DOI:10.16016/j.2097-0927.202305024

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌影像学表现

谢 巧[1],左国娇[1],蔡 萍[1],段光杰[2],李晓明[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:放射科[1],病理科[2]

[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-RCC)的临床和影像学特征,旨在提高临床对本病的认识。**方法** 回顾性分析本院2020-2022年经手术病理确诊为FH-RCC患者的临床信息、病理数据和影像学特征,并进行描述性报告。**结果** 纳入经病理证实的FH-RCC患者6例(8个肿瘤),其中男性4例,女性2例,年龄27~48岁。影像学检查结果显示:62.5%(5/8)病灶为囊实性,37.5%(3/8)病灶为纯实性;1例病灶MRI呈混杂信号,DWI上病灶实性成分弥散受限;增强扫描71.4%(5/7)病灶实性部分呈渐进性强化;75.0%(6/8)侵犯肾窦,其中1例同时侵犯肾上腺,66.7%(4/6)首次检查发现腹膜后淋巴结转移。6例患者均行手术切除治疗,随访2~21(6.8±7.8)个月,66.7%(4/6)出现转移。**结论** FH-RCC影像学多表现为囊实性占位,囊壁菲薄,增强后实性部分呈渐进性强化。

[关键词] 肾细胞癌;延胡索酸水合酶;FH-RCC;CT;MRI
[中图法分类号] R730.2;R730.44;R737.11 [文献标志码] A

Radiologic features of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma

XIE Qiao[1], ZUO Guojiao[1], CAI Ping[1], DUAN Guangjie[2], LI Xiaoming[1] [1]Department of Radiology, [2]Department of Pathology, Frist Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical and imaging features of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma (FH-RCC) in order to improve clinical understandings of this disease. **Methods** A retrospective study was conducted on all pathologically confirmed FH-RCC patients in our hospital from 2020 to 2022. Their clinical information, pathological data and imaging features were collected and analyzed with descriptive study. **Results** There were 6 pathologically confirmed FH-RCC patients (8 tumors) enrolled, and they were 4 males and 2 females, at an age of 27~48 year. Imaging results showed that 62.5% (5/8) tumors were cystic solid lesions and 37.5% (3/8) were pure solid lesions. One lesion showed mixed signal on MRI and limited diffusion of the solid component of the lesion on diffusion-weighted imaging. Enhanced scanning displayed 71.4% (5/7) had progressive enhancement of the solid portion of the lesion, and 75.0% (6/8) had invasion of the renal sinus, including 1 case with simultaneous invasion of the adrenal gland. Retroperitoneal lymph node metastasis was 66.7% (4/6) cases on first examination. All 6 patients were treated with surgical resection, and 66.7% (4/6) had metastases at 2 to 21 (6.8±7.8) months of follow-up. **Conclusion** Radiological features of FH-RCC were mainly cystic solid occupancy with a thin cystic wall and progressive enhancement of the solid part after contrast enhancements.

[**Key words**] renal cell carcinoma; ferredoxin hydratase; fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma; CT; MRI

Corresponding author: LI Xiaoming, E-mail: 359261069@qq.com

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌(fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, FH-RCC)是由延胡索酸水合酶(fumarate hydratase,FH)基因胚系突变、体系突变导致的一种罕见的肾细胞癌,与FH基因和遗传性平滑肌瘤及肾细胞癌(hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma,HLRCC)综合征相关。HLRCC综

[通信作者] 李晓明,E-mail:359261069@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/)

