

罕见嗜酸性肾细胞肿瘤的研究进展

王 鹏, 李巧新*

新疆医科大学第一附属医院病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘 要

常见的嗜酸性细胞浆可以出现在不同的肾肿瘤亚型之中, 精确的诊断、熟悉掌握嗜酸性肾肿瘤亚型至关重要, 然而日常工作中对遇到的嗜酸性肾肿瘤认识尚存争议。本文就不同的嗜酸性肾肿瘤亚型的临床病理学及分子病理学等方面的研究进展作一综述, 以期对临床病理工作起帮助。

关键词

肾肿瘤, 嗜酸性胞浆, 免疫组织化学, 染色体, 靶向治疗

Advances in Studying Rare Eosinophilic Renal Cell Tumors

Peng Wang, Qiaoxin Li*

Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Common eosinophilic cytoplasm can appear in different renal tumor subtypes, and it is crucial to accurately diagnose and be familiar with eosinophilic renal tumor subtypes. However, the understanding of eosinophilic renal tumors encountered in daily work is still controversial. This paper summarizes the progress of the clinical pathology and molecular pathology of different eosinophilic renal tumor subtypes, in order to help the clinical pathology.

Keywords

Renal Tumor, Eosinophilic Cytoplasm, Immunohistochemistry, Chromosomal, Targeted Therapy

*通讯作者。



1. 引言

随着全球化和经济增长, 世界各国癌症的发病率逐渐增加, 2022 年, 美国预计将出现 1,918,030 例新癌症病例和 609,360 例癌症死亡[1], 至 2040 年, 全球癌症新增病人估计达到 2840 万例, 比 2020 年增加近 50% [2], 我国作为人口大国, 了解癌症的发生及流行趋势迫在眉睫。

常见的泌尿系统第二大肿瘤——肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC), 2020 年全球估计新增 431,288 例患者, 占全球新增癌症人数的 2.2%, 死亡人数约 179,368 例, 占全球癌症死亡人数的 1.8%, 其中男性明显多于女性[2]。在中国国家癌症中心发布的 2016 年中国癌症发病率和死亡率的数据中, 报告了 2016 年中国肾细胞癌新增 75,800 例, 死亡 26,900 例, 男性的发病率和死亡率均高于女性, 这与全球的统计数据较符合[3]。

由于肾肿瘤具有明显的异质性和多样化, 且不同类型的肾肿瘤临床预后和治疗方案差异大, 例如高级别的透明细胞肾细胞癌复发及转移率高, 单纯手术切除效果并不理想, 术后十年生存率约 15%, 需辅以免疫治疗或靶向治疗等, 而预后极好的嗜酸细胞瘤仅需手术切除即可, 虽然 2.2%~5.4%的病例可发生肾静脉血管侵犯及 11.3%的病例可见包膜或肾周脂肪组织的侵犯, 但后续的随访发现这些变化对患者预后并无明显影响[4]。随着现代分子生物学技术运用于肾脏肿瘤的研究, 越来越多的证据显示许多以嗜酸性胞浆为表现形态的肾细胞癌, 却具有不同的临床病理特征预后及治疗策略。故正确区分嗜酸性肾肿瘤亚型这一问题, 迫切需要临床病理工作者解决。

