

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌的诊断及治疗

孙东瑞¹, 顾晓¹, 杨进¹, 李翠蓉²

(扬州大学临床医学院/江苏省苏北人民医院, 1. 泌尿外科, 2. 影像科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: **目的** 探讨 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌(Xp11.2 RCC)的临床特点及其诊治方法。**方法** 回顾性分析 2 例 Xp11.2 RCC 成人患者的临床资料,包括该类型肾癌的临床表现、影像学特点、诊断及治疗方法。**结果** 2 例均为男性,年龄分别为 76 岁、21 岁,无明显特异性临床表现,行腹腔镜下根治性肾切除术后病理结果均提示 Xp11.2 RCC。2 例随访时间分别为 7、19 个月,术后恢复及预后良好,未见肿瘤复发及转移表现。**结论** Xp11.2 RCC 临床较为罕见,缺乏特异性临床表现,诊断主要通过免疫组织化学(IHC)和荧光原位杂交(FISH)检测结果以及参考影像学特点。治疗方式主要为根治性肾切除术,术后辅助治疗的作用尚未完全明确。2 例短期随访预后较好,但远期预后结果尚不确定。

关键词: Xp11.2 易位; TFE3 基因融合; 肾细胞癌

中图分类号: R 737.11; R 445 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)08-034-05 DOI: 10.7619/jcmp.20200991

Diagnosis and treatment of renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion

SUN Dongrui¹, GU Xiao¹, YANG Jin¹, LI Cuirong²

(1. Department of Urology, 2. Department of Imaging, Clinical Medical College of Yangzhou University, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Objective To explore the clinical features of Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion-related renal cell carcinoma (Xp11.2 RCC) and its diagnosis as well as treatment. **Methods** The clinical data of two adult patients with Xp11.2 RCC was retrospectively analyzed, including the clinical manifestations, imaging features, diagnosis and treatment of this type of renal carcinoma. **Results** Both cases were male, aged 76 years and 21 years respectively, with no obvious specific clinical manifestations, and the pathological results after laparoscopic radical nephrectomy indicated Xp11.2 RCC. The two cases were followed up for 7 and 19 months, respectively. The postoperative recovery and prognosis were good, and no tumor recurrence and metastasis were observed. **Conclusion** Xp11.2 RCC is rare and lacks specific clinical manifestations. Its diagnosis is mainly based on immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) test results and imaging features. The main treatment is radical nephrectomy, and the role of adjuvant therapy after surgery has not been fully defined. Short-term follow-up shows good prognosis in two cases, but the long-term prognosis is still uncertain.

Key words: Xp11.2 translocation; TFE3 gene fusion; renal cell carcinoma

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌(RCC)又称 Xp11.2 肾细胞癌(Xp11.2 RCC),是一种较为罕见的肾癌类型,最早发现于 1986 年,世界卫生组织(WHO)在 2004 年将其列为肾脏肿瘤病理组织学分类中新确认的 RCC 亚型,在 2016 版新分类中又将其归入 MIT 家族异位性肾癌^[1]。目前, Xp11.2 RCC 的相关报道较少,为提

高对其的认知和诊治水平,本研究分析 2 例 Xp11.2 RCC 患者临床资料,并探讨其特点和诊治方法,现报告如下。

1 临床资料

病例 1: 患者性别男, 76 岁,因“体检发现左肾多发占位 1 周”入院,无肉眼血尿、腰腹部疼痛

等临床症状,查体为双肾区无隆起,无明显叩痛。实验室检查提示血红蛋白 111 g/L(轻度贫血),血清蛋白正常,未见镜下血尿,肾功能和肝功能正常。CT 平扫提示左肾形态不规则,见多发等稍低密度结节影隆起(图 1A)。增强 CT 提示左肾见一不规则形异常强化,大小 53 mm × 44 mm,增强后呈中度不均匀强化,右肾大小、形态未见明显异常,未见腹部淋巴结增大(图 1B)。术前诊断为左肾肿瘤,充分准备后行腹腔镜下根治性肾切除术,术中见肾上极与腹膜、腰大肌粘连,仔细游离后切除左肾及部分肾上腺,术中出血 300 mL,未见肿大淋巴结。临床分期为 T_{1b}N₀M₀。患者术后恢复良好,出院后未行其他辅助治疗。



