DOI:10.16016/j.2097-0927.202211139

肾移植术后延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌1例并文献复习

汪月明[1],马 强[2],刘高磊[1],钟 晓[1],张 尧[1],兰卫华[1],江 军[1],舒泽华[1] 400042 重庆,陆军特色医学中心:泌尿外科[1],病理科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨肾移植术后延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的临床特征,提高该疾病的临床诊治水平。**方法** 本研究为回顾性研究,选取2022年3月陆军特色医学中心泌尿外科经治的1例肾移植术后延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌患者作为研究对象,收集其临床资料,包括临床特点、治疗方案和预后,并复习国内外文献,针对该病例的特点进行分析和总结。**结果** 患者女性,年龄52岁,20年前接受肾移植,诊断为右侧原肾肾癌伴远处转移,后接受减瘤性肾切除术,病理诊断为延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌(根据2022版WHO肾脏肿瘤分类的修正诊断)。术后予以靶向药物治疗后因血肌酐升高停药,病情进展。**结论** 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌进展快、预后差,诊断依赖免疫组化及基因检测。目前肾移植术后的肾癌缺乏有效的治疗手段,针对此类患者应选择个体化治疗方案。

[**关键词**] 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌;肾移植;诊断;治疗
[**中图法分类号**] R617;R737.11 [**文献标志码**] A

Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma in kidney transplant patients: one case report and literature review

WANG Yueming[1], MA Qiang[2], LIU Gaolei[1], ZHONG Xiao[1], ZHANG Yao[1], LAN Weihua[1], JIANG Jun[1], SHU Zehua[1]
[1]Department of Urology, [2]Department of Pathology, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma (FH-RCC) in kidney transplant patients so as to improve the diagnosis and treatment of the disease clinically. **Methods** We retrospectively analyzed and summarized the clinical data of one kidney transplanted patient with FH-RCC who was treated in the urological department of our medical center in March 2022, including clinical characteristics, treatment and prognosis. A literature review was also performed to analyze and summarize its characteristics. **Results** A 52-year-old female patient who received a kidney transplant 20 years ago was diagnosed with right kidney cancer with multiple metastases. Cytoreductive nephrectomy was performed and pathological type was FH-RCC based on Revised Version of WHO 2022 Classification of Renal Tumors. She then received targeted therapy until discontinuation due to elevated serum creatinine and the disease progressed rapidly. **Conclusion** FH-RCC is characterized by rapid progress and poor prognosis. Its diagnosis relies on immunohistochemistry and genetic test. There are no currently standard-of-care treatment options for kidney transplant patients with renal cell carcinoma. Individualized treatment regimens should be suggested for these patients.

[**Key words**] fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma; kidney transplant; diagnosis; treatment