2. 伴有极向反转的乳头状肾肿瘤

临床中常见的乳头状肾细胞癌(Papillary renal cell carcinoma, PRCC), 2016 年 WHO 新增的亚型 - 嗜酸细胞性乳头状肾细胞癌[4], 又被称为伴有极向反转的乳头状肾肿瘤(Papillary renal neoplasm with reverse polarity, PRNRP), 显微镜下可见乳头表面被覆胞质丰富的单层嗜酸瘤细胞, 轴心见大量泡沫状组织细胞, 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)可高表达 α -甲基乙酰辅酶 a 外消旋酶(AMACR/p504s)、CD10, 而 CD117 阴性和 GATA3 阳性也有提示 PRNRP 诊断的作用[5], 细胞核在胞质顶部为其病理特征性的形态学表现[6]。Kvetoslava 等人分析了 10 例与肾嗜酸细胞瘤细胞核相似的 PRCC, 认为这种 PRCC, 有可能是二者重叠, 但与 PRNRP 预后明显不同, 故在病理工作者需谨慎区别这种 PRCC 和 PRNRP [7]。Sung 等人将包含 PRNRP 和传统 PRCC 的 79 例标本进行比较后, 发现 KRAS 突变只发生在 PRNRP 中, 这有可能是一个特征性的发现[8], 故推测常用于肺等肿瘤中的 KRAS 靶向治疗药物有可能对 PRNRP 起作用[9]。Khaleel 等人分析了 18 例独特的 PRCC 患者, 认为 IHC 中的 GATA3、L1CAM 特征性的阳性表达有利于诊断 PRNRP, 且所有 PRNRP 中 7 号、17 号、Y 染色体均存在 3p 的缺失[10]。虽然 IHC 表现不同, 但 7 号、17 号染色体增加, Y 染色体缺失常在 PRNRP 内发生得到有限的数据支持, 与 Kiril 等人观点较一致性[11]。PRNRP 目前被认为是预后良好且无进展的肿瘤, 因其报道的数量有限, 对其有恶性表现的预后研究目前仍需大量的数据支持。

3. 杂合性嗜酸性/嫌色细胞肿瘤

随着分子生物学检测技术的进步, 病理医生发现了肾脏杂合性嗜酸性/嫌色细胞肿瘤(Hybrid onco-cytic/chromophobe tumor, HOCT), 它被认为是一种由具有嫌色性肾细胞癌(CHRCC)和肾嗜酸细胞瘤(RO)

形态学特征和 IHC 特征重叠的肿瘤[12]。其肿瘤常见多灶性,与 CHRCc、RO 常见的基因突变 TP53、PTEN、ERCC2 相比,HOCT 并没有表现出这些基因改变,而是主要显示染色体 1 和 X/Y 拷贝数的改变,这使 HOCT 被认为是一种基因组特征介于 RO 和 ChRCC 之间的肾肿瘤实体[13]。就临床特征而言,其在嗜酸细胞增生症、Birt-Hogg-Dubé 综合征的患者中多见,当非遗传性嗜酸细胞增多症和 B 细胞淋巴瘤同时发生时,也可引起 HOCT,这可能和 AKT3 基因突变、FOS1 基因扩增有关[14]。总的来说,HOCT 生物学行为是非常惰性的肾肿瘤,手术切除术后,密切随访仍为必要手段。

4. 低级别嗜酸细胞性肾肿瘤

作为另一类罕见的 RO 和 CHRCc 部分重叠的肾肿瘤 - 低级别嗜酸细胞性肾肿瘤(Low-grade oncocytic tumour of kidney, LOT),是一种新兴的肾肿瘤[15],形态学可见呈实体和巢状生长的嗜酸性细胞,存在轮廓清晰的水肿间质区域,可见核周晕,最具特征性的 IHC 表现 CD117 (-),CK7 (+),这为 LOT 不同于 RO 和 CHRCc 提供了有力的证据[16]。在 Oleksandr 等人对 574 例嗜酸性肾肿瘤回顾性分析中发现,LOT 发生率仅为 4.18%,且表现为惰性的生物学行为。常见小的单灶性肿瘤,多灶性肿瘤仅在结节性硬化征和终末期肾衰竭中可见,形态学特征与 RO 重叠更明显,但常见于 RO 中 CCND1 基因重排现象在 LOT 病例中均未检测到,临床病理医生定义并识别 LOT 的意义在于不要把它误诊为 CHRCc [17]。

