控、改变下游靶基因调控或干扰蛋白之间相互作用的方式影响细胞增殖和分化的信号通路,从而促进肿瘤形成。通常 TFE3 蛋白无处不在,因为半衰期很短,非 Xp11.2 肾细胞癌组织中的浓度低于免疫组织化学可检测的阈值,所以通常检测不到^[14]。免疫组织化学染色细胞核 TFE3 蛋白阳性被认为是 XP11.2 肾细胞癌的特征性标记物,诊断的敏感性为 97.5%,特异性为 99.6%^[14]。Gaillot-Durand^[15]认为 TFE3 蛋白免疫组织化学染色是诊断 Xp11.2 肾细胞癌的有效手段,但必须掌握严格的标准,只有超过百分之 80%的细胞核拥有+++~++++的染色强度,才应怀疑 Xp11.2 肾细胞癌。组织蛋白酶 K(cathepsin-K)表达于约 60%的 Xp11.2 肾细胞癌,可有效鉴别肾透明细胞癌、肾乳头状癌等^[16]。联合应用组织蛋白酶 K 和 TFE3 可大大提高 Xp11.2 肾癌的诊断率,但无法明确具体的基因融合类型。FISH 可检测 TFE3 基因重排,快速灵敏,特异性好,对研究样本要求低,可在石蜡标本上进行回顾性分析。近年来 TFE3 分离探针更被认为是诊断 Xp11.2 肾细胞癌的最完美方式^[17]。

2.4 鉴别诊断

①肾透明细胞癌:好发于成年人,常形成泡巢状和腺泡状结构,乳头状结构缺少或为局灶性,瘤细胞核较小,核仁不明显,瘤组织中有纤细的血管网,间质中无透明变性结节,砂砾体罕见,免疫组织化学 TFE3 阴性,而 Xp11.2 肾细胞癌 TFE3 阳性;②乳头状肾细胞癌:有乳头状或小管乳头状结构,但巢状和腺泡状生长方式不明显,缺乏体积大的透明细胞和透明变性结节,间质砂砾体少见。免疫组织化学 CD10 和 AMACR 阳性。2013 年 Kurisaki-Arakawa 等^[18]报道 1 例乳头状肾细胞癌 TFE3 也呈阳性表达,但 CK7 阳性,可与 Xp11.2 易位肾癌鉴别。③ Alpha-TFEB 融合基因相关性肾癌:TFEB 与 TFE3 基因融合相关性肾细胞癌同属于 MiTF 家族,两者具有较多的组织学特点及免疫表型,同样好发于儿童及青少年,Alpha-TFEB 融合基因相关性肾癌目前国内由闫凤彩等^[19]首先报道,国外文献报道仍较少,镜下观 Alpha-TFEB 融合基因相关性肾癌具有典型的“玫瑰花环”样结构,且免疫组织化学 TFEB、HMB45、melanA 阳性,

TFE3 阴性。FISH 可检测到 TFE3 基因融合。

2.5 治疗及预后

Xp11.2 肾细胞癌恶性潜能高,治疗以根治性切除术为主^[20]。由于该肿瘤侵袭性较高,部分患者在诊断时即已发生淋巴结转移或者远处转移,手术治疗往往无法完全阻断肿瘤进程,需要术后辅助治疗以延长患者生存期。常规的术后免疫治疗及放化疗已被证实对 Xp11.2 易位性肾癌基本无效^[21]。血管生长内皮因子抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂或者 mTOR 受体抑制剂等靶向药物治疗部分有效。由于 Xp11.2/TFE3 肾癌近期才被作为一种单独的肾细胞癌亚型提出,且发病率低,目前对于这种疾病的认识还不够深入。人们发现该肿瘤在儿童患者中呈现惰性过程^[22],即使患者有区域淋巴结转移但没有远处转移的情况下,依然有一个良好的短期预后。一项文献表明,末次随访中,大于 90% 患者在中位数 4.4 年和平均 6.3 年内没有复发^[23]。成年人该病的预后则较差,尤其是有区域淋巴结转移的情况下。而且成年人这种疾病经常伴有远处转移,术后平均存活 1~2 年。不考虑年龄的影响,Xp11.2/TFE3 肾癌有迟发转移的倾向,很多患者在术后 20~30 年复发,所以,术后规律的随访、复查很有必要。