合征是由 FH 基因发生胚系突变引起的一种罕见常染色体显性遗传病[1],特征性病变表现为皮肤平滑肌瘤、子宫肌瘤和肾细胞癌。在 2022 年新版 WHO 肾脏肿瘤分类中将 HLRCC 或 FH 体系突变导致的肾细胞癌单独划为一个亚型,统称为 FH-RCC。FH-RCC 不同于普通家族性肾细胞癌,其具有高度侵袭性,易局部进展及转移,患者预后不良。以往多数研究注重于 FH-RCC 的病理及治疗,而关于 FH-RCC 影像学表现的报道有限,术前极易误诊。本研究回顾性分析 6 例经病理确诊为 FH-RCC 患者的资料,同时结合相关文献,总结其影像学特征表现,并将其与临床病理学表现相关联,旨在提高临床对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020-2022 年陆军军医大学第一附属医院确诊为 FH-RCC 的 6 例患者。纳入标准:经手术病理(免疫组化和基因检测)确诊为 FH-RCC,且术前及术后有完整的腹部或肾脏 CT/MRI 检查资料的患者。收集患者的临床、影像学及病理资料。本研究通过陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(KY2023022),并豁免书面知情同意书。

1.2 仪器与方法

5 例患者行肾脏 CT 增强检查:采用德国 SOMATOM Definition Flash CT 扫描仪。CT 扫描参数:管电压为 120 kVp,管电流为 125~300 mAs,扫描层厚 5 mm,重建间隔为 1.5 mm。增强扫描采用非离子型碘对比剂,碘浓度 300 mg/mL,剂量 1.5 mL/kg,以 3.0 mL/s 的流率以高压注射器注射,分别在注射后 25~35 s 和 55~75 s 进行皮质期和髓质期扫描。

1 例患者行上腹部 MRI 平扫检查:采用德国 Siemens Magetom Verio 3.0 T 超导型成像系统,体部相控阵线圈。平扫序列包括轴位、冠状位半傅里叶单次激发快速自旋回波(half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo,HASTE)序列 T_2WI,TR 1 600 ms,TE 90 ms;轴位脂肪抑制序列 T_1WI,TR 4 ms,TE 2 ms;T_1WI 双向回波正反相位序列,TR 190 ms,TE 2 ms;轴位多 b 值 DWI(弥散)序列,b 值为 50、400、800 s/mm^2,TR 5 500 ms,TE 75 ms。

1.3 图像评估

由 1 名放射科主治医师、1 名副主任医师盲法阅片,共同协商达成一致。观察记录病灶的位置(左/右肾)、数量、最大直径、生长模式(外生或内生)、实性或囊实性、钙化、出血、坏死、强化特点、肾窦侵犯、是否伴有邻近结构侵犯、肾静脉/下腔静脉血栓、淋巴结肿大、远处转移。在肿瘤的实性部分和同层面肾皮质放置 2 个同等大小的感兴趣区域 ROI,测量其在平扫、皮质期、髓质期(同侧或对侧)的 CT 值。

2 结果

2.1 FH-RCC 临床和病理特征

共 6 例患者 8 个肿瘤,其中男性 4 例,女性 2 例,年龄 27~48(36±6)岁。临床表现和病理特征见表 1。1 例患者体检发现肾脏占位,3 例患者表现为腰部疼痛,2 例患者出现全程肉眼血尿。6 例患者 FH 基因胚系突变 1 例、体系突变 5 例;3 例行 FH 蛋白表达检测,2 例 FH 阴性(图 1D、H),1 例 FH 阳性(图 1L)。6 例患者随访 2~21(6.8±7.8)个月,4 例出现淋巴结转移,其中 1 例并发腹膜转移、1 例并发腹膜和腹壁转移。