5. TFE3 基因重排肾细胞癌

21 世纪正式纳入 WHO 的 RCC 分类的小眼相关转录因子家族易位性肾细胞癌(MiT family translocation renal cell carcinomas, MiTF-RCC),常见的 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌(TFE3/Xp11-RCC)是指 X 染色体上的 TFE3 基因易位到其它染色体上,与 TFE3 易位常见的基因有 PRCC、ASPCr1、SFPQ 和 NONO [18] [19]。第五版 WHO 重新定义其为 TFE3 基因重排 RCC。不同的易位融合基因常导致不同的镜下形态,当临床病理工作中遇到以乳头状形态为主的 RCC,但伴有沙砾体、核下空泡、上皮样细胞、透明细胞样、广泛的囊性结构等形态学改变时,需把 TFE3 基因重排 RCC 放在首要考虑的 RCC。Bo Yang 等人对 1818 例 RCC 找出了 27 例 TFE3 强阳性表达的 RCC,发现 TFE3 强阳性对 TFE3 基因重排 RCC 诊断并不是绝对正确的,也可能发生在极少数(0.4%)的 CCRCC 中。此时 CA-IX 是鉴别 TFE3 强阳性的 CCRCC 和 TFE3 基因重排肾细胞癌的良好标志物,并且仅在 TFE3 基因重排 RCC 中发现了从苍白到嗜酸性的絮状细胞质和沙粒状钙化[20]。Jianming 等人在研究 KAT6A 基因与 TFE3 基因融合时,显微镜下也发现了肿瘤除表现 TFE3 基因重排 RCC 典型的形态学特征外,也有嗜酸性胞浆和丰富的沙粒小体特征[21]。TFE3 基因重排 RCC 占儿童 RCC 的 20%~40%,占成人 RCC 的 15%,其临床生物学行为目前尚不完全清楚,已知远处转移及年龄较大均为 TFE3 基因重排 RCC 独立致死因素,大多数文献报道,参与 TFE3 融合的基因伴侣中,ASPCr1-TFE3 比 PRCC-TFE3 更易出现淋巴结转移,预后较差,但学者对融合伴侣是否具有预后意义仍存在争论[4]。除手术切除肿瘤外,目前对远处转移者,血管内皮生长因子受体或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白靶向治疗可能有效[22]。因此根据基因型,精确诊断此类肿瘤应为临床病理医生的工作重点和研究方向。

6. TFEB 基因改变的肾细胞癌

比 TFE3 基因重排 RCC 发病率更低的 t(6; 11)(p21; q12)易位/TFEB 基因融合相关性肾癌是由 6、11 号染色体易位改变,致使位于 6p21 的转录因子 TFEB 形成融合基因。WHO 第五版重新定义其为 TFEB 基因改变的 RCC。MALAT1-TFEB 基因易位模式是目前 WHO 列出的易位形式,其典型特征为呈透明的大细胞排列在腺泡周边,小细胞成簇排列于腺泡中央,并围绕圆形红染的基底膜样物质形成假菊形团样结构,肿瘤周边常见内陷的肾小管[4]。因其容易模仿其它肿瘤的影像学、IHC 等特点,工作中应

用荧光原位杂交技术(Fuorescence in Situ Hybridization, FISH)等分子手段进行精确检测尤为重要。而 Shuko 等人探索了一站式融合基因面板对所有 MiTF-RCC 进行分子诊断的技术, 认为其可以有效的识别 TFE3 和 TFEB 基因重排扩增[23]。目前只有少数病例报道为 TFEB 基因基因改变的 RCC, 其总体而言具有惰性的生物学行为, 但当出现转移时, 仍有死亡的危险, 故发现潜在治疗靶点仍为工作中的重点。He 等人通过免疫组化、免疫印迹法和双免疫荧光法等方法检测到 TFEB 的过表达通过上调其启动子活性来促进 BCL-2 的表达, 并最终导致 TFEB 基因基因改变的 RCC 的发展, 认为 BCL-2 抑制剂有可能作为 TFEB 基因基因改变的 RCC 的潜在治疗靶点[24]。

