

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的临床病理特征及预后

于妍斐,何世明,吴宇财,熊盛炜,沈 棋,李妍妍,杨 风,何 群[△],李学松[△]

(北京大学第一医院泌尿外科,北京大学泌尿外科研究所,国家泌尿、男性生殖系肿瘤研究中心,北京 100034)

[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)的临床病理特征及预后。**方法:**应用免疫组织化学染色的方法检测北京大学第一医院泌尿外科2013年1月至2019年12月收治的109例60岁及以下不同类型肾细胞癌患者肿瘤组织中延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)的表达情况,分析FH-RCC的临床病理特征及预后。**结果:**筛选出11例FH-RCC患者,其中男性7例,女性4例,发病年龄16~53岁(平均36.7岁)。4名女性患者均有子宫肌瘤病史,仅1例患者的一级亲属有肾癌家族史,所有患者均无皮肤平滑肌肿瘤的病史及家族史。肾细胞癌的肿瘤直径2.1~12.0 cm(平均8.83 cm),9例患者有肾窦或肾周脂肪侵犯,6例有肾静脉或下腔静脉内瘤栓形成,7例有淋巴结转移,4例侵犯肾上腺,1例侵犯脾脏被膜。11例患者中7例(7/49例,14.3%)原诊断为Ⅱ型乳头状肾细胞癌,2例(2/9例,22.2%)原诊断为集合管癌,2例(2/51例,3.9%)原诊断为未分类型肾细胞癌。肿瘤组织病理学大多表现为乳头状、管囊状、实性片状等不同结构的混合,最常见的组织结构为乳头状(9/11例,81.8%)及管状(8/11例,72.7%)结构,3例伴有肉瘤样分化。肿瘤细胞均可见灶状分布大而明显的嗜酸性核仁(WHO/国际泌尿病理协会Ⅲ~Ⅳ级)及核周空晕。免疫组织化学检测显示,癌组织CA9、CD10、CK7染色大多阴性,2例TFE3阳性表达的病例经荧光原位杂交技术(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测,结果显示TFE3基因均未发生易位或扩增。11例患者均获得随访资料,随访时间11~82个月,确诊后患者平均生存期为24个月,其中5例于术后9~31个月(平均19个月)因肿瘤远处转移而死亡,6例存活患者中已有5例发生了远处转移。**结论:**FH-RCC在组织形态学上与多种肾细胞癌有重叠,乳头状及管囊状排列方式的混合存在是FH-RCC最常见的生长方式,癌细胞中灶状出现大而明显的嗜酸性核仁是该类型肾细胞癌的重要组织学特征,FH免疫组织化学染色有助于明确诊断。对于患有平滑肌瘤的年轻女性肾细胞癌患者,需警惕FH-RCC的可能。部分FH-RCC的诊断缺少临床证据,应根据组织病理学特征进一步行基因检测以确诊。

[关键词] 肾细胞癌;延胡索酸水合酶;免疫组织化学;预后

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2021)04-0640-07

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.04.003

Clinicopathological features and prognosis of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma

YU Yan-fei, HE Shi-ming, WU Yu-cai, XIONG Sheng-wei, SHEN Qi, LI Yan-yan, YANG Feng, HE Qun[△], LI Xue-song[△]

(Department of Urology, Peking University First Hospital; Institute of Urology, Peking University; National Urological Cancer Center, Beijing 100034, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinicopathological features and prognosis of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma (FH-RCC). **Methods:** Immunohistochemical (IHC) staining was used to detect the expression of fumarate hydratase (FH) in tumor tissues of 109 different types of renal cell carcinoma (RCC) patients aged 60 years and younger from the Department of Urology of Peking University First Hospital from January 2013 to December 2019. The clinicopathological data and prognosis of FH-RCC were collected and analyzed. **Results:** There were eleven patients with FH-negative expression. Seven were males and four females. The age of onset ranged 16 - 53 years (mean age: 36.7 years), and four female patients all had a history of uterine leiomyoma. Only one first-degree relative of one patient had renal cancer, and none of the patients had a history or family history of cutaneous leiomyomas. The diameter of the tumor was 2.1 - 12.0 cm (mean: 8.83 cm). Renal sinus or perirenal

基金项目:北京大学第一医院科研种子基金(2020SF36) Supported by the Scientific Research Seed Fund of Peking University First Hospital (2020SF36)