2.2 FH-RCC 的影像特征

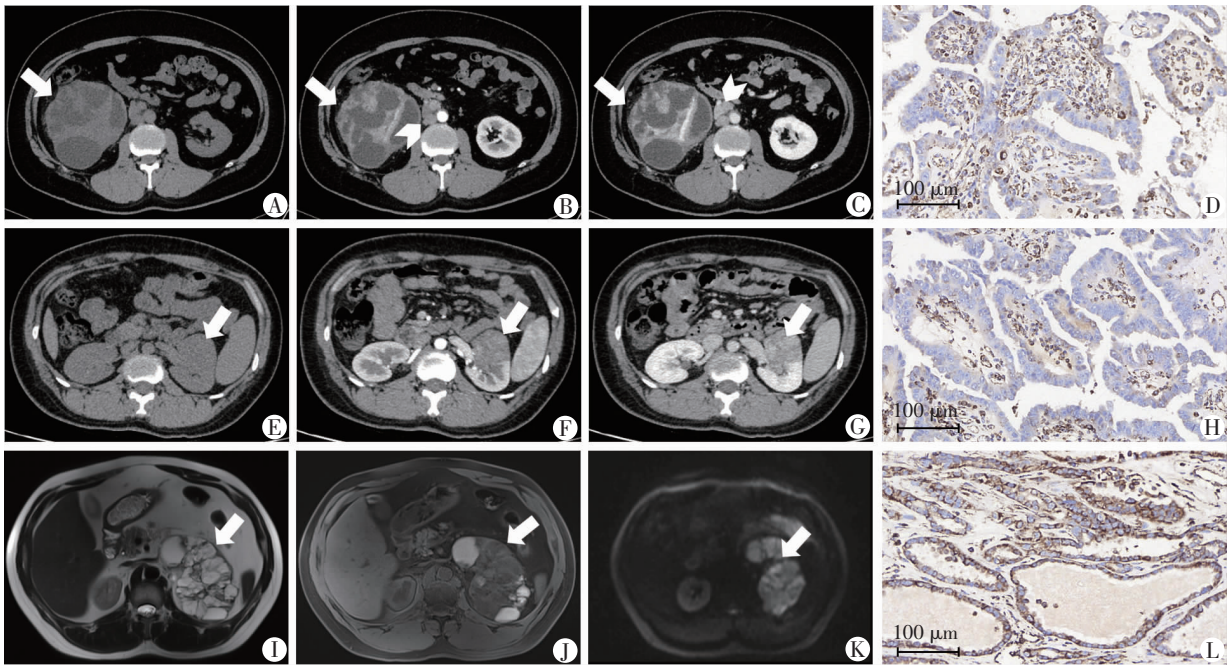
结果见表 2,4 例为单发病灶(均位于左肾),2 例为双肾各 1 个病灶,病灶最大径为 2.5~17.3(7.1±5.4)cm。6 个病灶(75.0%)侵犯肾窦,其中 1 例侵犯邻近肾上腺。4 例首次影像学检查出现腹膜后淋巴结转移。肿瘤实性部分 CT 平扫密度较正常肾脏实质稍高。5 个病灶为囊实性(图 1A),囊壁菲薄且光滑,3 个病灶为纯实性(图 1E);5 例(7 个病灶)行 CT 增强检查,实性部分平扫 CT 值为 28~39(34±4)HU,增强扫描皮质期 CT 值为 62~147(100±31)HU,髓质期 CT 值为 89~131(106±17)HU,5 个病灶实性成分为渐进性强化(图 1F、G),2 个病灶实性部分为快进快出强化;囊性成分均无强化(图 1B、C)。1 例上腹部 MRI 示肾脏单个囊实性病灶,相对于肾实质,病灶 T2WI 呈明显不均匀高信号(图 1I),T1WI 呈混杂低信号(图 1J),DWI 上实性成分弥散受限(图 1K)。

表 1 6 例 FH-RCC 患者的临床和病理特征

病例	性别	年龄/岁	临床表现	个人史	家族史	肿瘤数	肿瘤部位	手术方式	FH 蛋白表达	FH 基因突变类型	无进展生存期/月
1	男	27	体检发现	无特殊	姐姐患 FH-RCC	1	左肾	左肾全切	未检测	体系突变	8
2	男	35	左侧腰痛	无特殊	无特殊	1	左肾	左肾全切	(+)	体系突变	2
3	男	35	全程血尿	无特殊	无特殊	2	左、右肾	右肾全切 左肾部分切除	右肾(-) 左肾(灶+)	体系突变	3
4	男	34	全程血尿	无特殊	无特殊	2	左、右肾	左肾全切 右肾部分切除	未检测	体系突变	2
5	女	48	左侧腰痛	无特殊	无特殊	1	左肾	左肾全切	未检测	体系突变	5
6	女	38	左侧腰痛	子宫肌瘤	无特殊	1	左肾	左肾全切	(-)	胚系突变	21