7. 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌

作为罕见但预后差的肿瘤, 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌(Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, FH-RCC)和琥珀酸脱氢酶缺乏肾细胞癌(Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma, SDH-RCC)是三羧酸循环中相对应酶的缺陷, 而引起的肾肿瘤。当 FH 基因胚系突变时, 常引起以年轻患者多见的遗传性平滑肌瘤并肾细胞癌综合征, 除此之外, FH 基因改变时还可以引起恶性副神经节瘤、膀胱癌、乳腺癌等一系列的恶性肿瘤。FH-RCC 经典的形态学特征多见乳头状结构, 细胞内衬有大量嗜酸性胞浆和病毒包涵样核仁。在临床检测到尿液中含大量延胡索酸, IHC 显示 FH (-)和 2-琥珀酸半胱氨酸(2-SC) (+), 且分子检测到 FH 基因突变时, 临床病理医生对诊断 FH-RCC 则更有把握[4] [25]。因发病罕见, 目前对其致病机制尚不是很清楚, 有学者对 25 例具有 FH 基因胚系突变的 RCC 标本进行评估, 发现 FH 基因突变后, 可使能量活动向有氧糖酵解的转变, 进而促进肿瘤生长, 这为我们了解 FH-RCC 的代谢提供了重要思路[26]。对 FH-RCC 而言, 即使很小的肿瘤也具有侵袭和转移性, 且预后差, 而实际工作中, 显微镜下首先考虑具有形态学异质性的 FH-RCC 对临床病理医生而言, 仍具有挑战性。Hubert 等人对 32 例 FH-RCC 进行一系列的研究, 发现其形态学通常为混合生长模式(90%至少有两种模式), 明显的筛状结构和低级别嗜酸细胞可为其特征, 这需与获得性囊性疾病相关肾细胞癌、LOT、集合管癌和尿路上皮癌等进行 FH、PAX8、CK7、p63、GATA3 和 SDHB 染色鉴别, 这对患者的治疗、监测和遗传咨询具有重要意义[27]。因 FH-RCC 缺乏全身治疗的证据, 且单纯的手术切除并不能得到预期的结果, 故相应的分子靶向治疗研究成为了趋势。最近的研究治疗发现, mTOR/VEGF 联合靶向治疗似乎比常用的单靶向药可获得更好的中位总生存期和无进展生存期。且在 32 例 FH-RCC 患者中, 发现 31 例患者显示最频繁的是 NF2 基因同步突变, 这有可能是一个潜在靶向药物治疗点[28]。

8. 琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌

SDH-RCC 几乎总是发生在 SDH 胚系突变的患者中, 且 SDHB 染色缺失和 SDH 基因突变是确诊 SDH-RCC 常用的方法。但有学者发现了一例 SDHB 染色缺失患者, 其 SDH 基因未检测到突变/缺失, 但发现了癌细胞中果糖-1、6-二磷酸酶(FBP1)几乎完全丢失, 丙酮酸激酶 M2 (PKM2)蛋白弥漫性过表达, SWI/SNF 染色质重塑复合体畸变, 故认为 SDH-RCC 发生并不意味着 SDH 基因突变[29]。在临床工作中, 罕见的 SDH-RCC 最常见基因改变是 SDHB 基因突变, 相对而言 SDHA、SDHC、SDHD 基因突变很少见。而 Beattie 等人发现了一例出现共济失调、智力残疾和/或发育迟缓的儿童, 通过分子生物学检测技术, 最终诊断为这是 SDHA 基因突变引起的相关疾病, 所以工作中遇到该临床表现时, 把 SDH-RCC 放在诊断中是非常有必要的[30]。SDH 基因突变不仅可以导致 RCC, 还可引起家族性嗜铬细胞瘤-副神经节瘤(PGL)综合征, SDH-RCC 典型的形态学特征表现为嗜酸性或絮凝的细胞质, 并存在细胞质空泡或内含物, 进一步的电镜检查可发现线粒体增大, 这需要和肾嗜酸性空泡性肿瘤进行区分[31]。故在 1009 例肾细胞肿瘤病例的筛查中, Kiril 等人发现 SDHA/SDHB 联合 FH/S-2-琥珀酸半胱氨酸(2SC)染色可评估 SDH-RCC

的在医疗机构中的发生率,这对临床管理和患者预后具有重要意义[32]。就预后而言,低核级的 SDH-RCC 单纯的手术切除往往预后较好,这与 FH-RCC 有明显差别。而具有高级别细胞核、肉瘤样改变或凝固性坏死的 SDH-RCC 则提示预后差,常常发生转移。针对这些情况,手术切除联合分子靶向治疗(如 VEGF 途径抑制剂或酪氨酸激酶抑制剂)则为必要手段[31]。同时对患者及家属是否有 SDH 缺陷相关的其他肿瘤监测也是必要的。

