

Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌成人病例1例

谢尚桓^{1,2}, 徐志鹏^{1,2}, 陈 聪², 慕黄鹏², 王建宁^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院, 山东 济南

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月22日

摘 要

Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌是一种非常罕见的肾肿瘤亚型, 多发生于儿童, 早期即可发生转移。本病主要临床表现包括无痛性肉眼血尿、腹部肿块和患侧腰痛, 其中大约三分之一的患者是无症状的。本病的诊断主要依靠组织病理学特征和免疫表型及基因检测, 影像学检查较难诊断。本文报道1例成年男性患者的Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌病例。该患者为21岁的成年男性, 于入院7天前经查体发现左肾占位, 无明显的临床表现。本文通过文献复习Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌的发病机制、流行病学、临床表现、影像学特点、病理学特点、治疗及预后, 旨在提高对该病的认识。

关键词

肾癌, TFE3, 免疫组化, 荧光原位杂交, 靶向治疗

An Adult Case of Renal Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocation/TFE3 Gene Fusion

Shanghuan Xie^{1,2}, Zhipeng Xu^{1,2}, Cong Chen², Huangpeng Qi², Jianning Wang^{1,2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 22nd, 2023

*通讯作者。

文章引用: 谢尚桓, 徐志鹏, 陈聪, 慕黄鹏, 王建宁. Xp11.2易位/TFE3基因融合相关性肾癌成人病例1例[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8014-8019. DOI: 10.12677/acm.2023.1351122

Abstract

Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion-associated renal carcinoma is a rare RCC subtype, which occurs mostly in children and can metastasize early. The main clinical manifestations of this disease include painless gross hematuria, abdominal mass, and low back pain on the affected side. About a third of patients are asymptomatic. The diagnosis of this disease mainly depends on histopathological features, immunophenotype, and genetic testing, while imaging examination is difficult to diagnose. In this article, one case of Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion-associated renal carcinoma was reported. The patient was a 21-year-old man who revealed a left kidney occupied by ultrasound for seven days. No other notable clinical symptoms were identified. In this article, literature review was performed to investigate the pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, imaging features, pathological features, treatment, and prognosis of Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion-associated renal carcinoma, and summarize the diagnosis and treatment experience of this case.

Keywords

Kidney Cancer, TFE3, Immunohistochemistry, Fluorescence *in Situ* Hybridization, Targeted Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

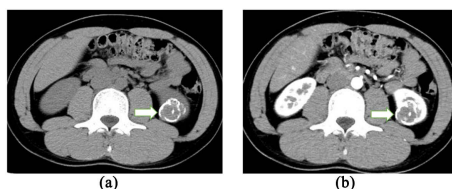
1. 引言

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌是一种非常罕见的肾肿瘤亚型。在 2004 年, Xp11.2 易位肾癌被世界卫生组织(WHO)确认为一种新的肾癌亚型[1]。它属于 MiT (小眼畸形相关转录因子)家族易位肾细胞癌的分类[2]。本病在儿童中多见, 几乎 35%的儿童肾细胞癌与 TFE3 易位有关, 而在成人中少见, 仅占成人肾细胞癌的 1.5%。该病在儿童患者中表现出惰性特征, 而在成人患者中表现为进展迅速的侵袭性疾病[3]。本文报告了 1 例 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的成人病例并回顾相关文献, 以提高临床医师对该病的认识水平。

2. 病例资料

2.1. 病史及体检检查

患者男性, 21 岁, 因“检查发现左肾占位 7 天”于 2021 年 5 月 8 日就诊于我院, 患者来院时神志清, 精神可, 饮食、睡眠可, 大小便正常。无尿频、尿急、尿痛、血尿及排尿困难等不适。近期无明显的体重减轻。专科查体未见明显异常。入院前 7 天检查腹部 B 超发现左肾实质性回声, 随后行腹部 CT 示左肾占位性病变。1 天后患者来我院门诊就诊, 行腹部平扫加增强 CT (图 1)显示左肾下级见团块样异常密度, 最大截面约 3.1*2.5 cm, 形态不规整边缘尚清, 周边及内部见条块样高密度钙化影, 增强扫描呈轻度强化。肾周脂肪间隙清晰, 与邻近组织分界清楚。扫描层面未见明显肿大淋巴结。患者遂就诊于我院。患者既往身体健康, 无高血压病、糖尿病、心脑血管疾病病史。无重大外伤及手术史, 无输血史, 无药物及食物过敏史, 无吸烟及饮酒史。父母均身体健康。