表 2 6 例 FH-RCC 患者的影像学特征

病例	位置	最大径/cm	生长方式	囊/实性	钙化	出血坏死	肾窦侵犯	肾静脉/下腔静脉栓塞	淋巴结转移	CT 值(肿瘤实性成分/肾实质)			信号		
										平扫(HU)	皮质期(HU)	髓质期(HU)	T1WI	T2WI	DWI
1	左肾	3.6	肾外	囊实性	无	无	无	无	腹膜后	39/26	114/153	95/125	-	-	-
2	左肾	13.3	肾外	囊实性	无	出血	有	无	腹膜后	-	-	-	混杂低信号	混杂高信号	弥散受限
3	左肾	2.5	肾内	实性	无	无	无	无	腹膜后	28/24	95/138	105/175	-	-	-
	右肾	17.3	肾外	囊实性	无	无	有	无		34/24	62/138	89/175	-	-	-
4	左肾	7.1	肾外	囊实性	无	无	有	无	腹膜后	36/35	117/158	131/265	-	-	-
	右肾	2.6	肾内	囊实性	点状	无	有	无		39/35	147/158	129/265	-	-	-
5	左肾	5.0	肾外	实性	无	无	有	无	无	34/32	91/174	104/181	-	-	-
6	左肾	5.0	肾内	实性	点状	无	有	无	无	31/29	62/148	92/178	-	-	-



A~D:病例 3 CT 肾脏增强图像及免疫组化染色;A:右肾囊实性肿块(箭头示),囊壁薄、光滑;B、C:增强实性成分渐进性强化,囊性成分无强化,肾窦受侵,腹膜后淋巴结转移(箭头示);D:癌细胞 FH 阴性;E~H:病例 6 CT 肾脏增强图像及免疫组化染色;E:左肾实性肿块(箭头示),密度不均匀;F、G:增强呈不均匀渐进性强化,肾窦受侵(箭头示);H:癌细胞 FH 阴性;I~L:病例 2 腹部 MRI 平扫图像及免疫组化染色;I:左肾囊实性肿块(箭头示),T_2WI 呈混杂高信号;J:T_1WI 混杂低信号,部分囊内为 T1 高信号,并可见液-液平,箭头示病灶;K:DWI 实性成分弥散受限(箭头示);L:癌细胞 FH 阳性

图 1 3 例患者肾脏影像学表现及癌细胞病理学观察

3 讨论

FH-RCC 是一种具有高度恶性的肾细胞癌,且较为罕见,由 FH 胚系或体系突变导致[2],FH 基因位于染色体 1q42.3-q43。与 FH 缺陷相关的肿瘤包括 HLRCC、副神经节瘤、睾丸间质细胞瘤以及卵巢囊腺瘤等[3]。回顾本院 2020-2022 年确诊肾癌患者中,FH-RCC 仅占 1.1%(6/540)。FH-RCC 好发于年轻人,中位年龄为 40 岁左右,本组患者平均年龄 36 岁,男女比例为 2∶1,与文献[4-5]报道一致。FH-RCC 临床表现无特异性,可表现为腰腹部或背部疼痛、血尿等,也可无症状,可能与病灶体积有关。文献报道 FH-RCC 多为单侧肾脏孤立性肿块、无偏侧性[6-7],与本研究结果不符(左肾∶右肾=6∶2),可能与本研究样本量小有关。此外,本组 4 例(66.7%)患者首次影像学检查出现腹膜后淋巴结转移,与 NIKOLOVSKI 等[4]报道一致(69%),表明大多数 FH-RCC 被发现时已处于进展期。目前确诊 FH-RCC 仍依靠病理学,但其病理形态学极易

