DOI:10.16016/j.1000-5404.202103180

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌临床病理分析及文献复习

杨亚丽*,吴友莉,蓝 洋,阎晓初,段光杰 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院病理研究所

[摘要] **目的** 探讨延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌(fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma,FH-d RCC)的临床病理学特征,加强对该罕见肿瘤的认识。**方法** 收集2010-2020年陆军军医大学第一附属医院诊断的2例FH-d RCC患者资料,包括组织病理形态、免疫组织化学染色、荧光原位杂交(FISH)和下一代测序(NGS),并复习相关文献。**结果** 2例患者均为男性,年龄分别为34和35岁。例1为双肾肿瘤伴肾门淋巴结转移,瘤细胞核级高,呈乳头状、腺管状排列。例2肿瘤位于肾脏上极并累及肾上腺,大部分区域瘤细胞分化好,呈大小不等的管状、囊状排列,周围伴局灶低分化区域。2例部分瘤细胞核内均可见到嗜酸性病毒包涵体样的大核仁及核仁周空晕。免疫组织化学染色显示两例瘤细胞除表达上皮和肾源性标记外,均呈现CK7阴性/CA9灶性阳性;FH的表达例1缺失、例2无缺失,但2例NGS均检测到FH基因的体细胞突变。FISH检测未发现TFE3基因重排。**结论** FH-d RCC是一种具有FH基因突变的高级别肾细胞癌,侵袭性强、预后差。肿瘤细胞呈乳头状排列伴有明显的嗜酸性病毒包涵体样大核仁及核仁周空晕是其典型病理形态特征。

[关键词] 延胡索酸水合酶;肾细胞癌;诊断;组织病理学
[中图法分类号] R730.21;R737.11 [文献标志码] A

Clinicopathological analysis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma and literature review

YANG Yali, WU Youli, LAN Yang, YAN Xiaochu, DUAN Guangjie Institute of Pathology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinicopathological characteristics of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma (FH-d RCC) so as to further understand this rare tumor. **Methods** Two cases with FH-d RCC diagnosed in our hospital from 2010 to 2020 were studied by histopathological observation, immunohistochemical staining (IHC), fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and next generation sequencing (NGS), respectively. A literature review was also performed. **Results** Both patients were males and aged 34 and 35 years respectively. In case 1, the tumor affected bilateral kidneys with renal hilar lymph node metastasis, whose tumor cells displayed papillary and glandular patterns with high-grade morphology. In case 2, the tumor was located in the upper pole of the kidney and afflicted the adrenal gland; the tumor cells in most areas were well differentiated, presenting tubular and cystic arrangement in varying sizes, and were surrounded by focal areas of low differentiation. Eosinophilic viral inclusion-like macronucleoli and perinucleolar halos are observed in some tumor nuclei of both cases. Besides positive staining for epithelial and renal markers by IHC, both tumors showed negative for CK7 and focal positive for CA9 ($CK7^-/CA9^+$). FH expression was absent in case 1 while retained in case 2, but somatic FH gene mutations were detected in both cases by NGS. Moreover, no rearrangement of TFE3 gene was found by FISH. **Conclusion** FH-d RCC is a rare high-grade renal cell carcinoma with FH gene mutation, often showing highly aggressive behavior and poor

[通信作者] 段光杰, E-mail: gjduan@163.com

*: 现在工作单位为云南大学附属医院/云南省第二人民医院病理科

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

prognosis, whose typical histopathologic features include the papillary arrangement of tumor cells, eosinophilic viral inclusion-like macronucleoli and perinucleolar halos.

[**Key words**] fumarate hydratase; renal cell carcinoma; diagnosis; histopathology

Corresponding author: DUAN Guangjie, E-mail: gjduan@163.com

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌(fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, FH-d RCC)是一种新认识的罕见肾癌亚型,与遗传性平滑肌瘤病和肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC)综合征密切相关[1-2]。该综合征由FH基因胚系突变(Germline mutation)所致,是一种常染色体显性遗传综合征,患者常表现为先后出现或同时发生的皮肤和/或子宫平滑肌瘤及肾细胞癌。在最新的2016版WHO肾脏肿瘤分类中,HLRCC相关性肾细胞癌(HLRCC-associated renal cell carcinoma, HLRCC-RCC)被列为新增的独立肾细胞癌亚型[1-2]。

随着对FH-d RCC认识的深入,人们发现该肿瘤组织形态学谱系广泛,可呈现出与乳头状肾细胞癌、管状囊性癌、集合管癌、髓质癌等相似的形态特点[3-8],容易被误诊为其他类型的肾癌。此外,近年来有研究发现仅具有FH基因体细胞突变(Somatic mutation)而无胚系突变的散发性病例[6-10],其和经典的HLRCC-RCC具有相似的临床特征,包括患者年轻、病情凶险、侵袭性临床行为等,但没有遗传综合征的临床表现和相关症状,更容易被忽视和漏诊,因此提高对FH-d RCC临床病理学特征的了解,将其准确诊断出来具有重要的临床意义。

基于此,本研究收集陆军军医大学第一附属医院近10年来经免疫组织化学染色和下一代测序(next generation sequencing, NGS)证实的2例散发性FH-d RCC,结合文献探讨其临床病理特点及分子遗传学特征,加强对该罕见肿瘤的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

