

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.007>

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

简武¹, 甘怀勇², 承泽农², 蔡兆根²

(1. 蚌埠市第二人民医院病理科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院病理科, 安徽 蚌埠 233003)

[摘要] 目的: 探讨Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾细胞癌(Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion associated renal cell carcinoma, Xp11.2 RCC)的临床病理特征。方法: 收集和分析10例 Xp11.2 RCC患者的临床病理资料, 随访并复习相关文献。结果: 10例患者年龄18~76(中位33)岁。瘤体直径3.3~10.0 cm。光镜下肿瘤组织多呈乳头状或假乳头状排列, 部分呈腺管状或巢状排列, 肿瘤细胞胞质丰富透明或嗜酸性; 细胞核深染至空泡状, 部分可见清晰核仁; 肿瘤间质多为纤细的纤维血管间隔, 3例肿瘤组织内见砂砾体。免疫组织化学显示: 10例肿瘤组织均表达TFE3, Melan-A, p504S及CK, 不同程度表达Vimentin, CD10, RCC, PAX8和EMA, 不表达CK7和CD117; 9例获得随访, 其中1例死亡, 1例肺转移, 7例均无复发和转移。结论: Xp11.2 RCC是一种少见的肾癌类型, 具有相对特征性的组织学形态和免疫表型, 准确诊断对于后续临床治疗至关重要。

[关键词] 肾细胞癌; Xp11.2易位; TFE3基因融合

Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion associated renal cell carcinoma: A clinicopathological features of 10 cases

JIAN Wu¹, GAN Huaiyong², CHENG Zenong², CAI Zhaogen²

(1. Department of Pathology, Bengbu Second People's Hospital, Bengbu Anhui 233000; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233003, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological features of Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion associated renal cell carcinoma (Xp11.2 RCC). **Methods:** We collected and analyzed the clinicopathological data of 10 patients with Xp11.2 RCC and to follow up and review the relevant literature. **Results:** Ten patients aged 18 to 76 years old (median age 33 years old). The maximum diameter of tumors was 3.3–10.0 cm. Microscopically, the tumor tissues were mostly consisted of papillary or pseudopapillary architecture, partially arranged in a tubular or nested pattern. The tumor cells had abundant clear to slightly eosinophilic cytoplasm, dark stained

收稿日期 (Date of reception): 2018–10–21

通信作者 (Corresponding author): 蔡兆根, Email: chzgen@163.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2017A236)。This work was supported by the Key Projects of Natural Science Research in Anhui Universities, China (KJ2017A236).

or vacuolar nucleus with clear nucleoli. The tumor stroma was a fine fibrous vascular septum. Psammoma bodies were visible in 3 cases. Immunohistochemically, 10 cases of tumor tissues strongly and diffusely expressed TFE3, Melan-A, p504S and CK, partial positive for Vimentin, CD10, RCC, PAX8 and EMA, negative for CK7 and CD117. The 9 patients were followed up, including 1 death, 1 pulmonary metastasis, and 7 patients without recurrence and metastasis. **Conclusion:** Xp11.2 RCC is a rare type of renal cell carcinoma with relatively characteristic histological and immunophenotype. Accurate diagnosis is crucial for subsequent clinical treatment.

Keywords renal cell carcinoma; Xp11 translocation; TFE3 gene fusion

Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾细胞癌(Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion associated renal cell carcinoma, Xp11.2 RCC)是一种少见的RCC亚型,在2004年世界卫生组织肾肿瘤分类中被列为一种独特的实体^[1]。这种亚型主要见于儿童,成人相对少见,其占儿童RCC发病率的20%~40%,占成人的1%~1.6%^[2]。Xp11.2 RCC的组织学、免疫表型、遗传学特点、治疗和预后与其他肾癌有明显区别。本研究收集10例Xp11.2 RCC患者的临床病理资料,进行分析和总结,并结合文献资料进行复习,旨在提高临床医生对Xp11.2 RCC的诊断和治疗水平。

1 材料与方法

1.1 材料

经蚌埠市第二人民医院医学伦理委员会审查,回顾性复习蚌埠医学院第一附属医院和蚌埠市第二人民医院病理科2011年8月至2018年5月间外检诊断的Xp11.2 RCC 10例,其中常规病例9例,会诊病例1例,切片均经2名高年资病理医师复片确诊。