9. 其他肾肿瘤

9.1. ALK 基因重排肾细胞癌(ALK Gene-Rearranged Renal Cell Carcinoma, ALK-RCC)

间变性淋巴瘤激酶(ALK)作为一种受体酪氨酸激酶,最早作为间变性大细胞淋巴瘤中核磷素的融合基因被发现。从那时起,各种由易位介导的 ALK 融合基因开始在多种恶性肿瘤中被发现,包括炎性肌纤维母细胞瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌和肾细胞癌等[33]。虽然 ALK-RCC 在 WHO 第四版已被纳入为“新兴/临时”实体,但因其表现出形态特征的多样性,目前报道病例只有几十例。临床以具有镰状细胞特征的儿童或青少年和成人多见,而形态学特征又以儿童和成人为界限进行区别。小儿形态学特征与成人肾髓质癌和集合管癌相似,而这种表现多以 VCL-ALK 和 TPM3-ALK 基因融合为代表引起。相对而言在成人 ALK-RCC 中,胞浆为嗜酸性,形态却呈多样,但广泛的黏液背景和胞浆内粘蛋白,可能是诊断的有用线索。实际工作中常用 IHC 弥漫性 ALK 阳性表达和 FISH 中检测到 ALK 分裂信号进行明确诊断,有时也可见 TFE3 阳性但缺乏 TFE3 重排的 ALK-RCC,除了儿童常见的 VCL、TPM3 与 ALK 进行基因重排外,还常见 EML4、STRN、HOOK1 伴侣基因与 ALK 进行基因重排[34]。Naoto 等人在一项多机构研究中,发现了 12 例患者有新的伴侣基因 CLIP1、KIF5B 和 KIAA1217 和 ALK 进行基因重排[35]。

该肿瘤的临床特征不明显,尚无发现其发病年龄及性别差异,组织学形态表现不一,有文献报道的 10 例病例中,2 例患者发现淋巴结转移,8 例患者均为 I 期,其中 2 例 I 期患者死亡,剩余 8 例患者均为无瘤生存,未见复发或转移。该学者认为 ALK-RCC 预后比低级别透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌较差,比高级别的透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌较好[4]。相对于单纯的手术切除,手术切除合并靶向治疗目前来看是提高 ALK-RCC 患者生存时间的有效手段,如 ALK 抑制剂阿利替尼可使发生转移性肾细胞癌并 ALK 重排的患者肿瘤大小缩小,且提高了手术切除肿瘤的机会[33]。目前来看,找到 ALK-RCC 特征性的形态及相对应的融合基因之间的联系仍是临床病理医生的面临的工作挑战,而密切随访患者的预后和挖掘可能受益的靶向治疗也是努力方向。

9.2. 嗜酸性实性和囊性肾细胞癌(Eosinophilic Solid Cystic Renal Cell Carcinoma, ESC-RCC)

ESC-RCC 被认为是一种新兴的肾脏实体,目前确诊报道的病例数目少,可能是以前被归类为“未分化的嗜酸细胞肾肿瘤”所致。ESC-RCC 大多数是散发和孤立性的,女性多见,在结节性硬化症(TSC)患者中发病率低于 10%。其虽然可见转移性病例,但总体表现出惰性行为[34]。典型的形态学为实性和囊性生长瘤区中见大量嗜酸性颗粒细胞,且胞浆内空泡也较多见,IHC 通常以大部分 CK20 (+)和 CK7 (-)为重要诊断线索,但 CK20 (-)和 CK7 (+)的病例仍不能完全排除 ESC-RCC。通过下一代测序技术研究发现 ESC-RCC 与结节性硬化症基因 1 (TSC1)或结节性硬化症基因 2 (TSC2)的体细胞突变有明显相关性,这与 mTOR 靶向治疗对转移性 ESC-RCC 有一定效果的现象相符合[36]。进一步的分析可以发现其染色体中 9、11、16、X 有基因组改变,再结合 ESC-RCC 的形态学和 IHC 特征,可以推测 ESC-RCC 是一个相对独特的形态分子实体。就现阶段而言,对 ESC-RCC 尚需累积更多的病例进行分析,这对患者的治疗及预后评估都具有重要意义。