检索陆军军医大学第一附属医院2010-2020年病理档案获得的2例FH-d RCC,每例均由2名病理专家重新共同阅片明确诊断。收集患者临床病理资料,包括年龄、性别、部位、症状体征、影像学、家族史、诊治过程等;通过查询患者的复查结果及电话随访获取预后信息。本项研究符合赫尔辛基宣言的原则并经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(KY2020189)。

1.2 方法

1.2.1 组织病理形态观察 手术标本经中性缓冲福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,4~5um厚组织切片行苏木素伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色,光镜观察肿瘤的细胞形态、排列结构、间质改变以及邻近肾组织的形态变化等。

1.2.2 免疫组织化学染色 采用全自动免疫组织化学染色仪(Roche, BenchMark^{XT})检测样本相关指标的表达,以DAB显色、苏木素行核复染,所用一抗包括FH、CK、CK7、P504S、Vim、Pax8、CA9、SDHB、EMA、CD10、RCC、CD117、TFE3、HMB45、Melan A及Ki-67,均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。以已知的阳性对照片或癌旁非肿瘤组织为阳性对照或内对照,以磷酸缓冲盐(phosphate buffer saline, PBS)溶液代替一抗作为阴性对照。

1.2.3 荧光原位杂交 采用荧光原位杂交(fluorescence in-situ hybridization, FISH)检测2例样本是否存在异常的TFE3分离信号(TFE3基因重排)。TFE3基因分离探针购自广州安必平医药科技股份有限公司,TFE3基因着丝粒侧标记绿色荧光,端粒侧标记红色荧光。由于TFE3基因分离探针涉及X染色体,故男性和女性患者呈现不同的信号特征。男性正常细胞为1个红绿融合信号,女性正常细胞为2个红绿融合信号,可显示为红绿相连或黄色信号点。当红绿信号之间的距离超过一个融合信号大小时,判读为红绿信号分离。肿瘤细胞可表现为一对异常的红绿分离信号(男性),或一个融合信号和一对异常的红绿分离信号(女性),由于不同细胞切面的原因也可能只可见单个的红色或绿色信号。为排除假阳性和假阴性,每个样本需至少计数100个细胞,且只有非重叠细胞核才纳入计数。根据多数其他商业性探针的阈值评价体系,当大于或等于10%的肿瘤细胞出现分离信号时判读为阳性[11]。

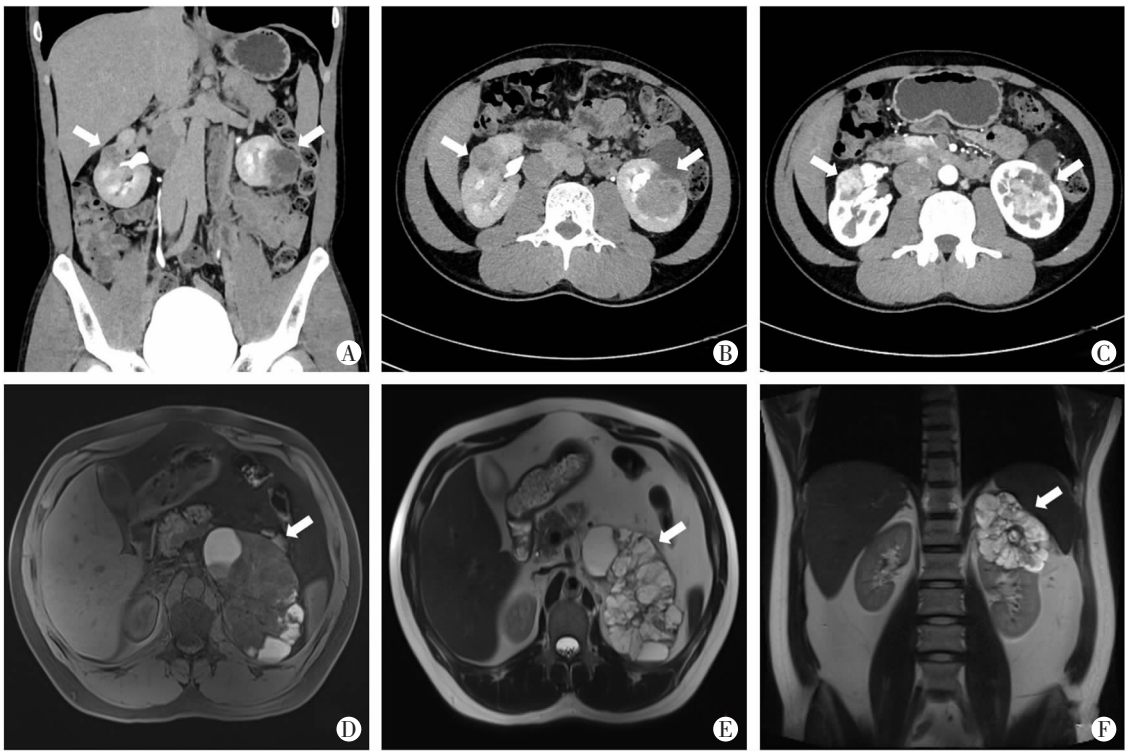
1.2.4 下一代测序 采用南京世和多基因检测试剂盒(425基因大Panel)对2例患者的肿瘤样本和外周血白细胞进行NGS检测(包括胚系突变和体细胞突变检测)。简要方法步骤包括:①样本提取:按照QIAGEN DNA FFPE提取试剂盒(QIAGEN, Valencia, CA, USA)说明书从组织样本中提取DNA。采用分光光度法测定DNA质量,吸光度为230、260和280 nm,并使用Qubit 2.0进行定量,质控合格的样本安排进一步文库构建。②文库构建及测序:对1 μg片段化基因组DNA进行末端修复,加polyA尾巴和与index