1.2 方法

10例确诊病例的存档蜡块行4 μm厚连续切片,常规HE染色和免疫组织化学染色。免疫组织化学采用EnVision法,选用特异性一抗包括Melan-A, CD10, CK, Vimentin, CD117, CK7, RCC, PAX8, EMA和P504S(购自福州迈新生物技术开发有限公司),TFE3购自北京中杉金桥生物技术有限公司,采用DAB显色,实验过程严格按操作说明书进行,实验中均设立阴性和阳性对照。

1.3 结果判定

严格的TFE3阳性判定标准:肿瘤细胞核无着色至浅棕色即0~+,棕色为++,深棕色为+++。

低倍视野下(×10),超过30%的肿瘤细胞核染色强度++~+++判定为TFE3阳性,0~+或胞质阳性为阴性。

2 结果

2.1 临床资料

10例Xp11.2 RCC患者中,男5例,女5例,年龄18~76(中位33)岁。主要症状为腰部疼痛,部分患者出现肉眼血尿,例3和例9无明显症状,体检时发现。彩超和CT均显示肾脏占位性病变,其中例2肿瘤累及肾盂,例9肿瘤侵及肾周脂肪。具体临床病理指标见表1。

2.2 肉眼观

瘤体直径3.3~10.0 cm,大部分病例瘤体界限清楚,部分有包膜,例9和例10界限不清。肿瘤切面实性,灰白或黄白色,鱼肉状,例3部分区域似有钙化,例7和例9可见瘤体出血和坏死。

2.3 镜下观

肿瘤细胞主要排列成乳头状或假乳头状,乳头轴心为纤细的纤维血管。部分呈腺管状和实性片巢状排列,肿瘤细胞之间界限清楚(图1, 2)。瘤细胞胞质丰富,嗜酸性、淡染至透亮,其中例4可见瘤细胞胞质呈空泡状。细胞核圆形或卵圆形,深染至空泡状,部分可见清晰核仁,核分裂象少见(图3)。间质为透明变性的胶原纤维,部分可见少量淋巴细胞浸润,3例可见沙砾体样钙化(图3, 4)。其中例7和例9由于肿瘤组织的出血、坏死,可见瘤细胞围绕血管呈假乳头状排列。

2.4 免疫组织化学

肿瘤细胞均表达TFE3(图5, 6)、Melan-A(图7)、p504S及CK(图8),不同程度表达CD10(8/10)(图6),Vimentin(7/10),EMA(7/10),RCC(6/10)和PAX8(6/10),均不表达CK7和CD117(表2)。

表1 10例Xp11.2 RCC临床病理资料

Table 1 Clinicopathological data of 10 cases of Xp11.2 RCC

病例	年龄	性别	临床表现	部位	肿瘤最大径/cm	TNM分期	WHO/ISUP 分级	手术方式	随访时长及结果
1	18	女	右腰部疼痛牵及背部	右肾上极	6.0	T1bN0M0	2	根治性肾切除	94个月, 正常
2	19	女	右腰部间歇性酸胀	右肾中下极	10.0	T2aN0M0	3	根治性肾切除	失访
3	23	男	体检发现	左肾上极	5.0	T1bN0M0	2	根治性肾切除	48个月, 正常
4	30	男	肉眼血尿	左肾下极	6.0	T1bN0M0	4	根治性肾切除	16个月, 正常
5	45	女	左腰部酸胀	左肾上极	10.0	T2aN1M0	2	根治性肾切除	8个月, 肺转移, 尚存活
6	48	男	右腰部酸胀	右肾下极	4.0	T1aN0M0	3	根治性肾切除	18个月, 正常
7	55	女	肉眼血尿	左肾中上极	3.3	T1aN0M0	2	根治性肾切除	8个月, 正常
8	59	女	肉眼血尿	右肾中下极	5.0	T1bN0M0	3	根治性肾切除	13个月, 正常
9	64	男	体检发现	右肾中下极	5.0	T3bN0M0	2	根治性肾切除	5个月, 正常
10	76	男	右腰部疼痛	右肾下极	9.0	T3aN0M0	4	根治性肾切除	4个月, 死亡