Corresponding author: SHU Zehua, E-mail: 2423626828@qq.com

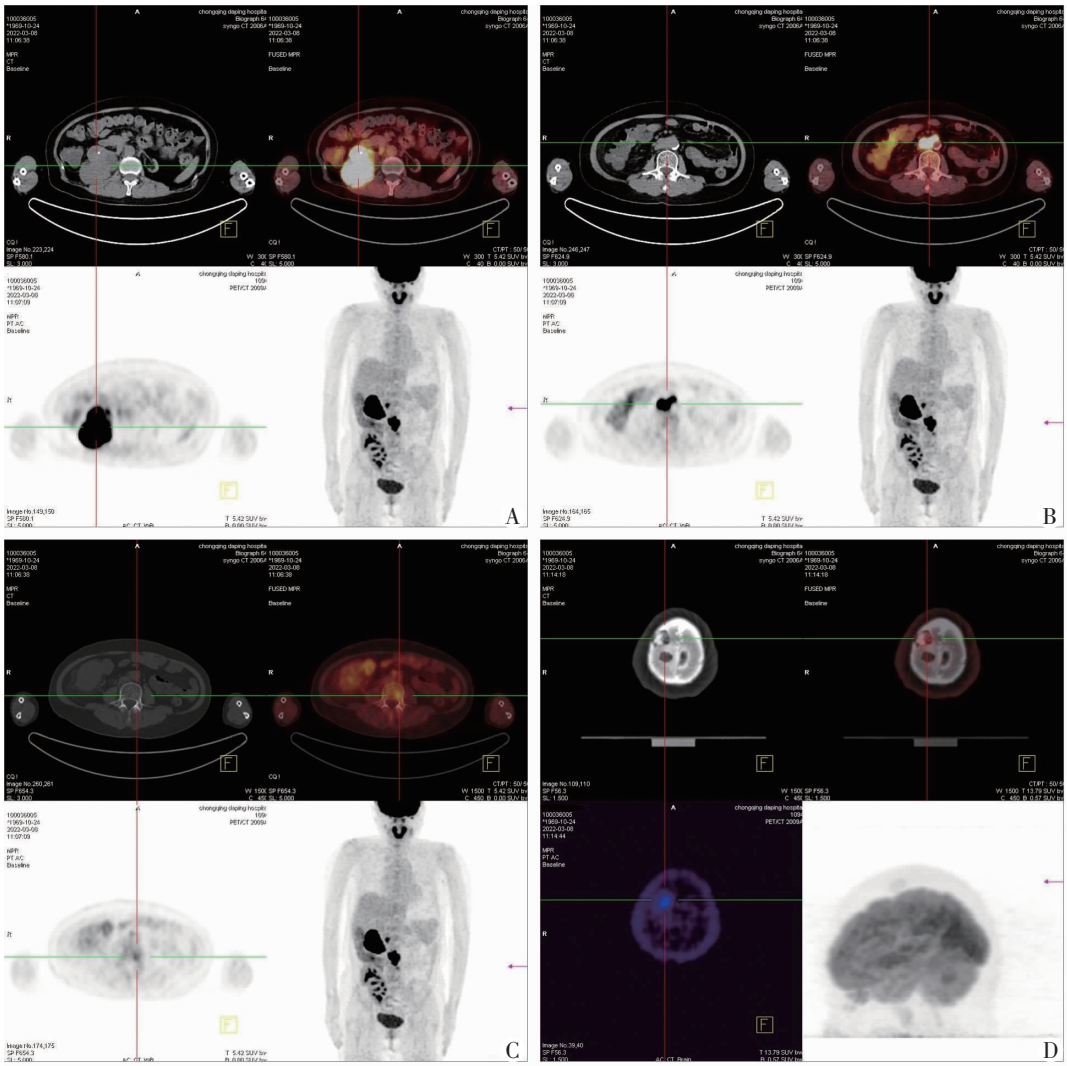
[**通信作者**] 舒泽华,E-mail:2423626828@qq.com

2097-0927/Copyright © 2023, 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/)

延胡索酸水合酶(fumarate hydratase,FH)缺陷型肾细胞癌,是一种由 FH 基因胚系或体系突变介导的罕见类型的肾细胞癌[1],患者起病年龄早,影像学及病理学表现多变,诊断存在一定困难。FH 缺陷型肾细胞癌具有高度侵袭性的特点,易发生腹膜后淋巴结转移和远处转移[2],预后差,目前对于晚期患者仍缺乏标准的系统治疗方案。本研究回顾性分析本中心经治疗的 1 例肾移植术后延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌患者的临床资料,并结合相关文献,从临床特点、治疗方案和预后等方面进行分析和总结。