adapter 连接,然后使用 Agencourt AMPure XP 磁珠(Beckman Coulter)选择大小。使用 425 基因探针(世和基因)靶向富集 DNA 样本。用 Dynabeads M-270(Life Technologies)捕获的文库在 KAPA HiFi HotStart ReadyMix(KAPA Biosystems)中扩增,并使用 KAPA 文库定量试剂盒(KAPA Biosystems)通过 qPCR 进行定量,并对富集后的文库进行质控。目的富集文库在 HiSeq4000 平台(Illumina)上测序,序列为 2×150 bp 双端 reads。③生物信息学分析:测序所得原始数据 bcl 由 bcl2fastq (v2.19)拆分为 fastq 格式,使用 Trimmomatic 去除低质量数据和 N 碱基,然后通过 BWA 将数据比对到 hg19 参考基因组,Picard 去除 PCR 重复,最后通过 GATK 进一步获取患者组织点突变、插入缺失突变、基因拷贝数变化等全面的基因突变信息。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

病例 1:男性,34 岁,因反复肉眼血尿半月余于 2020 年 8 月 17 日入院,为全程血尿,偶伴血凝块。胸腹部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)检查发现左肾下极不规则混杂密度影,大小约 4.8 cm×5.3 cm,增强可见明显不均匀强化,侵及肾盂;右肾约平肾门水平见类似强化结节影,大小约 2.1 cm×2.7 cm,邻近肾盏形态欠规则(图 1A~C);腹膜后肿大淋巴结显示,较大者直径约 3.2 cm。正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography and CT, PET-CT)提示左肾下极、右肾中部占位,伴异常氟脱氧葡萄糖代谢,考虑恶性肿瘤(肾癌可能),下腔静脉旁及左肾门区淋巴结转移。行机器人辅助下左肾根治性切除术及右肾部分切除术。术后随访 8 个月无复发转移。病例 2:男性,35 岁,因体检发现左肾上极占位 7 d 于 2020 年 11 月 23 日入院,偶感左侧腰部胀痛,无尿频、尿急、尿痛及肉眼血尿。超声造影示左肾中上部稍高回声,增强早期呈不均匀高增强,范围约 10 cm×8.4 cm,增强晚期呈低增强,考虑肾癌。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示左肾上极、肾上腺区见一团块状囊实质占位影,其内见多发分隔影,大部分囊性病灶 T1 加权像呈低信号,T2 加权像呈高信号,小部分囊性病灶T1、T2加权像均呈高信号(图1D~F),实性



A~C:病例 1 腹部 CT 平扫冠状位(A)和横断位(B)显示左肾下极和右肾中份不规则混杂密度占位影(箭头示,下同),增强后呈明显不均匀强化(C);D~F:病例 2 腹部 MRI 图像 T1 加权像横断位(D)、T2 加权像横断位(E)和冠状位(F)显示左肾上极一囊实性占位影,其内见多个分隔

图 1 2 例患者腹部影像学表现

成分弥散轻度受限,病灶较大截面积约为 13.0 cm×7.8 cm,左侧肾上腺显示不清;提示左肾上极、肾上腺区占位,考虑肿瘤性病变可能,肾脏来源? 肾上腺肿瘤待排。行腹腔镜下左肾癌根治性切除术+左肾上腺切除术。术后随访 5 个月无复发转移。经详细咨询筛查,2 例患者及其亲属均无 HLRCC-RCC 综合征的表现和相关家族史。