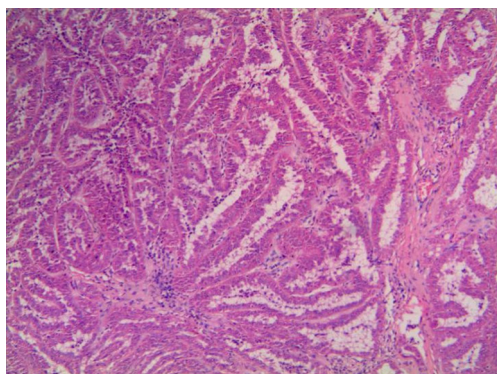


图1 肿瘤细胞呈乳头状排列, 间质为纤细的纤维血管 (HE, ×100)

Figure 1 Tumor cells are arranged in a papillary structure with slender fibrous vascular stroma (HE, ×100)

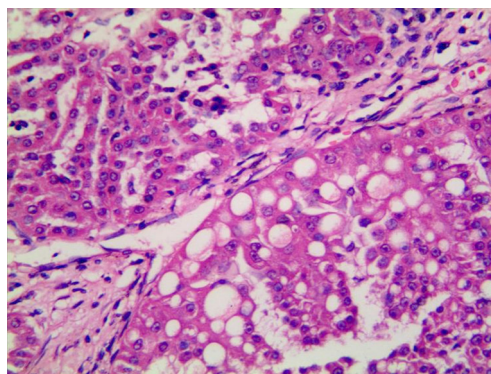


图3 肿瘤细胞胞质丰富嗜酸性, 部分胞质呈空泡状(HE, ×400)

Figure 3 Tumor cells are rich in eosinophilic cytoplasm and some are vacuolated (HE, ×400)

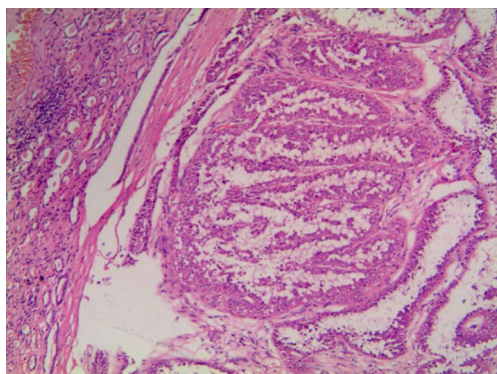


图2 肿瘤细胞呈假乳头状和腺管状排列(HE, ×100)

Figure 2 Tumor cells are arranged in a false papillary and glandular structure (HE, ×100)

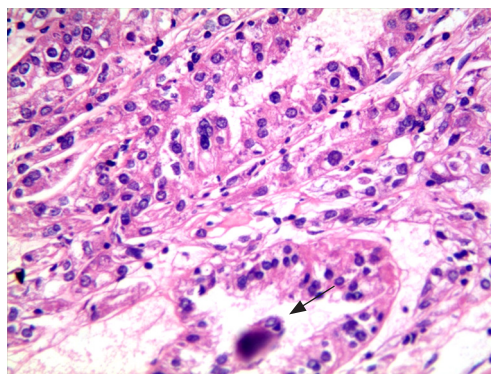


图4 瘤细胞胞质丰富、淡染至透亮, 间质可见砂粒体样钙化(箭头)(HE, ×400)

Figure 4 Tumor cells are rich in light to bright cytoplasm, psammoma body can be seen in stroma (arrow) (HE, ×400)

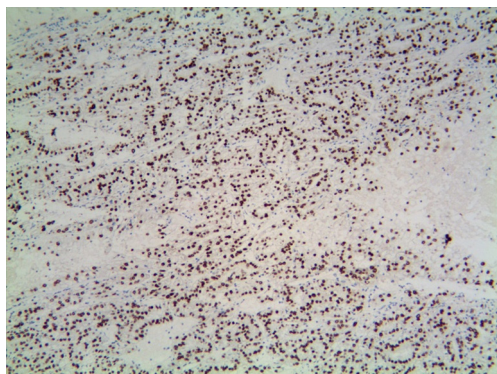


图5 肿瘤细胞TFE3强阳性(EnVision, ×100)

Figure 5 Tumor cells are strong positive for TFE3 (EnVision, ×100)