注：(a)：腹部平扫 CT 横断面；(b)：腹部增强 CT 横断面(箭头处为病灶)。

Figure 1. Preoperative imaging data of the patient (May 2, 2021)

图 1. 患者术前影像学资料(2021 年 5 月 2 日)

2.2. 体格检查

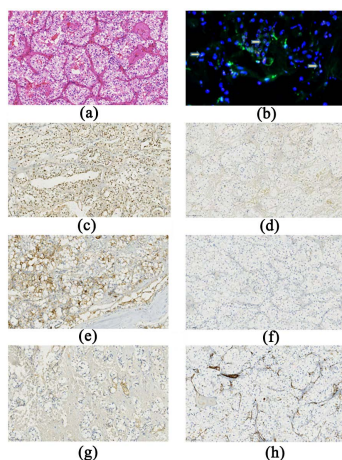
入院体格检查：体温 36.5℃，脉搏 70 次/分，呼吸 17 次/分，血压 127/89 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。心、肺、腹查体无明显异常。双肾区无畸形，双肾下级均未触及，双肾区无明显叩痛，双侧肋脊角区未闻及血管杂音。双输尿管区无压痛，膀胱无隆突，耻骨上叩诊浊音。正常男性外生殖器。

2.3. 实验室及辅助检查

入院血常规示血红蛋白 154 g/L，白细胞 $6.40 \times 10^9/L$ ，血小板 $262 \times 10^9/L$ ，凝血功能、生化检查均未见明显异常。胸部 CT 未见明显异常。

2.4. 诊治经过

初步诊断为左肾肿物性质待查，排除手术禁忌并征求患者及家属同意后于 2021-05-12 行腹腔镜左腹膜后肾部分切除术。建立后腹腔后游离腹膜后脂肪，在后侧打开肾筋膜，超声刀锐性游离左肾，见肿瘤位于左肾下级背侧，大小约 4*2.5 cm 肿瘤，血管阻断钳阻断左肾动脉后，成功切除左肾肿块及周围组织。患者术后恢复良好，血液引流较少。术后病理示：(左侧)肾脏 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌(II 级)，体积 3.5*2.8*2 cm，部分出血、坏死，部分钙化，位于肾被膜下，距切除面甚近。脂肪组织，未查见癌。免疫组化染色示：TFE3 (+)、CD10 (部分+)、CA IX (少量+)、Vimentin (-)、CD117 (-)、CK7 (-)(图 2(c)~(h))。荧光原位杂交检测结果示：可见 TFE3 基因断裂(图 2(b))。诊断为 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌。



注：(a)：肿瘤标本 HE 染色，200 倍；(b)：TFE3 裂解探针分析鉴定出分裂信号，1000 倍；(c)：TFE3 的表达；(d)：CK7 表达；(e)：CD10 表达；(f)：CD117 表达；(g)：CA9 表达；(h)：Vimentin 表达；(图像(c)~(h)放大 200 倍)。

Figure 2. Representative images of postoperative pathological features of tumors

图 2. 肿瘤术后病理特征的代表性图像

2.5. 转归

患者术后未行其他药物治疗,恢复良好后出院。随访至 2022 年 10 月 8 日,患者术后未行特殊治疗,术后 1 年于外院行 CT 复查(未见报告)无肿瘤复发及转移。

3. 讨论

最初的 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌病例是 Tomlinson 等人[4]报导的一位 17 个月大的儿童患者。从那时起人们发现了 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌。这种遗传病是由染色体 Xp11.2 上 TFE3 基因易位导致的 TFE3 表达增加引起的。在 2004 年, Xp11.2 易位肾癌被世界卫生组织(WHO)确认为一种新的肾癌亚型[1]。2016 年, Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌被纳入 MIT 家族易位肾细胞癌中[2]。TFE3 仅在肿瘤中检测到,提示其在细胞生长和肿瘤发生的改变中可能存在规律。TFE3 的持续表达和转录将会促进肾癌的发生。Höcker 等人[5]研究发现 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌发病可能与 cyclin D1、cyclin D3、P21 的过表达引起的细胞周期的失调有关。Argani 等人[6]的研究表明化疗可促进 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的发生发展。在 39 例经基因证实的易位肾细胞癌中,有 6 例(15%)出现在接受过细胞毒性化疗的患者中。

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的主要临床表现包括无痛性肉眼血尿、腹部肿块和患侧腰痛,其中大约三分之一的患者是无症状的[2]。例如,在我们报道的成人病例中,肾肿瘤是在体检时通过 B 超偶然发现的,而没有相关的临床表现。Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关的肾癌约占儿童肾肿瘤的 50%,而在成人肾癌患者中仅占 1%~4%,女性的发病率比男性高(2.5:1) [7]。