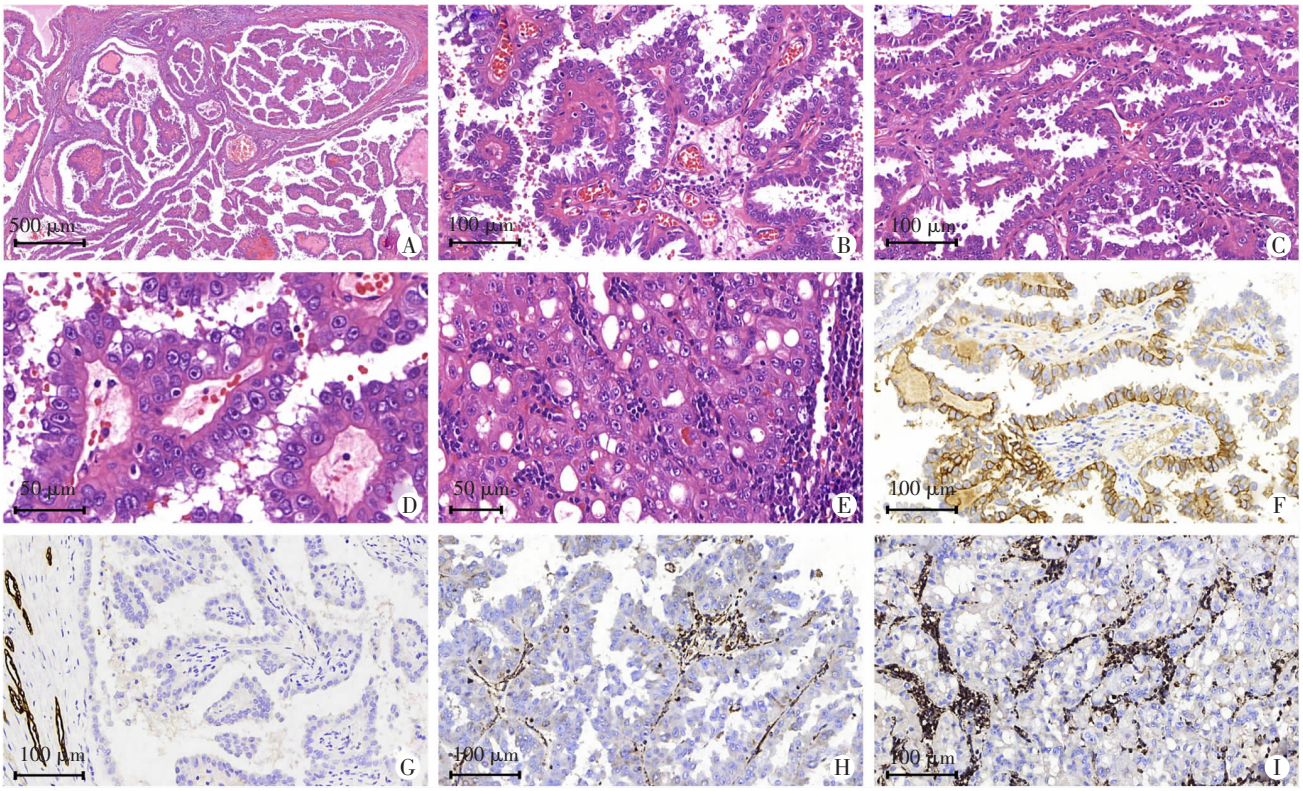
2.2 患者肿瘤大体形态

病例 1 左肾肿瘤位于肾脏下极,大小 5 cm×4 cm×4 cm,实性、灰白色,与肾盂分界不清,肾周脂肪组织未扪及明显结节;左侧肾门淋巴结 1 枚,直径 1.8 cm。右肾肿瘤大小 2.5 cm×1.5 cm×1.5 cm,实性、灰白灰黄色,质中,与周围肾组织分界不清;右侧肾门淋巴结 2 枚,直径分别为 4.5 cm 和 3 cm。病例 2 肿瘤位于肾脏上极,大小 5.5 cm×5 cm×4 cm,紧邻被膜下,实性、灰黄色,与肾上腺及肾周脂肪组织分界不清。

2.3 患者肿瘤组织病理形态

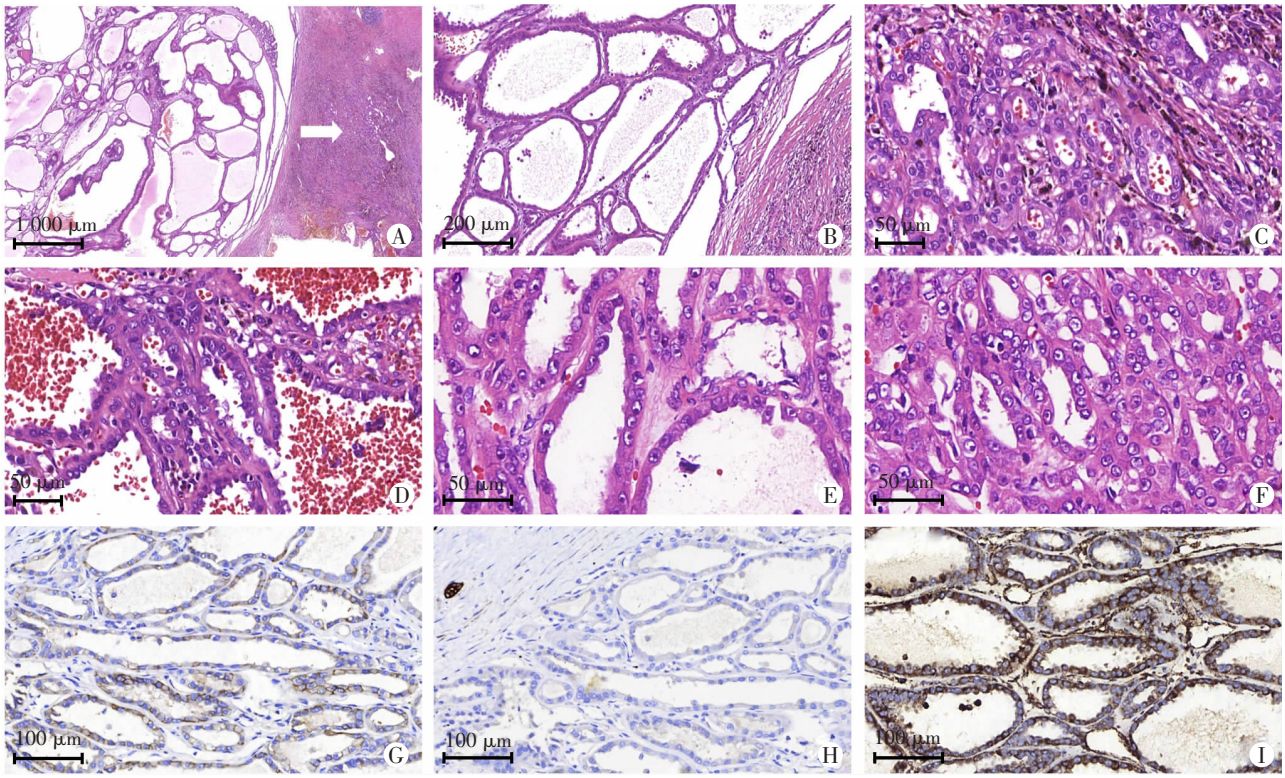
病例 1(图 2A~E):肿瘤细胞形成大量囊内具有纤维血管轴心的乳头结构,部分乳头轴心血管扩张、间质水肿或透明变性,乳头被覆细胞胞浆嗜酸性、核级高,大多数核内可见到一嗜酸性病毒包涵体样的大核仁,可见核仁周空晕。部分区域可见少量管状、囊状结构。肿瘤组织被粗大的、明显纤维化的结缔组织分隔,肿瘤周围肾间质内可见多量慢性炎细胞浸润,部分肾小球萎缩、透明变性。双侧肾门淋巴结(3 枚)均见肿瘤转移,转移灶内肿瘤细胞呈实性片状排列,乳头状结构不明显,但多数细胞仍可见明显的核仁以及核仁周空晕。