A: CT 平扫左肾病灶见多发等稍低密度结节影; B: 增强 CT 扫描后病灶呈不均匀延迟强化;
C: 左肾见类圆形软组织密度影,边界清楚,增强后呈点状、条状不均匀强化。

图 1 典型病例临床表现图

2 结果

病例 1 术后病理诊断:左肾 RCC,输尿管切缘未见癌累及,肾脏周围脂肪组织未见癌累及;结合免疫组化标记及分子检测,考虑 Xp11.2/TFE3 异位 RCC。苏木精-伊红染色(HE 染色)提示癌细胞胞浆透亮,呈嗜酸性,中倍镜下核仁可见,呈器官状、乳头状及巢状分布,部分区域细胞异型较明显,伴广泛出血,坏死(图 2A)。免疫组化结果(图 3)为 TFE3(+++),FH(++),EMA(灶区+),E-cadherin(+),CD10(灶区+),CD117(灶区+),CKpan(+),异型细胞 CK7(-),Vim(-)。FISH 检测为 TFE3 基因断裂阳性。随访 7 个月,患者术后恢复良好,未见肿瘤复发及转移。

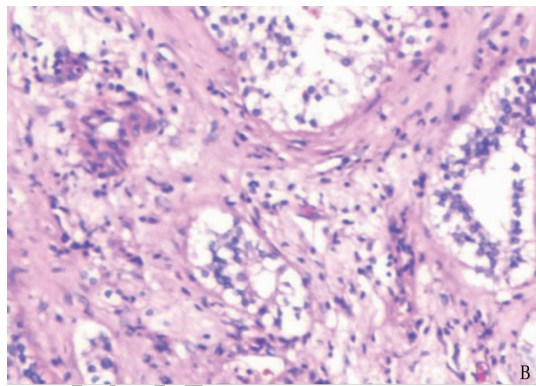
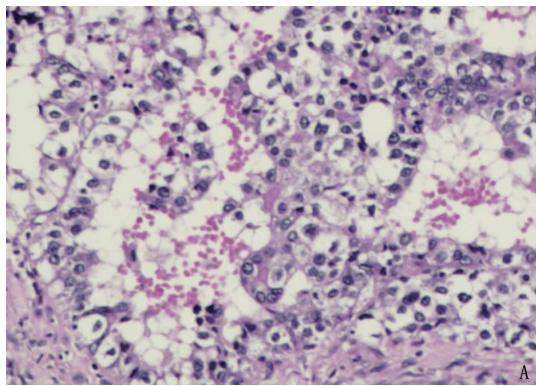
病例 2 术后病理诊断:左肾 RCC,倾向 MIT 基因家族异位性 RCC;输尿管切缘未见癌累及,肾周脂肪组织未见癌累及。HE 染色提示灶区瘤细胞胞浆嗜酸,排列呈乳头状、小管状,间质内血管丰富,并见大片坏死及出血(图 2B)。免疫组化

病例 2:患者性别男,21 岁,因“左侧腰部隐痛 10 d”入院,患者 10 d 前无明显诱因下出现左侧腰部隐痛,未见肉眼血尿。查体为双肾区对称,无明显叩痛。实验室检查未见镜下血尿,生化指标无明显异常。增强 CT 提示左肾占位,大小 87 mm × 86 mm,边界清楚,增强后呈点状、条状不均匀强化,腹部未见明显肿大淋巴结(图 1C)。术前诊断为左肾肿瘤,检查无手术禁忌后行腹腔镜下根治性肾切除术,术中见肾肿瘤位于肾中极近肾门处,直径约 9 cm,于肾周脂肪外分离左肾后完整切除肾脏,保留左侧肾上腺,术中出血 20 mL,腹腔未见肿大淋巴结。临床分期为 T_{2a}N₀M₀。患者康复出院后未行其他辅助治疗。