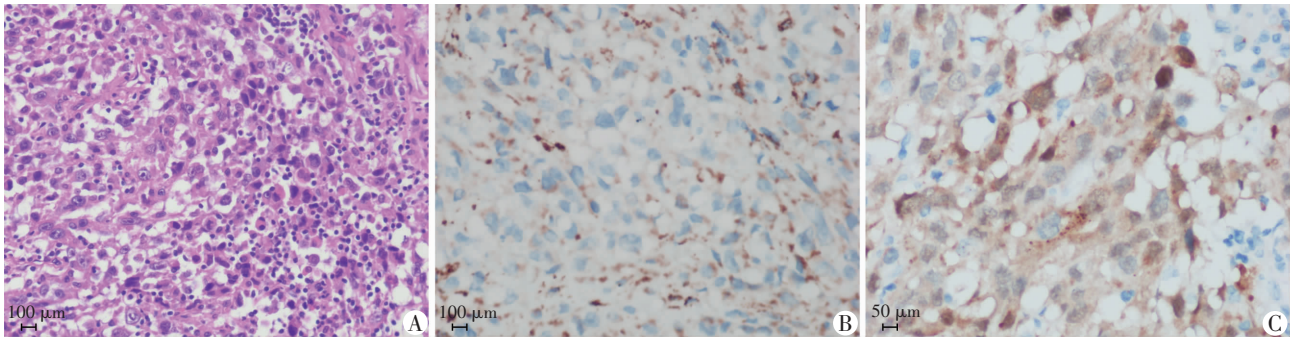
1　临床资料

本研究经陆军特色医学中心伦理委员会审批通过[医研伦审(2023)第 23 号]。患者女性,52 岁,20 年前因慢性肾小球肾炎引起的慢性肾功能衰竭(尿毒症期)于我院行同种异体肾移植术,术后长期使用免疫抑制剂。体检彩超发现右侧原肾肾脏包块 3 年余,考虑肾囊肿,未治疗。因"腰背部疼痛 2 个月余"于外院行腹部 CT 检查示:右肾区占位,大小约为 8.6 cm×5.0 cm×5.0 cm,形态不规则,增强后不均匀强化,考虑右肾恶性肿瘤,腹主动脉-下腔静脉间软组织影,考虑转移性质。我院行 PET-CT(图 1)示:右肾软组织肿块伴囊肿及钙化,最大径 8.6 cm,FDG 代谢异常增高,SUV_{max} 为 30.88,SUV_{avg} 为 16.32,考虑恶性肿瘤;腹膜后结节及肿块,FDG 代谢增高,SUV_{max} 为 24.31,SUV_{avg} 为 10.64,考虑转移;右侧颅顶骨、颈 6 及腰 4 椎体骨质破坏,FDG 代谢增高,SUV_{max} 为 4.25,SUV_{avg} 为 3.06,考虑转移。临床诊断:右侧肾癌伴多发转移,分期T4N0M1,



A:原右肾位置处软组织肿块伴囊肿及钙化;B:腹膜后结节及肿块;C:腰 4 椎体骨质破坏;D:右侧颅顶骨骨质破坏

图 1　患者术前全身 PET-CT 影像学表现



A:肿瘤组织 HE 染色;B:肿瘤组织免疫组化 FH 染色阴性;C:肿瘤组织免疫组化 2SC 染色阳性

图 2 肿瘤组织病理形态及免疫组织化学染色

ECOG 评分为 0 分,行后腹腔镜下减瘤性右肾切除术+腹膜后淋巴结切除术。术后病理提示:右肾恶性肿瘤伴大片坏死,肿瘤侵犯肾脏周围脂肪组织,腹膜后淋巴结转移,WHO/ISUP 分级:4 级;组织 HE 染色:瘤细胞呈实性,弥漫分布,细胞浆丰富,嗜酸性,细胞核大,可见双核,具有明显的包涵样核仁及核周空晕;FH 表达丢失,2SC 阳性表达,结合免疫组化考虑 FH 缺陷型肾细胞癌(图 2)。基因检测结果提示 FH 基因胚系突变,样本在 FH 基因的 exon5 区域发现一处杂合突变点:c. A563T(腺嘌呤>胸腺嘧啶),导致氨基酸改变 p. N188I(天冬酰胺>异亮氨酸)。患者无子宫肌瘤、皮肤平滑肌瘤病史及相关家族史。综合考虑诊断 FH 缺陷型肾细胞癌。术后 1 个月,患者开始使用抗血管生成靶向药物培唑帕尼治疗,治疗方案为:培唑帕尼 400 mg,1 次/d(为保护患者肾功能,标准治疗剂量减半),每月复查血常规、肝功能、肾功能均正常。2 个月后为增强抗肿瘤效果,加用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂西罗莫司治疗:2 mg,1 次/d。联合治疗 1 个月后复查血肌酐为 660 μmol/L,考虑药物治疗相关不良反应,遂停用 2 种靶向药物。患者停药后肌酐逐渐恢复正常,停药 3 个月后查血肌酐为 109 μmol/L,同时发现患者右侧腰部手术区域 3 cm×5 cm 包块:边界不清、质地较硬、活动较差、轻微压痛,考虑局部复发。建议患者完善胸腹部增强 CT 明确肿瘤进展情况,同时恢复培唑帕尼靶向治疗,患者担心肾功能损伤,拒绝行进一步检查及治疗。

2 讨论

FH 缺陷型肾细胞癌可由 FH 基因胚系或体系突变导致,其中胚系突变多见。在 2016 版 WHO 肾脏肿瘤分类中,FH 胚系基因突变导致的遗传性平滑肌瘤及肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma, HLRCC)综合征是一种独立亚型[3]。因为 FH 基因体系突变同样可能导致肾细胞癌的发生,并且与 FH 胚系突变导致的 HLRCC 具有相似的生物学行为,最新的 2022 版 WHO 肾脏肿瘤分类中已将 FH 胚系或体系突变导致的肾细胞癌统称为 FH 缺陷型肾细胞癌[4]。