病例 2(图 3A~F):肿瘤大部分区域由分化良好的肿瘤细胞排列呈大小不等的管状、囊状结构,内衬单层立方或低柱状上皮,部分细胞呈鞋钉样,细胞质嗜酸性,可见核仁,腺腔和囊腔内见粉染液体,部分区域见腔内凸起的细乳头结构。在管状、囊状结构的周围可见局灶低分化的肿瘤成分,肿瘤细胞呈腺管状、乳头状或实性条索状排列,在纤维性间质内浸润性生长,细胞核级高,部分细胞核仁明显,可见核仁周空晕。肿瘤累及肾上腺组织。肿瘤周围肾间质内可见多量慢性炎细胞浸润,其间见部分肾小球透明变性、甚至萎缩消失。



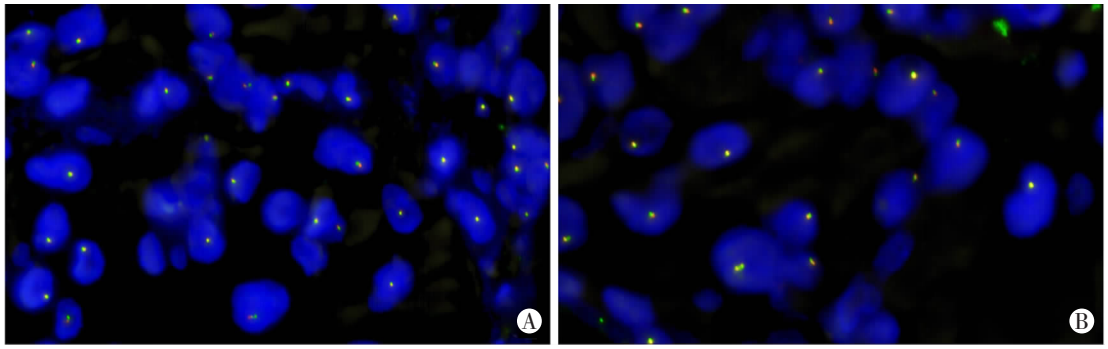
A:肿瘤细胞形成大小不等的囊内乳头结构;B:乳头具有纤维血管轴心;C:部分区域呈管状、囊状结构;D:肿瘤细胞细胞核内可见一嗜酸性病毒包涵体样的大核仁以及核仁周空晕;E:肾门淋巴结转移灶内瘤细胞亦可见明显的核仁以及核仁周空晕;F:免疫组化染色显示肿瘤细胞 CA9 灶性阳性;G:肿瘤细胞 CK7 阴性;H:肿瘤细胞 FH 阴性;I:淋巴结转移灶内肿瘤细胞 FH 阴性

图 2 病例 1 肿瘤组织病理形态及免疫表型特点



A:肿瘤细胞形成大小不等的管状、囊状结构,其旁见小灶低分化区域(白色箭头);B:管囊状结构细胞异型性小;C:低分化灶肿瘤细胞呈不规则腺管状排列;D:低分化灶肿瘤细胞呈乳头状排列;E:管囊状结构区瘤细胞可见明显的核仁及核仁周空晕;F:低分化区瘤细胞异型性显著;G:免疫组化染色显示肿瘤细胞 CA9 灶性阳性;H:肿瘤细胞 CK7 阴性;I:肿瘤细胞 FH 阳性