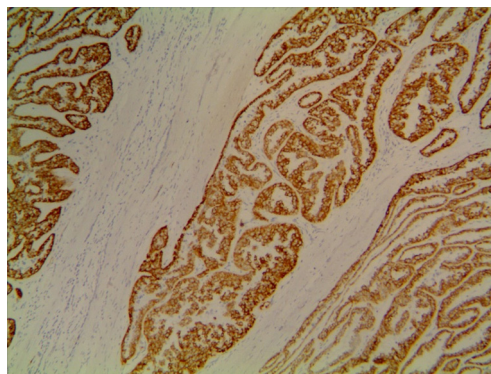


图7 肿瘤细胞Melan-A强阳性(EnVision, ×100)

Figure 7 Tumor cells are strong positive for Melan-A (EnVision, ×100)

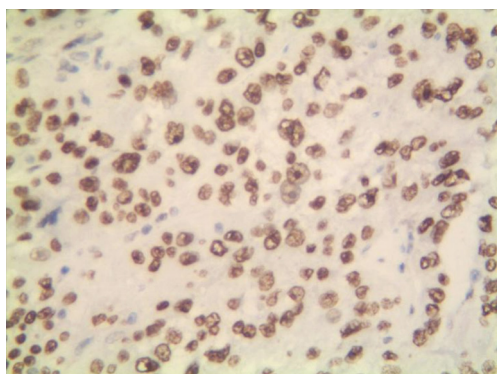


图6 肿瘤细胞TFE3强阳性(EnVision, ×400)

Figure 6 Tumor cells are strong positive for TFE3 (EnVision, ×400)

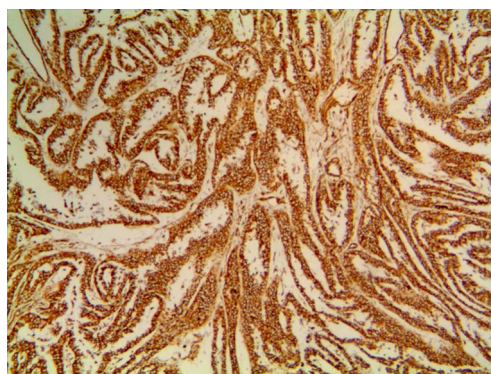


图8 肿瘤细胞CK强阳性(EnVision, ×100)

Figure 8 Tumor cells are strong positive for CK (EnVision, ×100)

表2 10例Xp11.2 RCC免疫表型

Table 2 Immunophenotype of 10 cases of Xp11.2 RCC

病例	TFE3	Melan-A	p504S	CK	CD10	Vimentin	EMA	RCC	PAX8	CK7	CD117
1	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
2	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
5	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
6	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-
7	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
8	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-
9	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-

3 讨论

Xp11.2 RCC通常由Xp11.2染色体上的不同位点发生基因易位为特征, 导致TFE3和至少6个可能的伙伴基因之间的融合^[3]。其中已证实的5个融合基因分别为PRCC/TFE3, ASPL/TFE3, PSF/TFE3, CLTC/TFE3和NonO/TFE3。在这些融合基因中, ASPL-TFE3和PRC-C-TFE3是Xp11.2 RCC最常见的类型。最近, Wang等^[4]研究发现MED15-TFE3可能是Xp11.2 RCC一种新的融合基因亚型。

Xp11.2 RCC的临床表现无特异性, 类似于其他类型RCC, 主要表现为腰痛、腹部肿块及血尿。部分患者伴有尿路感染, 消瘦等症状, 少部分患者在体检时发现^[2,5]。儿童组没有明显性别差异, 成人女性各年龄组患者均高于男性。Hirobe等^[6]研究发现年轻女性占优势且右侧肾脏发病率相对较高。虽然儿童Xp11.2 RCC的发生率高于成人, 但成人Xp11.2 RCC发生率仍然可能超过儿童, 因为成人RCC总的发病率要显著高于儿童。同时, 随着年龄的增长, 突变的累积率高于儿童^[7]。本组10例患者的发病年龄(以45岁为界)各占一半, 与上述报道一致。而性别比和左、右肾脏发生率各占半, 与文献报道稍有差别, 可能总体例数有限, 尚需要积累更多的样本以得出更为客观的结果。Xp11.2 RCC影像学具有一定的特征性, CT常显示为起源于肾髓质的囊实性高密度肿块, MRI表现为信号多样伴有不同范围短T1和T2信号, 其增强程度低于皮质, 除其延迟相强度低于髓质外, 在各阶段均大于髓质^[8]。