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌为单发囊实性肿块和包膜肿块,多数位于髓质,少数伴有钙化和淋巴结转移,通常有清晰的边界[8]。在平扫 CT 上,肿瘤实质表现为等密度或略高密度,影像表现提示肿瘤内伴有出血、坏死及钙化,且钙化较其他肾细胞癌亚型更常见[9]。肿瘤强化在各期均小于正常肾皮质,皮质期和髓质期大于正常肾髓质,延迟期小于正常肾髓质[10] [11]。Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌在 T2WI 上呈低信号, T1WI 上呈等或稍高信号[12]。在本病例的双肾增强 CT 中,可见团块状异常密度,内部见条块样高密度钙化影,增强扫描呈轻度强化。但由于 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的 CT 表现没有明显的特征性表现,与常见的肾癌类型较难鉴别[13],导致我院影像科初步诊断考虑为良性病变。虽然 CT 和 MRI 表现对术前诊断有一定的帮助,但最终确诊主要依赖组织病理学检查。

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌肉眼可见单个肿块,其表面呈黄褐色,伴有出血和坏死灶,偶有局灶性囊性变。大多数成人病例呈透明细胞组织学类型,而儿童病例多为乳头状[14]。Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌通常具有以下免疫组化特征: PAX8 阳性、波形蛋白(vimentin)阳性、P504S 阳性、细胞角蛋白 7 (CK7)阴性、碳酸酐酶 IX (CA IX)阴性和 CD10 阳性[15] [16]。最初, TFE3 蛋白的阳性免疫染色是此类遗传性肾细胞癌诊断的金标准。Klatte 等人[17]回顾性分析了 848 例连续的肾癌病例发现 TFE3 高表达与肿瘤的转移和预后不良有关,但 TFE3 不能作为诊断 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的基因。Yang 等人[15]的研究发现在极少数(0.4%)的透明细胞癌中 TFE3 呈强阳性,这也表明了 TFE3 免疫组织化学在诊断 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌方面存在缺陷。由于 TFE3 免疫染色常见假阳性或假阴性结果,通过荧光原位杂交技术诊断 TFE3 基因重排现在是 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的金标准[18]。该方法可以快速准确地检测基因易位,可应用于石蜡包埋的组织切片。TFE3 基因易位的典型断裂信号显示为核中有一对分裂的红色和绿色信号,而荧光原位杂交技术的正常结果是融合的杂交信号。我们报导的病例就具有较为典型的病理特点。其免疫组化染色示: TFE3 (+)、CD10 (部分+)、CA IX (少量+)、Vimentin (-)、CD117 (-)、CK7 (-)。荧光原位杂交检测结果示: 可见 TFE3 基因断裂。

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的预后差异很大, 其在儿童和青少年中侵袭性较弱, 而在成人中表现出较强的侵袭性行为。Malouf 等人[19]的研究证明了患者年龄越大则预后越差。Ma 等人[20]回顾性分析了确诊为 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的 73 名成人和 17 名儿童后, 他们发现淋巴转移阳性相对于成人更常见于儿童, 但淋巴转移阳性的儿童的 5 年总生存率和无进展率显著高于成人患者。既往的病例表明 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌患者通常在淋巴结转移后预后较差。总体而言, Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌比乳头状肾细胞癌恶性程度更高, 与透明细胞肾癌大致相当。目前对这种疾病预后的了解还有待深入。

Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌目前还没有较为理想的治疗手段。手术是无远处转移患者的主要治疗方法。本病在大多数情况下是通过术后病理诊断的。对于转移性 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌患者, 靶向疗法和免疫疗法正在摸索阶段。最近的研究表明, 血管内皮生长因子受体靶向剂和雷帕霉素靶点抑制剂在治疗转移性 TFE3 肾细胞癌中具有积极作用。Chang 等人[21]研究发现 PD-L1 阳性表达是 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的无进展生存期和总生存期的独立不良预后因素, 靶向 PD-L1 治疗 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌的潜在疗效有待进一步研究。其他靶向剂和免疫检查点抑制剂目前正在测试和开发中。我们报导的患者仅进行了手术治疗, 随访至今仍未发现复发及转移, 希望能为本病的研究提供参考。总的来说, 由于迄今为止本病的样本量小, 疾病机制尚不清楚, 免疫治疗和靶向治疗相结合的最佳治疗方法仍在摸索阶段。