图 3 病例 2 肿瘤组织病理形态及免疫表型特点



A:病例 1;B:病例 2 肿瘤细胞核内仅可见 1 个红绿相连或黄色信号点

图 4 2 例肿瘤组织 TFE3 FISH 检测结果

2.4 免疫组织化学染色

免疫组织化学染色(图 2F~I,图 3G~I)显示病例 1 和 2 均呈 CK、P504S、Pax8、EMA、SDHB、INI-1 阳性;CA9、Vim、CD10 灶性阳性,其中 CA9 阳性肿瘤细胞表现为局部完整膜状着色或侧膜着色两种形式;CK7、RCC、CD117、HMB45 及 Melan A 均阴性。病例 1:原发灶及淋巴结转移灶 FH 均阴性,TFE3 灶性阳性(中等强度),Ki-67 热点区阳性细胞数 50%;病例 2:高分化的管状、囊状结构和周围低分化的肿瘤成分 FH 均阳性,TFE3 阴性,Ki-67 热点区阳性细胞数 30%。

2.5 荧光原位杂交

FISH 检测结果显示 2 例样本肿瘤细胞核内仅见 1 个红绿相连信号或黄色信号点,提示均无 TFE3 基因重排(图 4)。

2.6 下一代测序

下一代测序(NGS)检测发现 2 例均无胚系突变,但存在 FH 基因的体细胞突变,其中病例 1 的 FH 基因第 2 外显子发生了错义突变,第 214 位核苷酸由 A 变

成了C,对应的72位氨基酸由T变成了P(c.214A>C,p.T72P);病例2的FH基因第5外显子发生了错义突变,第704位核苷酸由A变成了G,对应的235位氨基酸由H变成了R(c.704A>G,p.H235R)、第6外显子发生了无义突变,第856位核苷酸由A变成了T,对应的286位氨基酸由R变成了终止密码子(c.856A>T,p.R286*),见图5。2例肿瘤突变负荷分别为3.17个突变/Mb、7.4个突变/Mb,均未检测到微卫星不稳定性。

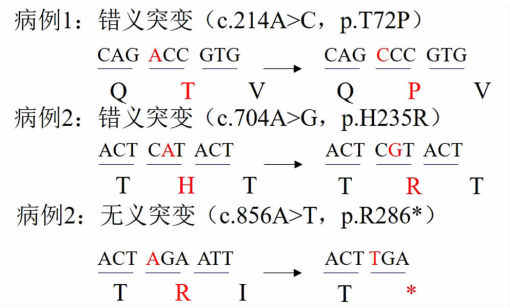


图5 2例肿瘤组织NGS检测结果

3 讨论

FH-d RCC是近年来新认识的一种罕见的高级别肾细胞癌亚型,患者具有FH基因突变和功能缺陷。FH基因位于染色体1q42.3-q43,目前已检测到200多个突变位点和100多个致病性突变位点[12],突变类型可以是错义、无义、移码、插入/完全或部分缺失、剪接位点突变。肿瘤中还可见到2号、7号染色体位点的扩增以及13号染色体3q12.3-q21.1、14、17、18号染色体和X染色体的缺失[13]。FH是三羧酸循环中的关键酶,也是一种肿瘤代谢性抑制因子,其双等位基因失活可导致FH活性降低或完全丧失。FH缺陷导致肿瘤发生的机制目前还未清楚,可能与延胡索酸介导的癌蛋白半胱氨酸残基的琥珀酰化,以及不依赖于低氧环境的低氧诱导因子1α的稳定表达有关[10,14]。

3.1 临床特征

在临床上FH-d RCC可表现为经典的HLRCC-RCC和散发性FH-d RCC,由于罕见和难以识别,其真实的发病率仍然是未知的。诊断时患者年龄范围广(11~69岁),中位年龄为43岁[2,8,14]。大多数病例队列分析提示男性好发(男女比例约2:1),但有一些病例队列显示没有明显性别差异。FH-d RCC最常见的临床表现包括腹部、背部或侧腹痛、体质量减轻以及血尿等[2,8,14-15]。由于FH-d RCC患者发病较年轻,与常见的形态类似的Ⅱ型乳头状肾细胞癌相比更具有侵袭性、更容易发生淋巴结转移,因此准确识别和诊断FH-d RCC具有重要的临床意义。本研究中的2例均为年轻患者(34和35岁),病例1确诊时已发生双侧肾门部淋巴结转移,腹膜后也可见肿大淋巴结,并且患者为双肾肿瘤,可能系双原发瘤,也可能是左肾肿瘤转移到右肾。病例2手术时肿瘤已侵犯同侧肾上腺,二者均表现为高侵袭性的生物学行为,与既往的认识基本一致。