结果(图 4、5、6)为瘤细胞 TFE3(+),CD10(+),RCC(+),P504S(+),Vim(灶区+),PAXB(灶区+),CKpan(-),CK7(-),CK20(-),34βE12(-),CD117(-),HMB45(-),MelanA(-)。随访 19 个月,患者未见明显肿瘤复发及转移表现。

3 讨论

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性 RCC 是肾癌的罕见亚型,其特征是 Xp11.2 染色体上的不同位点发生易位,导致 TFE3 及其伴侣基因之间发生融合^[2]。已证实的 5 个融合基因分别为 PRCC/TFE3、ASPL/TFE3、PSF/TFE3、CLTC/TFE3 和 NonO/TFE3,其中 ASPSCR1/ASPL-TFE3 和 PRC-C-TFE3 是最常检测到的伴侣基因,其次是 SFPQ/PSF-TFE3,Nono-TFE3、CLTC-TFE3 和其他伴侣基因则报道较少^[3]。在未成年人肾癌中,Xp11.2 RCC 占 20%~40%,发病率高于成人,但预后较好;在成人肾癌中,Xp11.2 RCC 仅占 1%~4%,虽发病率低,但因其肾癌患者总数多于未成年人,Xp11.2 RCC



A: 镜下见瘤细胞呈乳头状、巢状排列,细胞核大深染,灶区间质出血伴含铁血黄素沉着;
B: 镜下示瘤细胞立方状,胞核圆形,核仁可见,胞浆透亮,排列呈乳头状、小管状。

图 2 HE 染色图(放大倍数 100 倍)

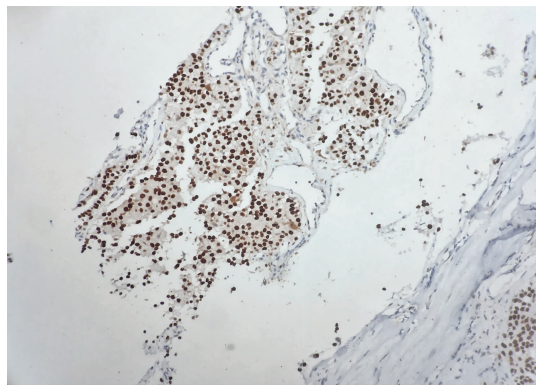


图 3 肿瘤细胞 TFE3 强阳性(放大倍数 100 倍)

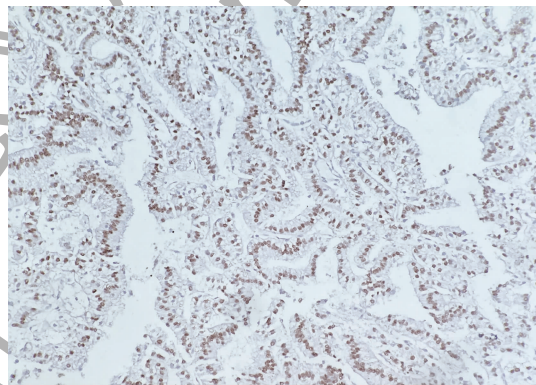


图 4 肿瘤细胞 TFE3 强阳性(放大倍数 200 倍)

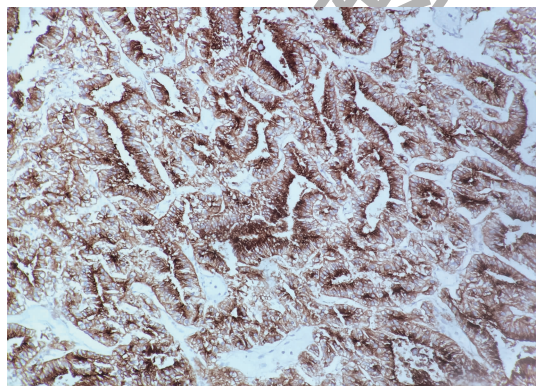


图 5 肿瘤细胞 CD10 阳性(放大倍数 200 倍)