9.3. 嗜酸性空泡性肿瘤(Eosinophilic Vacuolated Tumor, EVT)

EVT 最初被描述为“高级别嗜酸细胞性肾肿瘤”或“散发性嗜酸性细胞质肾细胞癌”，因发病具有孤立的散发性的特征，偶然发现，目前为止，EVT 病例均无复发及转移的证据，大多数表现为惰性生物学行为。其典型的形态学特点表现为大量嗜酸性胞浆和明显的细胞丛内空泡，周边常见大血管，IHC 以 CD117 (+), CK7 (-), CK (+), CD10 (+) 为主要表现形式[37]。在分子水平，可发现 EVT 涉及到 TSC/MTOR 突变，Payal 等人发现因 mTORC1 通路改变导致 EVT 时，作为一种核糖体蛋白的 S6，当其磷酸化时，可在肿瘤细胞中呈强弥漫性表达[38]，虽然为诊断 EVT 提供了新方法，但其敏感性和特异性还没有得到大量的临床数据支持。而 Mihaela 等人 19 个 EVT 病例的下一代基因测序中发现了 MTOR、TSC2 和 TSC1 基因的互斥突变，所有患者均未有典型的与 TSC 相关的临床特征或其他表现，且在随访期间没有疾病恶化的证据[39]。这不仅表明肿瘤的散发性，还进一步支持了 EVT 可能是一种惰性肿瘤类型的观点。相对而言，在 EVT 中发现的 1 号染色体的缺失，以及同时发生的 TSC/MTOR 突变此现象是否为其特征性的改变，则需要大量的研究来证明其可靠性[37]。

总之，随着 FISH、下一代测序等检测技术的发展，从 PRNRP 到 EVT 等越来越多的嗜酸性肾肿瘤被逐渐发现，使得嗜酸性肾肿瘤亚型被了解的越来越清晰，这可为患者的预后及精准的个体化治疗提供可靠证据。而嗜酸性肾肿瘤不同亚型的形态学特征和独特的 IHC 表现也可作为常规诊断手段。对嗜酸性肾肿瘤而言，临床表现、影像学检查、实验室检查、常规病理诊断、IHC 染色、分子检测等手段多重结合，仍是临床病理医生的未来努力方向和工作重点。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., et al. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020, GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Zheng, R.S., Zhang, S.W., Zeng, H.M., Wang, S.M., et al. (2016) Cancer Incidence and Mortality in China. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [4] 周晓军, 余英豪, 等. 肾脏肿瘤[J]. 临床病理诊断与鉴别诊断-泌尿及男性生殖系统疾病, 2020, 8(1): 112-163.
- [5] Williamson, S.R., Gill, A.J., Argani, P., et al. (2020) Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: III: Molecular Pathology of Kidney Cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*, **44**, E47-E65. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001476>
- [6] 宋雪雪, 许周毅, 丁晓琴, 等. 伴有极向反转的乳头状肾肿瘤一例[J]. 中华病理学杂志, 2020(4): 358-360.
- [7] Michalova, K., Steiner, P., Alaghebandan, R., et al. (2018) Papillary Renal Cell Carcinoma with Cytologic and Molecular Genetic Features Overlapping with Renal Oncocytoma: Analysis of 10 Cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, **35**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.01.010>
- [8] Kim, S.S., Cho, Y.M., Kim, G.H., et al. (2020) Recurrent KRAS Mutations Identified in Papillary Renal Neoplasm with Reverse Polarity—A Comparative Study with Papillary Renal Cell Carcinoma. *Modern Pathology*, **33**, 690-699. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0420-8>
- [9] He, H., Xu, C., Cheng, Z., et al. (2019) Drug Combinatorial Therapies for the Treatment of KRAS Mutated Lung Cancers. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **19**, 2128-2142. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190902150555>
- [10] Al-Obaidy, K.I., Eble, J.N., Cheng, L., et al. (2019) Papillary Renal Neoplasm with Reverse Polarity: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Study. *The American Journal of Surgical Pathology*, **43**, 1099-1111. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001288>
- [11] Trpkov, K., Hes, O., Williamson, S.R., et al. (2021) New Developments in Existing WHO Entities and Evolving Molecular Concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) Update on Renal Neoplasia. *Modern Pathology*, **34**, 1392-1424. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00779-w>