肾移植术后人群恶性肿瘤的发生率与普通人群相比更高,其中肾癌的发生率要比常人高 7~10 倍[5],且约 90%发生于原肾。长期使用免疫抑制剂治疗被认为是增加肾移植术后患者发生恶性肿瘤风险的最重要的因素,免疫抑制剂的长期使用和积累,会造成机体的免疫功能降低以及肿瘤免疫监视机制受损,并且无法抑制肿瘤细胞的增殖和分化,从而诱发恶性肿瘤[6]。本研究中患者携带 FH 胚系突变,因此其肾癌的发生与免疫抑制剂的关系并不明确,但免疫抑制剂的使用可能在肿瘤的迅速进展中发挥了一定的作用。

FH 缺陷型肾细胞癌影像学诊断较困难,无典型影像特征,主要依靠病理诊断。然而其病理形态学诊断也很困难,往往需要免疫组化进行辅助诊断。虽然大多数患者可通过免疫组化检测到肿瘤细胞 FH 蛋白表达缺失,但仍有少数患者 FH 蛋白表达阳性。此外,多数患者的肿瘤组织 2-琥珀酸-半胱氨酸(2SC)免疫组化呈阳性,FH 和 2SC 的联合检测能提高诊断的准确性[7]。目前很多医学中心并未常规开展 FH 和 2SC 的免疫组化检测,在一定程度上给 FH 缺陷型肾细胞癌的诊断造成了困难。

除病理学诊断外,FH 缺陷型肾细胞癌常需要基因检测进一步确诊。随着以二代测序为代表的基因检测技术的发展和应用,恶性肿瘤的治疗逐渐进入了精准化、个体化治疗的时代。在临床上,对于病理形态学以

及免疫组化无法确诊的特殊病理类型的肾癌患者,可以进行基因检测以明确诊断,同时也为治疗方案的制定提供参考[8]。

FH 缺陷型肾细胞癌的发病率低,当前各大指南中针对晚期患者没有高循证医学证据级别的推荐治疗方案。根据 2014 年一项贝伐珠单抗联合厄洛替尼治疗散发性乳头状肾细胞癌及 HLRCC 患者的Ⅱ期临床试验结果,HLRCC 患者的客观缓解率为 60%,中位无进展生存期为 24.2 个月[9]。随着免疫检查点抑制剂(immune checkmate inhibitor, ICI)的广泛应用,晚期肾透明细胞癌的治疗已经在近几年进入靶向联合免疫时代,也在一定程度上为非透明细胞癌的治疗提供了参考。上海市仁济医院牵头的一项多中心回顾性研究显示[10],在全部 77 例 FH 缺陷型肾癌患者中,其中 26 例患者一线治疗使用抗血管生成靶向药物联合 ICI,客观缓解率达到 27%,中位无进展生存期为 18.0 个月,中位总生存期未达到;12 例应用贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案的患者客观缓解率为 25%,中位无进展生存期为 10.0 个月,中位总体生存期为 16.0 个月,靶向联合免疫治疗的无进展生存期和总生存期均明显优于贝伐珠单抗联合厄洛替尼。除此之外,GLEESON 等[11]回顾性分析了 26 例接受系统治疗的 FH 缺陷型肾癌患者的情况,mTOR 抑制剂和抗血管生成靶向药物联合治疗的客观缓解率为 44%,显著高于抗血管生成靶向药物(20%)、mTOR 抑制剂(0%)或 ICI 单药治疗(0%)。