与肾脏其他类型肾癌混淆,术前正确的影像学诊断能给下一步分子病理学、基因检测指明方向。

影像学表现上,大多数 FH-RCC 表现为囊实性肿块。这与 FH 缺失后容易引起肾脏囊性变有关,囊性上皮异常发育,实性成分起源于囊壁[2],少数可为纯实性病灶,实性成分在 DWI 上弥散受限,增强扫描实性成分呈渐进性强化。本组患者中,62.5%(5/8)病灶表现为囊实性,37.5%(3/8)病灶表现为纯实性,仅 2 例合并点状钙化,DWI 实性成分弥散受限,增强扫描后 71.4%(5/7)实性成分呈渐进性强化,与文献[1,5]报道一致。而 2 例病灶呈快进快出强化方式,与 FH-RCC 的强化峰值常出现在髓质期的结论相悖,然而髓质期 CT 降低幅度较低(△CT 值<20 HU),尚需大量样本验证。此外,所有病灶囊实性病灶囊壁薄且光滑,与 YANG 等[1]观点一致,可能是 FH-RCC 的重要影像学特征。由于 FH-RCC 恶性度高,常侵犯肾窦、肾周脂肪,肾静脉或下腔静脉内可出现癌栓[4]。本组患者有 75.0%(6/8)病灶侵犯肾窦,其中 1 例由于肿瘤体积较大(长径 13.3 cm)侵犯同侧肾上腺,但 6 例均未合并肾静脉或下腔静脉癌栓形成。

FH-RCC 需要与以下其他肾脏肿瘤鉴别。①乳头状肾细胞癌:好发于 50 岁以上男性,易出现坏死囊变,T_2WI 多呈低信号,增强扫描强化程度较 FH-RCC 低[1]。②肾透明细胞癌:可发生囊变,增强扫描强化峰值发生于皮质期且高于正常肾实质。③Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾细胞癌:好发于儿童和青少年,呈侵袭性生长,T_2WI 以低信号为主,环状、蛋壳样钙化为其特征性表现[1]。④低度恶性潜能多房囊性肾细胞肿瘤:好发于中年人,囊壁、分隔厚薄不均,并可发生钙化[1]。⑤管状囊性肾细胞癌:好发于 50~70 岁男性,呈单房或多房囊性、囊实性病灶,肿瘤一般较小、边界清晰,肿瘤为乏血供,增强扫描表现为不强化或轻度延迟强化。

对于术前高度怀疑 FH-RCC 患者,首选外科手术切除[5,8],清扫腹膜后淋巴结,术后推荐辅助免疫和系统治疗[5,9]。本研究 6 例术后均进行了随访,其中 4 例出现腹膜后、颈部淋巴结、腹膜、腰背部转移,1 例术后随访时间较短(2 个月)尚未出现复发,1 例术后行生物学治疗后 21 个月仍未出现复发。

综上所述,当肾脏发现囊实性病灶,囊壁薄且光整,DWI 实性成分弥散受限,增强扫描实性成分呈渐进性强化,伴有腹膜后淋巴结转移,且患者年龄较轻时,应高度怀疑 FH-RCC。

参考文献:

[1] YANG L, LI X M, HU Y J, *et al*. Multidetector CT characteristics of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma and papillary type Ⅱ renal cell carcinoma[J]. Korean J Radiol, 2021, 22(12): 1996-2005. DOI: 10.3348/kjr.2021.0212.

[2] ADAM J, HATIPOGLU E, O'FLAHERTY L, *et al*. Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the Hif/Phd pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling[J]. Cancer Cell, 2011, 20(4): 524-537. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.006.

[3] 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.

[4] NIKOLOVSKI I, CARLO M I, CHEN Y B, *et al*. Imaging features of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinomas: a retrospective study[J]. Cancer Imaging, 2021, 21(1): 24. DOI: 10.1186/s40644-021-00392-9.

[5] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会少见肾癌协作组. 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌临床诊治共识[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(11): 961-968. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220729-00328.
Rare Kidney Cancer Collaborative Group of Specialized Committee of Urogenital Tumor of 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.

[6] 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.

[7] MERINO M J, TORRES-CABALA C, PINTO P, *et al*. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(10): 1578-1585. DOI: 10.1097/pas.0b013e31804375b8.

[8] PATEL V M, HANDLER M Z, SCHWARTZ R A, *et al*. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: an update and review[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(1): 149-158. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.01.023.

[9] 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**:2023-05-07;**修回**:2023-05-30)

(编辑 汪勤俭)