【参考文献】

- 1 Eble J N, Sauter G, Epstein J I, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 23—42.
- 2 Argani P, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney[J]. Clin Lab Med, 2005, 25(2): 363—378.
- 3 de Jong B, Molenaar I M, Leeuw J A, et al. Cytogenetics of a renal adenocarcinoma in a 2-year-old child[J]. Cancer Genet Cytogenet, 1986, 21(2): 165—169.
- 4 Altinok G, Kattar M M, Mohamed A, et al. Pediatric renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions and clinicopathologic associations[J]. Pediatr Dev Pathol, 2005, 8(2): 168—180.
- 5 Franzini A, Picozzi S C, Politi P L, et al. A case of renal cancer with TFE3 gene fusion in an elderly man. Clinical, radiological and surgical findings[J]. Urol Int, 2007, 78(2): 179—181.
- 6 Barroca H, Castedo S, Vieira J, et al. Altered expression of key cell cycle regulators in renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation[J]. Pathol Res Pract, 2009, 205(7): 466—472.
- 7 Zhong M, De Angelo P, Osborne L, et al. Translocation renal cell carcinomas in adults: a single-institution experience[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(5): 654—662.
- 8 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.
- 9 Argani P, Olgac S, Tickoo S K, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(8): 1149—1160.
- 10 Taşkinlar H, Avlan D, Çitak Ç. A rare cause of childhood renal cysts: Xp11.2 translocation renal[J]. Can Urol Assoc J, 2015, 9(1-2): E36—38.
- 11 Salles P G, Soto M Jr. Kidney carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 (ASPL-TFE3) gene fusion[J]. Int Braz J Urol, 2005, 31(3): 251—254.
- 12 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.
- 13 Ross H, Argani P. Xp11 translocation renal cell carcinoma[J]. Pathology, 2010, 42(4): 369—373.
- 14 Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(6): 750—761.
- 15 Gaillot-Durand L, Chevallier M, Colombel M, et al. Diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinomas in adult patients under 50 years: interest and pitfalls of automated immunohistochemical detection of TFE3 protein[J]. Pathol Res Pract, 2013, 209(2): 83—89.
- 16 Martignoni G, Pea M, Gobbo S, et al. Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MiTF/TFE family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas[J]. Mod Pathol, 2009, 22(8): 1016—1022.
- 17 Green W M, Yonescu R, Morsberger L, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(8): 1150—1163.
- 18 Kurisaki-Arakawa A, Saito T, Takahashi M, et al. A case of bilateral renal cell carcinoma associated with long-term dialysis showing false-positive immunoreactivity for TFE3 as Xp11 translocation renal cell carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(11): 2585—2590.
- 19 闫凤彩, 石峰, 周全, 等. t(6;11)(p21;q12)转录因子 EB 基因融合相关性肾细胞癌临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 2(3): 166—169.
- 20 Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update[J]. Eur Urol, 2015, 67(5): 913—924.
- 21 Mansouri D, Dimet S, Couanet D, et al. Renal cell carcinoma with an Xp11.2 translocation in a 16-year-old girl: A case report with cytologic features[J]. Diagn Cytopathol, 2006, 34(11): 757—760.
- 22 Jayasinghe C, Siegler N, Leuschner I, et al. Renal cell carcinoma with Xp11.2 translocation in a 7-year-old boy[J]. Klin Padiatr, 2010, 222(3): 187—189.
- 23 Geller J I, Argani P, Adeniran A, et al. Translocation renal cell carcinoma: lack of negative impact due to lymph node spread[J]. Cancer, 2008, 112: 1607—1616.

(收稿日期:2016-03-01)