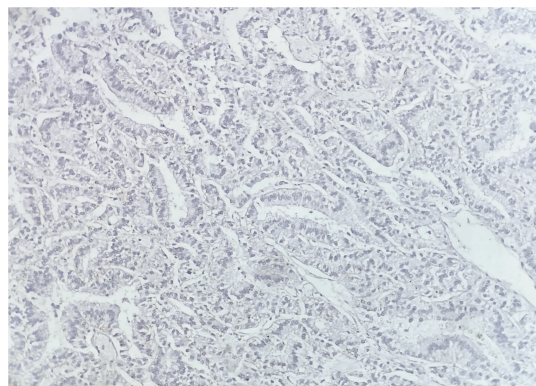


图 6 肿瘤细胞 Vim 灶区阳性(放大倍数 200 倍)

成人绝对发病人数也远多于未成年人,且侵袭性强,病程进展快及预后差;此外,有报道称该病患者女性多于男性^[4],但由于相关 Xp11.2 RCC 的研究样本量均较少,故其在各年龄层发病率及性别比仍需进一步研究,本组 2 例患者均为成年男性。Xp11.2 RCC 患者多无临床表现,少数患者可表现为肉眼血尿、腰痛和腹部包块(肾癌三联征),且大多仅表现为其中一种症状,以肉眼血尿最为常见,同时具有肾癌三联征者较少见,提示 Xp11.2 RCC 与其他常见类型肾癌症状相似,并无特异性^[5]。本组 2 例患者,1 例表现为腰痛,1 例体检发现,

与文献报道一致。

本研究 2 例患者 CT 影像及相关文献报道显示, Xp11.2RCC 的影像特点为:① 肿瘤多边界清晰,有完整包膜,可通过延迟扫描显示。② CT 强化后可见 Xp11.2 RCC 为乏血管性肿瘤,而乳头状 RCC、嫌色细胞癌也是乏血供性肾癌,需通过其他影像特点与两者相鉴别^[6]。③ CT 平扫肿瘤密度不均匀,稍高密度可能与其内部出血或钙化有关,而呈低密、均匀或不均匀密度可能与瘤体的坏死囊变区有关,而乳头状 RCC 密度相对均匀,坏死囊变少见,可与之鉴别^[6-7]。④ 肿瘤多来源于肾

髓质,髓质期强化高于皮质期。⑤ Xp11.2 RCC 易发生淋巴结转移或远处转移,此特点有助于与乳头状 RCC 相鉴别^[7]。此外,成人 Xp11.2 RCC 恶性程度高,病程进展快,易发生肾组织出血坏死,肾盂和肾周侵犯,出现腹水等。HE J^[8] 报道的 20 例 TFE3 RCC 病例中,10 例肿瘤合并假包膜。CHEN X 等^[9] 回顾性分析 21 例 Xp11.2 RCC 患者影像学资料,结果表明 Xp11.2 RCC 更易发生于肾髓质,瘤体在 CT 上呈高信号或中等信号。肾嫌色细胞癌也多起源于肾髓质,但出血、坏死少见,部分患者可见“轮辐状瘢痕”,皮质期肿瘤呈中度强化,强化程度低于 Xp11.2 RCC^[10]。病例 1 患者 CT 可见左肾不规则形混杂密度团块影,周围见多发渗出,与术中所见一致,肾上极与腹膜、腰大肌粘连,术后病理证实肾组织广泛出血坏死;病例 2 患者左肾可见类圆形软组织密度影,边界清楚,增强后见点状、条状不均匀强化,呈快进快出。