肿瘤大体多为境界清楚的肿块, 肿瘤直径2.0~20.0 cm, 切面多呈黄白色或黄褐色, 质地软, 可见坏死、出血、钙化, 甚至骨化或囊性变。肿瘤细胞多为多角形, 界限清楚, 胞质丰富透明到嗜酸性。核呈现出从小的、均匀的深染细胞核到具有显著核仁的较大细胞核。肿瘤排列成乳头状、假乳头状、实性片状或腺管状, 通常为混合排列模式, 与透明细胞RCC和乳头状RCC具有相似的组织形态。肿瘤细胞间为纤细的纤维血管, 局部区域可见较宽的玻璃样变性胶原伴少量淋巴细胞浸润, 部分病例可见明确的砂砾体。相对少见的形态学改变包括细胞的多形性, 瘤巨细胞, 钉突样排列以及集合管癌或肉瘤样癌样形态。Argani等^[9]研究发现: 组织学特点可能和融合基因亚型有关, ASPL-TFE3型主要由透明或嗜酸性细胞构成乳头状结构伴较多间质内砂砾体和玻璃样变的结节。PRCC-TFE3型多呈实性巢状结构, 瘤细

胞胞质丰富透明, 核仁不明显, 砂砾体少见。PSF-TFE3型可见具有鞋钉样的多形性瘤细胞。

在免疫表型上, 由于TFE3易位导致该蛋白的过度表达并可通过免疫组织化学(IHC)进行特异性鉴定, Xp11.2 RCC的诊断主要依靠TFE3的免疫组织化学染色结果。肿瘤细胞核的TFE3强阳性表达, 结合肿瘤的形态学特征, 对该肿瘤的诊断有决定性作用。同时, 肿瘤细胞不同程度地表达CK, CD10, p504s, Melan-A, E-cadherin, Vimentin, Cathepsin K, HMB45和EMA, 通常不表达CK7和CD117。本组10例免疫组织化学结果与文献报道基本一致。

Xp11.2 RCC需与以下几种具有相似形态学特征的RCC相鉴别: 1)透明细胞RCC, 以薄壁血管网和透明细胞为特点, CAIX在75%~100%的肾透明细胞癌中表达, RCC标志物和CD10阳性; 2)乳头状RCC, 多少不等的小管和乳头状结构, 乳头有纤细的纤维血管轴心, 其中可有泡沫状巨噬细胞和胆固醇结晶。常伴钙化, 肿瘤细胞CK7阳性, p504S, TFE3阴性; 3)遗传性平滑肌瘤病和RCC综合征相关RCC, 瘤细胞排列成乳头状, 胞质丰富, 核仁显著, 大而红染, 周围可见一圈淡染空晕。通常不表达CK7, CK20和高分子CK, 延胡索酸水合酶(FH)表达缺失, S(2-琥珀酸)半胱氨酸[S(2succino)cysteine]过表达有助于确诊; 4)透明细胞乳头状RCC, 以广泛的真性乳头伴囊性结构为典型特点, 具有丰富的透明胞质, 小到中等大小, 立方形。核分级低, 核仁不明显, 核分裂象罕见。肿瘤细胞CK7和CA IX阳性, CD10, p504S和TFE3均阴性。

Xp11.2 RCC具有相对特异的miRNAs表达模式, 包括miR-148a-3p, miR-221-3p, miR-185-5p, miR-196b-5p和miR-642a-5p的表达上调, miR-133b和miR-658表达下调, 它们在DNA损伤修复、细胞周期进展、细胞凋亡和刺猬信号通路活化密切相关^[10]。TFE3融合蛋白都保留了TFE3的DNA结合功能域, 定位于细胞核, 能发挥异常转录因子的作用。Tsuda等^[11]研究表明: TFE3融合基因直接与Met启动子结合并强烈激活它, 引起Met自动磷酸化并激活肝细胞生长因子, 进一步促进与细胞增殖和分化有关的下游信号的活化, 包括PI3K以及mTOR途径, 其与Xp11.2 RCC的发生、发展密切相关。