- [12] 王彦, 种道臣, 信方杰, 等. 肾脏杂合性嗜酸细胞/嫌色细胞肿瘤的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(2): 97-102.
- [13] Ruiz-Cordero, R., Rao, P., Li, L.R., *et al.* (2019) Hybrid Oncocytic/Chromophobe Renal Tumors Are Molecularly Distinct from Oncocytoma and Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Modern Pathology*, **32**, 1698-1707. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0304-y>
- [14] Idoate, M.A., Trigo, I., Saenz De Zaitigui, J., *et al.* (2021) Morphological and Molecular Study of Hybrid Oncocytic/Chromophobe Tumor of the Kidney Associated with Sporadic Renal Oncocytosis and Chronic B-Cell Lymphocytic Leukemia: The Possible Contribution of Lymphoma to Renal Oncocytosis. *Pathobiology*, **88**, 313-322. <https://doi.org/10.1159/000515215>
- [15] Trpkov, K. and Hes, O. (2019) New and Emerging Renal Entities: A Perspective Post WHO 2016 Classification. *Histopathology*, **74**, 31-59. <https://doi.org/10.1111/his.13727>
- [16] Trpkov, K., Williamson, S.R., Gao, Y., *et al.* (2019) Low-Grade Oncocytic Tumour of Kidney (CD117-Negative, Cytokeratin 7-Positive): A Distinct Entity? *Histopathology*, **75**, 174-184. <https://doi.org/10.1111/his.13865>
- [17] Kravtsov, O., Gupta, S., Cheville, J.C., *et al.* (2021) Low-Grade Oncocytic Tumor of Kidney (CK7-Positive, CD117-Negative): Incidence in a Single Institutional Experience with Clinicopathological and Molecular Characteristics. *Human Pathology*, **114**, 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.04.013>
- [18] Webster, B.R., Rompre-Brodeur, A., Daneshvar, M., *et al.* (2021) Kidney Cancer: From Genes to Therapy. *Current Problems in Cancer*, **45**, Article ID: 100773. <https://doi.org/10.1016/j.currproblecancer.2021.100773>
- [19] Linehan, W.M., Schmidt, L.S., Crooks, D.R., *et al.* (2019) The Metabolic Basis of Kidney Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 1006-1021. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1354>
- [20] Yang, B., Duan, H.Q., Cao, W.F., *et al.* (2019) Xp11 Translocation Renal Cell Carcinoma and Clear Cell Renal Cell Carcinoma with TFE3 Strong Positive Immunostaining: Morphology, Immunohistochemistry, and FISH Analysis. *Modern Pathology*, **32**, 1521-1535. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0283-z>
- [21] Pei, J.M., Cooper, H., Flieder, D.B., *et al.* (2019) NEAT1-TFE3 and KAT6A-TFE3 Renal Cell Carcinomas, New Members of MiT Family Translocation Renal Cell Carcinoma. *Modern Pathology*, **32**, 710-716. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0191-7>
- [22] Caliò, A., Brunelli, M., Segala, D., *et al.* (2020) Comprehensive Analysis of 34 MiT Family Translocation Renal Cell Carcinomas and Review of the Literature: Investigating Prognostic Markers and Therapy Targets. *Pathology*, **52**, 297-309. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.11.006>
- [23] Harada, S., Caliò, A., Janowski, K.M., *et al.* (2021) Diagnostic Utility of One-Stop Fusion Gene Panel to Detect TFE3/TFEB Gene Rearrangement and Amplification in Renal Cell Carcinomas. *Modern Pathology*, **34**, 2055-2063. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00858-y>
- [24] Zhan, H.-Q., Qin, R., Li, Y.-L., *et al.* (2021) TFEB Promotes BCL-2 Expression by Upregulating Its Promoter Activity in the T(6;11) Translocation Renal Cell Carcinomas. *American Journal of Translational Research*, **13**, 8804-8818.
- [25] Zyla, R.E. and Hodgson, A. (2021) Gene of the Month: FH. *Journal of Clinical Pathology*, **74**, 615-619. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207830>
- [26] Crooks, D.R., Maio, N., Lang, M., *et al.* (2021) Mitochondrial DNA Alterations Underlie an Irreversible Shift to Aerobic Glycolysis in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cancer. *Science Signaling*, **14**, eabc4436. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abc4436>
- [27] Lau, H.D., Chan, E., Fan, A.C., *et al.* (2020) A Clinicopathologic and Molecular Analysis of Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma in 32 Patients. *The American Journal of Surgical Pathology*, **44**, 98-110. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001372>
- [28] Gleeson, J.P., Nikolovski, I., Dinatale, R., *et al.* (2021) Comprehensive Molecular Characterization and Response to Therapy in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2910-2919. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4367>
- [29] Szymanski, M., Rusetska, N., Jancewicz, I., *et al.* (2021) Succinate Dehydrogenase-Deficient Renal Cancer Featuring Fructose-1, 6-Biphosphatase Loss, Pyruvate Kinase M2 Overexpression, and SWI/SNF Chromatin Remodeling Complex Aberrations: A Rare Case Report. *Oncologist*, **26**, E1652-E1655. <https://doi.org/10.1002/onco.13825>
- [30] Sturrock, B.R.H., Macnamara, E.F., McGuire, P., *et al.* (2021) Progressive Cerebellar Atrophy in a Patient with Complex II and III Deficiency and a Novel Deleterious Variant in SDHA: A Counseling Conundrum. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **9**, E1692. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1692>
- [31] Tsai, T.-H. and Lee, W.-Y. (2019) Succinate Dehydrogenase-Deficient Renal Cell Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **143**, 643-647. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0024-RS>
- [32] Trpkov, K. and Siadat, F. (2019) Immunohistochemical Screening for the Diagnosis of Succinate Dehydrogenase-De-