Xp11.2 RCC 在组织学形态方面与其他类型肾癌相似,边界清楚,可有包膜,切面多呈灰褐或灰黄色,实心并伴有局灶性出血、坏死、钙化或囊性变,肿瘤周围可观察到多个静脉内癌栓^[3]。镜下观察 Xp11.2 RCC 通常为乳头状,也可为巢状、肺泡状结构,瘤细胞质为透明或嗜酸性,嗜酸性细胞质呈颗粒状,并具有离散的边界;细胞核为圆形或椭圆形,染色质呈水泡状,核仁突出;在瘤体组织内,常常可观察到广泛的肺腺瘤体^[11]。TFE3 蛋白的高表达是 Xp11.2 易位性肾癌的特征性表现,且具有高敏感性和特异性,因此 Xp11.2 RCC 的诊断主要通过 TFE3 的免疫组织化学染色结果完成^[12]。此外,该类肾肿瘤细胞或多或少地表达 CD10、p504s、EMA、E-cadherin、Vimentin、HMB45 和 Melan-A,而对 CK7 和 CD117 基本不表达^[13]。本组 2 例患者 TFE3、CD10、p504s 表达均为阳性,且都不表达 CK7;1 例患者 Vimentin 呈阳性表达,CD117 呈阴性表达;另 1 例患者 EMA、E-cadherin 表达呈阳性,但 CD117 表达也呈阳性。本研究免疫组织化学结果与相关文献大体一致,但该检测会因多种不稳定因素而出现假阴性或假阳性结果,故 FISH 检测 TFE3 基因是诊断 Xp11.2 RCC 的金标准^[2]。

手术是目前首选治疗方式,主要包括根治性肾切除术和肾部分切除术,术式可根据患者年龄、瘤体大小以及是否有淋巴结或远处转移进行选择,对于儿童和青少年患者以及瘤径较小(<7 cm)、无

淋巴结或远处转移的成人患者,可采用肾部分切除术,其治疗效果与根治性肾切除术相同;对于瘤体较大(≥ 7 cm)、发生淋巴结或远处转移的成人患者,多采取根治性肾切除术^[14-15]。此外,随着腹腔镜技术逐渐成熟,腹腔镜下根治性肾切除术和肾部分切除术已逐渐取代开放性手术。本组 2 例患者,病例 1 肾组织已有广泛出血坏死,且肾周出现较为严重的渗出、粘连;病例 2 瘤体大小约 87 mm×86 mm,已超过 7 cm,因此 2 例患者均采用腹腔镜下根治性肾切除术。

Xp11.2 RCC 患者,尤其是临床晚期、发生淋巴转移的患者,对于免疫治疗、放疗和化疗等均不敏感,且术后采取辅助治疗对预后可能无帮助^[14],但由于样本量及随访时间的限制,目前仍不能完全否认术后辅助治疗对 Xp11.2 RCC 的作用。研究^[16]显示,索拉非尼、舒尼替尼等靶向药物可延长存在淋巴或远处转移的 Xp11.2 RCC 患者的无疾病进展生存期。多中心大样本临床研究可加深对 Xp11.2 RCC 的认识,有利于提高诊治及预后水平。

参考文献

- [1] 张智宇,柳玉华,赵红伟,等. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 1 例报告并文献复习[J]. 泌尿外科杂志:电子版,2017,9(1):61-63.
- [2] KLATTE T, STREUBEL B, WRBA F, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 137(5): 761-768.
- [3] ISHIKAWA N, NAGASE M, TAKAMI S, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with SFPQ/PSF-TFE3 fusion gene: a case report with unusual histopathologic findings[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(9): 152479-152479.
- [4] MEYER P N, CLARK J I, FLANIGAN R C, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(1): 70-79.
- [5] 马文亮,刘宁,庄文渊,等. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌单中心临床分析[J]. 中华医学杂志,2018,98(38):3068-3073.
- [6] 陈伟,史玉振,王亚婷,等. XP11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的 MSCT 表现及病理特征分析[J]. 临床放射学杂志,2019,38(7):1278-1281.
- [7] WOO S, KIM S Y, LEE M S, et al. MDCT findings of renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation and TFE3 gene fusion and papillary renal cell carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 204(3): 542-549.
- [8] HE J, GAN W D, LIU S, et al. Dynamic computed tomographic features of adult renal cell carcinoma associated with