肾移植术后肾癌患者的治疗,尤其是晚期患者的系统治疗,是临床上一个很棘手的问题。以 ICI 为代表的免疫治疗并不能普遍适用于全人群,比如本研究中的患者既往接受过肾移植手术,平时服用免疫抑制剂药物以抗排斥反应,该类人群常被 ICI 治疗的临床试验排除在外,在临床上使用 ICI 的治疗经验匮乏,安全性未知。MANOHAR 等[12]总结了 44 例肾移植术后使用 ICI 治疗恶性肿瘤的患者的情况,其中 18 例出现了急性排斥反应。因此该患者可能并不适合使用 ICI 进行治疗。对于肾移植后原肾癌的患者,将原免疫抑制剂更换为 mTOR 抑制剂是一个有吸引力的选择,因为 mTOR 抑制剂同时具有免疫抑制和抗肿瘤的双重作用机制[13]。培唑帕尼与舒尼替尼、索拉非尼同为血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类药物,为目前国内晚期肾癌患者的一线系统治疗药物。本研究中的患者在使用培唑帕尼治疗 2 个月后复查肾功能正常,为增强抗肿瘤治疗效果,治疗上联用 mTOR 抑制剂西罗莫司治疗,但因肾功能损伤停药,随后病情进展。因为血肌酐升高是西罗莫司常见的不良反应之一,且停用靶向药物后患者的肌酐水平逐渐恢复,所以考虑肌酐升高为靶向治疗的不良反应。肾移植术后肾细胞癌的辅助治疗既要关注肿瘤控制效果,又要注意保护移植肾功能,而如何选择合适的治疗方案兼顾二者,是临床治疗的难点。通过国内外文献复习,我们总结治疗经验如下:目前肾移植术后肾癌患者的系统治疗应该以靶向治疗为基础,包括抗血管生成药物和 mTOR 抑制剂;由于缺少相应的循证医学证据和潜在的急性排斥反应等风险,ICI 药物的使用应当慎之又慎;将原免疫抑制剂更换为 mTOR 抑制剂是一个值得尝试的思路,但需要注意不良反应的管理,如定期监测肾功能。

综上所述,FH 缺陷型肾细胞癌进展快、预后差、诊断困难,需要免疫组化甚至基因检测进行确诊。此外,对于肾移植术后的肾癌患者,其治疗方案与普通人群不尽相同,需要做到个体化治疗,兼顾肿瘤控制和肾功能的保护,目前亟需大量的临床研究数据得出最佳的治疗方案。

参考文献:

[1] Rare Renal Cancer Cooperation Group of the Urinary and Genital Cancer Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association. Consensus on clinical diagnosis and treatment of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma [J]. Chin J Surg, 2022, 60(11): 961-968. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220729-00328.

[2] PASCHALL A K, NIKPANAH M, FARHADI F, *et al*. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome: spectrum of imaging findings[J]. Clin Imaging, 2020, 68: 14-19. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.06.010.

[3] MOCH H, CUBILLA A 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.

[4] MOHANTY S K, LOBO A, CHENG L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges[J]. Hum Pathol, 2023, 136: 123-143. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.08.006.

[5] FRASCÀ G M, SANDRINI S, COSMAI L, *et al*. Renal cancer in kidney transplanted patients[J]. J Nephrol, 2015,

28(6):659-668. DOI:10.1007/s40620-015-0219-8.

[6] 乔良伟,王凯,李明. 肾移植术后长期服用免疫抑制剂诱发恶性肿瘤的影响因素分析[J]. 实用癌症杂志,2021,36(6):981-984. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2021.06.029.
QIAO L W, WANG K, LI M. Analysis of influencing factors of malignant tumor induced by long-term use of immunosuppressants after kidney transplantation[J]. Pract J Cancer, 2021, 36(6): 981-984. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.06.029.

[7] GUPTA S, SWANSON A 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.

[8] 贺大林,薛蔚,周芳坚,等. 肾癌基因检测中国专家共识(2021版)[J]. 现代泌尿外科杂志,2022,27(3):192-200.
HE D L, XUE W, ZHOU F J, *et al*. Chinese consensus on gene detection for renal cell carcinoma(2021 edition)[J]. J Mod Urol, 2022, 27(3): 192-200.

[9] SRINIVASAN R, SU D, STAMATAKIS L, *et al*. 5 Mechanism based targeted therapy for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and sporadic papillary renal cell carcinoma: interim results from a phase 2 study of bevacizumab and erlotinib[J]. Eur J Cancer, 2014, 50: 8. DOI: 10.1016/S0959-8049(14)70131-5.

[10] XU Y Z, KONG W, CAO M, *et al*. Genomic profiling and response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2023, 83(2): 163-172. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.05.029.

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

[12] MANOHAR S, THONGPRAYOON C, CHEUNGPASITPORN W, *et al*. Systematic review of the safety of immune checkpoint inhibitors among kidney transplant patients[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(2): 149-158. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.11.015.

[13] MANUELLI M, DE LUCA L, IARIA G, *et al*. Conversion to rapamycin immunosuppression for malignancy after kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(4): 1314-1316. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.03.051.

(**收稿**:2022-11-18;**修回**:2022-12-21)

(编辑 刘秋池)