- ficient Renal Cell Carcinoma and Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma. *Annals of Translational Medicine*, **7**, S324. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.143>
- [33] Varchetta, V., Campanella, C., Rossi, M., *et al.* (2021) Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion in Clear Cell Renal Carcinoma (ALK-TRCC): A Precision Oncology Medicine Case Report. *Recenti Progressi in Medicina*, **112**, 14e-15e.
- [34] Siadat, F. and Trpkov, K. (2020) ESC, ALK, HOT and LOT: Three Letter Acronyms of Emerging Renal Entities Knocking on the Door of the WHO Classification. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 168. <https://doi.org/10.3390/cancers12010168>
- [35] Kuroda, N., Trpkov, K., Gao, Y., *et al.* (2020) ALK Rearranged Renal Cell Carcinoma (ALK-RCC): A Multi-Institutional Study of Twelve Cases with Identification of Novel Partner Genes CLIP1, KIF5B and KIAA1217. *Modern Pathology*, **33**, 2564-2579. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0578-0>
- [36] 周露婷, 杨晓群, 许建昆, 等. 嗜酸性实性囊性肾细胞癌 7 例临床及分子病理特征分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(12): 1407-1411.
- [37] Hes, O. and Trpkov, K. (2022) Do We Need an Updated Classification of Oncocytic Renal Tumors? Emergence of Low-Grade Oncocytic Tumor (LOT) and Eosinophilic Vacuolated Tumor (EVT) as Novel Renal Entities. *Modern Pathology*, **35**, 1140-1150. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01057-z>
- [38] Kapur, P., Gao, M., Zhong, H., *et al.* (2021) Eosinophilic Vacuolated Tumor of the Kidney: A Review of Evolving Concepts in This Novel Subtype with Additional Insights from a Case with MTOR Mutation and Concomitant Chromosome 1 Loss. *Advances in Anatomic Pathology*, **28**, 251-257. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000299>
- [39] Farcaş, M., Gatalica, Z., Trpkov, K., *et al.* (2022) Eosinophilic Vacuolated Tumor (EVT) of Kidney Demonstrates Sporadic TSC/MTOR Mutations: Next-Generation Sequencing Multi-Institutional Study of 19 Cases. *Modern Pathology*, **35**, 344-351. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00967-8>