- Xp11. 2 translocation/TFE3 gene fusions: comparison with clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(5): 730-736.
- [9] CHEN X, YANG Y, GAN W, *et al.* Newly designed break-apart and ASPL-TFE3 dual-fusion FISH assay are useful in diagnosing Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma and ASPL-TFE3 renal cell carcinoma: a STARD-compliant article[J]. *Medicine*; Baltimore, 2015, 94(19): e873.
- [10] 张旭婷, 任基伟, 靳宏星, 等. Xp11. 2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的影像诊断与鉴别诊断[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(6): 997-1001.
- [11] ARGANI P, ANTONESCU C R, COUTURIER J, *et al.* PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X; 1)(p11. 2; q21)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(12): 1553-1566.
- [12] 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.
- [13] 简武, 甘怀勇, 承泽农, 等. Xp11. 2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌 10 例的临床病理特征[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 503-508.
- [14] 苏明昌, 付伟金. Xp11. 2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌研究进展[J]. *泌尿外科杂志: 电子版*, 2018, 10(3): 1-4.
- [15] 陆奇, 傅斌, 刘伟鹏, 等. Xp11. 2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌 1 例报告及文献复习[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(10): 929-931.
- [16] SUDOUR-BONNANGE H, LEROY X, CHAUVET M P, *et al.* Cutaneous metastases during an aggressive course of Xp11. 2 translocation renal cell carcinoma in a teenager[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(9): 1698-1700.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 33 面)

存在一定局限性,有待延长随访期和扩大样本量开展更深入的研究来进一步验证结论。

综上所述,彻底切除病灶是 NIP 治疗成功的关键,经鼻内镜对 NIP 深层次处理的手术方式可降低术后复发率,且对患者损伤小,术腔黏膜恢复快,住院时间短,临床疗效显著。

参考文献

- [1] MAINA I W, TONG C C L, BARANOV E, *et al.* Clinical implications of carcinoma in situ in sinonasal inverted papilloma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 161(6): 1036-1042.
- [2] 曹宸, 余思菲, 郭雪雪, 等. 鼻内翻性乳头状瘤局部炎症浸润特征分析[J]. *中山大学学报: 医学版*, 2019(3): 445-452.
- [3] OHKI M, KIKUCHI S. Sinonasal inverted papilloma: efficacy of demucosation to reduce recurrence after surgical management[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 71(3): 2186-2193.
- [4] KROUSE J H. Development of a staging system for inverted papilloma[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(6): 965-968.
- [5] BROOKS S G, TROPE M, BLASETTI M, *et al.* Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(6): 668-675.
- [6] 蔡艳臣, 张剑. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤复发因素[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 35(3): 167-169.
- [7] 张罗, 王成硕. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的术式选择[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(1): 8-13.
- [8] MENG Y, FANG G, WANG X, *et al.* Origin site-based staging system of sinonasal inverted papilloma for application to endoscopic sinus surgery[J]. *Head Neck*, 2019, 41(2): 440-447.
- [9] LISAN Q, MOYA-PLANA A, BONFILS P. Association of Krouse classification for sinonasal inverted papilloma with recurrence: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(11): 1104-1110.
- [10] 王成硕, 张罗. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的临床分期[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(2): 187-190.
- [11] KIM J S, KWON S H. Recurrence of sinonasal inverted papilloma following surgical approach: a meta-analysis[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(1): 52-58.
- [12] LIANG N, HUANG Z, LIU H, *et al.* Bone involvement: Histopathological evidence for endoscopic management of sinonasal inverted Papilloma[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(12): 2703-2708.
- [13] FANG G, LOU H, YU W, *et al.* Prediction of the originating site of sinonasal inverted Papilloma by preoperative magnetic resonance imaging and computed tomography[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(12): 1221-1228.
- [14] GAMROT-WRZOŁ M, SOWA P, LISOWSKA G, *et al.* Risk factors of recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9195163.
- [15] MIGLANI A, HOXWORTH J M, ZARKA M A, *et al.* Use of intraoperative negative margins reduces inverted papilloma recurrence[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(1): 57-60.

(本文编辑: 陆文娟)