对于Xp11.2 RCC, 包括区域性淋巴结阳性的患者, 手术是最佳的治疗选择, 保留肾单位手术是治疗肿瘤直径小于7 cm、边界清晰的年轻患者的

另一种治疗方法^[12]。由于此类肾癌DNA损伤修复机制较为完善,因此常规放疗和化疗效果比透明细胞RCC更差^[13]。最近研究^[14]表明:哺乳动物靶向雷帕霉素抑制剂可能对Xp11.2 RCC是有效的。对于成人转移Xp11.2 RCC尚无统一的治疗标准。血管内皮生长因子靶向治疗是转移性透明细胞癌的一线处理标准,但对Xp11.2 RCC的治疗产生了不同的疗效^[15]。因肿瘤具有很强的异质性,不同融合基因亚型可能具有不同的生存预后,推测其不同的TFE3融合基因亚型在肿瘤的演化及进展过程中可能扮演不同的角色,这需要进一步探究其分子机制以寻找最佳药物作用靶点。

研究^[16]表明:Xp11.2 RCC在成人患者中具有更高的侵袭性和更快速的病程。Xp11.2 RCC的转移可能发生于1/3的患者,年龄较大的男性患者居多。远处转移的部位主要包括肝、肺、骨和脑,也有罕见转移至胎盘的个案报道^[17]。与其他类型RCC相似,晚期TNM分期和下腔静脉瘤栓形成是预测Xp11.2 RCC预后不良的最重要因素^[7]。在本组10例患者中,例2失访,9例得到随访,例9已死亡,例7发生肺转移,其余7例尚未见明显异常。相比较而言,年龄较大和肿瘤体积较大的病例预后更差,这与上述文献报道相一致,由于总体例数较少且随访时间有限,其真实的生物学行为尚需积累更多的病例加以研究。

参考文献

1. 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.
2. Kmetec A, Jeruc J. Xp11.2 translocation renal carcinoma in young adults; recently classified distinct subtype[J]. *Radiol Oncol*, 2014, 48(2): 197-202.
3. 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.
4. Wang XT, Xia QY, Ye SB, et al. RNA sequencing of Xp11 translocation-associated cancers reveals novel gene fusions and distinctive clinicopathologic correlations[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(9): 1346-1360.
5. Zou H, Kang X, Pang LJ, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: a clinicopathological and comparative genomic hybridization study[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 7(1): 236-245.
6. Hirobe M, Masumori N, Tanaka T, et al. Clinicopathological characteristics of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in adolescents and adults: diagnosis using immunostaining of transcription factor E3 and fluorescence in situ hybridization analysis[J]. *Int J Urol*, 2015, 23(2): 140-145.
7. Cheng X, Gan W, Zhang G, et al. Clinical characteristics of Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *BMC Urol*, 2016, 16(1): 40.
8. Chen X, Zhu Q, Li B, et al. Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: imaging findings in 21 patients[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(2): 543-552.
9. Argani P, Aulmann S, Illei PB, et al. A distinctive subset of PECOMAs harbors TFE3 gene fusions[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(10): 1395-1406.
10. Marchionni L, Hayashi M, Guida E. MicroRNA expression profiling of Xp11 renal cell carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 18-29.
11. Tsuda M, Davis IJ, Argani P, et al. TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 919-929.
12. Liu C, Zhang W, Song H. Nephron-sparing surgery in the treatment of pediatric renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(9): 1492-1495.
13. Armah HB, Parwani AV. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(1): 124-129.
14. Kakoki K, Miyata Y, Mochizuki Y, et al. Long-term treatment with sequential molecular targeted therapy for Xp11.2 translocation renal cell carcinoma: a case report and review of the literature[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(3): e503-e506.
15. Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(22): 5219-5225.
16. Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP, et al. Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age, and stage[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(6): 875-886.
17. Bovio IM, Allan RW, Oliari BR, et al. Xp11.2 translocation renal carcinoma with placental metastasis: a case report[J]. *Int J Surg Pathol*, 2011, 19(1): 80-83.

本文引用: 简武, 甘怀勇, 承泽农, 蔡兆根. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.007

Cite this article as: JIAN Wu, GAN Huaiyong, CHENG Zenong, CAI Zhaogen. Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion associated renal cell carcinoma: A clinicopathological features of 10 cases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 503-508. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.007