3.2 病理形态特点

病理学上,FH-d RCC常位于肾脏的一极,多为单侧发生的孤立性肿块,切面常为实性或囊实性混合,肿瘤体积通常较大,边界不清,常见肾盂、肾窦、肾周脂肪等侵犯。其经典的组织形态类似高级别的Ⅱ型乳头状肾细胞癌,肿瘤细胞围绕纤维血管轴心形成乳头状和管状结构,瘤细胞细胞质丰富、嗜酸性,核异型性明显,核内可见病毒包涵体样的大核仁以及核仁周空晕,这样的核特征至少会在部分区域出现。近年来,随着病例报道的增多,人们发现其组织病理形态复杂多样,与乳头状肾细胞癌、管状囊性癌、集合管癌、髓质癌等多种类型的肾肿瘤有交叉重叠[3-9],给病理诊断带来极大的困难和挑战。归纳总结文献报道和本组病例资料,除了经典形态外,显微镜下发现以下病理形态特点时要想到FH-d RCC的可能:①在浸润性的腺管、实性片巢状结构和条索状结构的基础上出现囊内乳头和管囊状结构[5](如病例1);②低级别的管状囊性肾细胞癌的基础上出现低分化肿瘤灶[3],本组病例2即具有这样的形态特征;③具有实性或巢状的结构,瘤细胞具有琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌的特征(细胞质丰富的嗜酸性肿瘤细胞、絮状细胞质或细胞质内空泡、局部可见胞质内包涵体);这种形态由于肿瘤细胞异型性不大,呈低级别核,很容易被漏诊,需高度警惕[4,15]。此外,新近有学者提出细胞质内见到胶样的包涵体也可能是该罕见肿瘤的特点之一[16],张伟等[6]认为乳头状、管囊状、筛网状、管状乳头状等多种排列方式的混合存在以及癌细胞至少灶状出现大而明显的核仁是该肿瘤的重要组织学特征。总之,该肿瘤的组织结构复杂多样,目前报道的病例数量非常有限,对其的认识还不充分,因此仍然需要积累更多的病例和样本进行研究和分析总结。

3.3 免疫表型特征

FH-d RCC具有诊断意义的免疫表型为FH表达缺失,此外2-琥珀酸半胱氨酸(2-succino-cysteine,2SC)的过表达(弥漫性细胞质和细胞核的强阳性)也有诊断意义,二者联合检测是最佳的选择[17],但目前2SC还没有商业用的抗体可供选择,在诊断工作中难以推广开展。当免疫组化染色显示FH表达缺失时,

即可考虑 FH-d RCC,进一步通过分子病理检测到 FH 基因突变可明确诊断。需要注意的是,FH 是一个特异但不完全敏感的抗体,约 20%病例肿瘤组织 FH 免疫组化染色阳性(无缺失),但基因检测存在 FH 基因突变,其原因可能是 FH 蛋白有表达但其功能缺陷[2,5,8,14]。这提示用免疫组化染色进行 FH 突变的筛查会存在漏诊的可能,特别是在不具备 FH 基因检测的情况下。

在分析这 2 例的免疫表型时,发现尽管 2 例都具有Ⅱ型乳头状肾细胞癌的形态成分,但 CK7 均阴性,反而是 CA9 有灶性阳性。如前所述,与 FH-d RCC 组织形态类似的肾细胞癌中最常见、最需要鉴别的就是Ⅱ型乳头状肾细胞癌,后者绝大多数 CK7 阳性,CA9 阴性。查阅文献发现 LAU 等[8]报道的 33 例 FH-d RCC 中 32 例 CK7 阴性、仅 1 例阳性,国内张伟等[6]的报道的 8 例 CK7 均为阴性。同时有文献数据显示分别有 28.6%和 25%的 FH-d RCC 呈现 CA9 的灶性或弥漫性阳性[7,16],可表现为局部完整膜状着色(类似透明细胞肾细胞癌着色形式)或侧膜着色。CA9 阳性表达的原因可能是 FH 缺失引起延胡索酸过表达,通过抑制降解等方式造成细胞内低氧诱导因子蓄积,从而导致 CA9 表达水平上调[18]。综上提示除 FH 表达缺失和 2SC 弥漫性表达外,具有 CK7 阴性/CA9 灶性阳性的免疫表型的Ⅱ型乳头状肾细胞癌形态可能是 FH-d RCC 的重要诊断线索之一,即Ⅱ型乳头状肾细胞癌表现为 FH+/2SC-/CK7+/CA9-的免疫表型,而 FH-d RCC 则显示 FH-/2SC+/CK7-/CA9+。这提示在实际病理诊断工作中,对 FH 免疫组化染色无缺失(FH+),但 CK7-/CA9+的该类病例应该强烈建议进行 FH 基因突变检测。本组病例 2 正是这样的免疫表型(FH+/CK7-/CA9+),最初未能明确诊断,仅考虑是不能分类的肾癌,后经 NGS 检测发现 FH 基因体细胞突变才确诊为 FH-d RCC。

3.4 治疗与预后

FH-d RCC 常表现为侵袭性的生物学行为,直径较小的肿瘤(小于 3 cm)即可发生转移,患者病程凶险,预后较差,因此治疗时可能需要采用更为激进的手术方案,需要清扫腹膜后淋巴结,同时还需要进一步进行遗传咨询和家系筛查排除是否为 HLRCC 综合征。此外,新近的研究提示针对发病机制,探索新的靶向治疗或免疫治疗有可能为患者带来希望。针对本瘤中糖酵解增强和氧化磷酸化水平降低,患者接受一线贝伐单抗/厄洛替尼治疗能靶向肿瘤的脉管和逆转糖酵解,显示出显著、持久的疗效[19-20],此疗法目前已经进入到回顾性的Ⅱ期临床试验阶段(NCT01130519),对转移性 HLRCC-RCC 也有明显、持久的治疗效果[16]。此外,ALAGHEHBANDAN 等[21]检测到 PD-1 和 PD-L1 在肿瘤细胞和肿瘤浸润的淋巴细胞中有表达,认为患者有可能从免疫治疗中受益。SUN 等[22]的研究进一步表明接受免疫检查点阻断治疗的患者比接受单一抗血管生成疗法的患者获得了更好的无进展生存率。

总之,FH-d RCC 是近年新认识的一种具有 FH 基因突变的罕见高级别肾细胞癌,肿瘤细胞呈乳头状排列伴有明显的嗜酸性病毒包涵体样大核仁及核仁周空晕是其典型形态特征,免疫组化除 FH-/2SC+外,CK7-/CA9+可能对 FH-d RCC 与Ⅱ型乳头状肾细胞癌的鉴别具有重要提示意义。

参考文献:

[1] MOCH H, CUBILLAA L, HUMPHREY P A, *et al*. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 93-105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.