参考文献

- [1] Lopez-Beltran, A., Scarpelli, M., Rodolfo, M., *et al.* (2006) 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. *European Urology*, **49**, 798-805. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.11.035>
- [2] Calio, A., Segala, D., Munari, E., *et al.* (2019) MiT Family Translocation Renal Cell Carcinoma: From the Early Descriptions to the Current Knowledge. *Cancers (Basel)*, **11**, Article No. 1110. <https://doi.org/10.3390/cancers11081110>
- [3] Al-Maghrabi, J.A. and Khabaz, M.N. (2020) Uncommon Localization of Extrarenal Xp11.2 Translocation-Associated Renal Cell Carcinoma (RCC): Case Report. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **28**, E33-E35. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000576>
- [4] Tomlinson, G.E., Nisen, P.D., Timmons, C.F., *et al.* (1991) Cytogenetics of a Renal-Cell Carcinoma in a 17-Month-Old Child—Evidence for XP11.2 as a Recurring Breakpoint. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **57**, 11-17. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(91\)90184-V](https://doi.org/10.1016/0165-4608(91)90184-V)
- [5] Muller-Hocker, J., Babaryka, G., Schmid, I., *et al.* (2008) Overexpression of Cyclin D1, D3, and p21 in an Infantile Renal Carcinoma with Xp11.2 TFE3-Gene Fusion. *Pathology Research and Practice*, **204**, 589-597. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.01.010>
- [6] Argani, P., Lae, M., Ballard, E.T., *et al.* (2006) Translocation Carcinomas of the Kidney after Chemotherapy in Childhood. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 1529-1534. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4693>
- [7] Cimadamore, A., Cheng, L., Scarpelli, M., *et al.* (2021) Towards a New WHO Classification of Renal Cell Tumor: What the Clinician Needs to Know—A Narrative Review. *Translational Andrology and Urology*, **10**, 1506-1520. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1150>
- [8] 朱庆强, 王中秋, 吴晶涛, 等. XP11.2 易位 TFE 基因融合相关性肾癌的多层螺旋 CT 表现[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(6): 516-520.
- [9] 陶磊, 崔文静, 刘丽, 等. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌影像表现及病理对照[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(8): 1190-1195.
- [10] Chen, X., Zhu, Q.Q., Li, B.X., *et al.* (2017) Renal Cell Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocation/TFE Gene Fusion: Imaging Findings in 21 Patients. *European Radiology*, **27**, 543-552. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4421-4>
- [11] Wang, W., Ding, J.H., Li, Y., *et al.* (2014) Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Characteristics of Renal Cell Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocation/TFE3 Gene Fusion. *PLOS ONE*, **9**, e99990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099990>
- [12] Kato, H., Kanematsu, M., Yokoi, S., *et al.* (2011) Renal Cell Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocation/TFE3

- Gene Fusion: Radiological Findings Mimicking Papillary Subtype. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **33**, 217-220. <https://doi.org/10.1002/jmri.22392>
- [13] 丁文双, 刘国荣, 常丽君, 等. Xp11tRCC 与 TFE3 阳性非 Xp11tRCC 的临床病理特征分析[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(8): 970-975.
- [14] Karashima, T., Kuno, T., Kuroda, N., *et al.* (2018) Bilateral Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *BMC Urology*, **18**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0419-3>
- [15] 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>
- [16] 王晓敏, 付刚, 任力. Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌 5 例临床病理及基因融合分析[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(6): 338-340.
- [17] Klatte, T., Streubel, B., Wrba, F., *et al.* (2012) Renal Cell Carcinoma Associated with Transcription Factor E3 Expression and Xp11.2 Translocation Incidence, Characteristics, and Prognosis. *American Journal of Clinical Pathology*, **137**, 761-768. <https://doi.org/10.1309/AJCPQ6LLFMC4OXGC>
- [18] 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. *American Journal of Surgical Pathology*, **44**, E47-E65. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001476>
- [19] Malouf, G.G., Monzon, F.A., Couturier, J., *et al.* (2013) Genomic Heterogeneity of Translocation Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **19**, 4673-4684. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3825>
- [20] Ma, W.L., Liu, N., Zhuang, W.Y., *et al.* (2020) Comparative Clinicopathologic Characteristics and Outcomes of Paediatric and Adult Xp11 Translocation Renal Cell Carcinomas: A Retrospective Multicentre Study in China. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 2249. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59162-5>
- [21] Chang, K., Qu, Y.Y., Dai, B., *et al.* (2017) PD-L1 Expression in Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma: Indicator of Tumor Aggressiveness. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2074. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02005-7>