[2] TRPKOV K, HES O, AGAIMY A, *et al*. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(7): 865-875. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000617.

[3] SMITHS C, TRPKOV K, CHEN Y B, *et al*. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a frequent morphologic pattern of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(11): 1457-1472. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000719.

[4] SMITHS C, SIROHI D, OHE C, *et al*. A distinctive, low-grade oncocytic fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, morphologically reminiscent of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma[J]. Histopathology, 2017, 71(1): 42-52. DOI: 10.1111/his.13183.

[5] OHE C, SMITHS C, SIROHI D, *et al*. Reappraisal of morphologic differences between renal medullary carcinoma, collecting duct carcinoma, and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(3): 279-292. DOI: 10.1097/pas.0000000000001000.

[6] 张伟,褚菁,邹玉玮,等. 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(2): 120-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.009.
ZHANG W, CHU J, ZOU Y W, *et al*. Clinicopathological characteristics of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Chin J Pathol, 2019, 48(2): 120-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.009.

[7] KURODA N, TSUTSUI M, IGUCHI M, *et al*. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological

study of seven cases including hereditary and sporadic forms [J]. Ann Diagn Pathol, 2020, 49: 151599. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151599.

[8] LAUH D, CHAN E, FAN A C, *et al*. A clinicopathologic and molecular analysis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma in 32 patients[J]. Am J Surg Pathol, 2020, 44(1): 98-110. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001372.

[9] GLEESON J P, NIKOLOVSKI I, DINATALE R G, *et al*. Comprehensive molecular characterization and response to therapy in FH-deficient renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021,27(10): 2910-2919. clincanres.4367.2020. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4367.

[10] TRPKOV K, HES O. New and emerging renal entities: a perspective post-WHO 2016 classification [J]. Histopathology, 2019, 74(1): 31-59. DOI: 10.1111/his.13727.

[11] WU Y L, LANG L, MA Q, *et al*. Perivascular epithelioid cell tumor of urinary bladder[J]. Am J Clin Pathol, 2020. [published online ahead of print]. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa204.

[12] GUNNALA V, PEREIRA N, IRANI M,*et al*. Novel fumarate hydratase mutation in siblings with early onset uterine leiomyomas and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome[J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 37(3): 256-261. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000423.

[13] KOSKIT A, LEHTONEN H J, JEE K J, *et al*. Array comparative genomic hybridization identifies a distinct DNA copy number profile in renal cell cancer associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(7): 544-551. DOI: 10.1002/gcc.20663.

[14] BANIAK N, TSAI H, HIRSCHM S. The differential diagnosis of medullary-based renal masses[J]. Arch Pathol Lab Med, 2021. [published online ahead of print]. DOI: 10.5858/arpa.2020-0464-ra.

[15] PAN X Y, ZHANG M N, YAO J, *et al*. Fumaratehydratase-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological and molecular study of 13 cases[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(11): 748-754. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205924.

[16] WYVEKENS N, VALTCHEVA N, MISCHO A,*et al*. Novel morphological and genetic features of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in HLRCC syndrome patients with a tailored therapeutic approach[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2020, 59(11): 611-619. DOI: 10.1002/gcc.22878.

[17] GUPTA S, SWANSONA A, CHEN Y B, *et al*. Incidence of succinate dehydrogenase and fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma based on immunohistochemical screening with SDHA/SDHB and FH/2SC[J]. Hum Pathol, 2019, 91: 114-122. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.07.004.

[18] BANIAK N, FLOOD T A, BUCHANAN M, *et al*. Carbonic anhydrase IX (CA9) expression in multiple renal epithelial tumour subtypes[J]. Histopathology, 2020, 77(4): 659-666. DOI: 10.1111/his.14204.

[19] PARK I, SHIMY S, GO H, *et al*. Long-term response of metastatic hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome associated renal cell carcinoma to bevacizumab plus erlotinib after temsirolimus and axitinib treatment failures[J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 51. DOI: 10.1186/s12894-019-0484-2.

[20] CHOI Y, KEAM B, KIM M,*et al*. Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients [J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(4): 1549-1556. DOI: 10.4143/crt.2019.086.

[21] ALAGHEHBANDAN R, STEHLIK J, TRPKOV K,*et al*. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Ann Diagn Pathol, 2017, 29: 17-22. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.007.

[22] SUN G X, ZHANG X M, LIANG J Y, *et al*. Integrated molecular characterization of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(6): 1734-1743. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3788.

(收稿:2021-03-22;修回:2021-06-16)

(编辑 汪勤俭)