[△] Corresponding author's e-mail, bdyqhe@sina.com, pineneedle@sina.com

网络出版时间:2021-6-15 10:45:28 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20210611.1616.014.html>

fat invasion was seen in nine cases, tumor thrombus in renal vein or inferior vena cava in six cases, lymph node metastasis in seven cases, adrenal gland invasion in four cases and splenic capsule invasion in one case. The cases were initially diagnosed as type II papillary RCC (7/49, 14.3%), collecting duct carcinoma (2/9, 22.2%) and unclassified RCC (2/51, 3.9%). Tumor histopathology mostly showed a mixture of different structures, such as papillary, tubular cystic, solid, and so on. The most common histological structures were papillary (9/11, 81.8%) and tubular (8/11, 72.7%). Three cases had sarcomatoid areas. At least focal eosinophilic nucleolus (WHO/grades III - IV) and perinuclear halo could be seen in all cases. Immunohistochemical (IHC) stains of most tumors were negative for CA9, CD10 and CK7. The results of fluorescence *in situ* hybridization (FISH) showed that there was no translocation or amplification of *TFE3* gene in two cases with TFE3 IHC expression. All the patients were followed up for 11 - 82 months. Mean survival was 24 months. Five cases died of distant metastasis 9 - 31 months after operation (mean: 19 months), and five of the six patients alive had become metastatic.

Conclusion: Morphologically, FH-RCC overlaps with many types cell RCC. A mixture of papillary and tubular cystic arrangement is the most common growth pattern of FH-RCC. At least focally large and obvious eosinophilic nucleoli are an important histological feature of this tumor. The negative expression of FH can help to confirm the diagnosis. Young female RCC patients with uterine leiomyomas should be suspected of FH-RCC. Some FH-RCC cases lack clinical evidence. The suspicion raised by pathologists based on histological characteristics is often the key step to further genetic testing and the final diagnosis of the tumor.

KEY WORDS Renal cell carcinoma; Fumarate hydratase; Immunohistochemistry; Prognosis

延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌 (fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma, FH-RCC) 是一种罕见的肾细胞癌,与延胡索酸水合酶 (fumarate hydratase, FH) 基因和遗传性平滑肌瘤及肾细胞癌 (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC) 综合征有关^[1-2]。HLRCC 综合征是由 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^[3],临床主要表现为皮肤平滑肌瘤、子宫肌瘤和肾细胞癌发病风险增加^[4]。目前,HLRCC 的确切发病率尚不清楚,以往文献报道了约 300 个 HLRCC 家庭^[5]。HLRCC 相关肾细胞癌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^[6]。基因检测到 FH 的胚系致病性突变是诊断 HLRCC 相关肾细胞癌的金标准, FH 免疫组织化学染色是一种有效的辅助诊断方法^[6]。近年来, FH-RCC 组织学图谱的不断扩展增加了该病的诊断难度。因对 FH-RCC 的组织病理特征认识不充分,且缺乏大样本研究,使得诊断和管理 HLRCC 相关肾细胞癌有很大的挑战性。本研究对北京大学第一医院泌尿外科收治的 109 例乳头状肾细胞癌、集合管癌及未分类型肾细胞癌进行 FH 染色,筛选出 11 例 FH-RCC,结合以往文献报道探讨 FH-RCC 的临床病理特点及预后。

1 资料与方法

1.1 患者资料

纳入北京大学第一医院泌尿外科 2013 年 1 月至 2019 年 12 月收治的病理诊断为 II 型乳头状肾细胞癌、未分类型肾细胞癌及集合管癌患者,选取其中

年龄 ≤ 60 岁、经手术治疗且临床病理资料完整的患者共 109 例。收集患者的临床及病理资料,临床资料包括发病年龄、性别、个人史、家族史、临床表现等,病理资料包括肿瘤大小、组织学类型、肿瘤分级、病理分期、组织学生长方式及细胞学特点、区域淋巴结情况、免疫组织化学检查结果等。本研究获得北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准。

1.2 免疫组织化学检测方法

手术标本均经 10% (体积分数) 中性缓冲甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋,4 μm 切片,常规苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色法染色。每例标本选取代表性蜡块,全组织切片,采用 EnVision 法进行 FH (1 : 500, J-13, Santa Cruz) 免疫组织化学染色。其他一抗包括波形蛋白 (vimentin, Vim)、细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7)、碳酸酐酶 IX (CA9)、CD10、CD117 及 TFE3,除 FH 外其他的一抗及工作液均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 FH 免疫组织化学染色结果判定

以正常肾组织、血管、炎症细胞或其他基质细胞作为阳性内对照,若内对照阳性,而肿瘤细胞质中 FH 染色完全缺失,则被判定为真正的 FH 阴性,将此类肾细胞癌归类为 FH-RCC,其他所有染色模式的细胞质着色都被认为是阳性。

1.4 随访

电话随访 FH-RCC 患者的生存资料及其家族史。

2 结果

2.1 临床资料

本组 FH 染色后共筛选出 11 例 FH 阴性表达的

患者,其中男性 7 例,女性 4 例,发病年龄 16 ~ 53 岁(平均年龄 36.7 岁),均为单发病例,6 例位于左侧肾脏,5 例位于右侧肾脏,肿瘤直径 2.1 ~ 12.0 cm(平均 8.83 cm)。患者中 4 例因腰痛就诊,2 例因血尿就诊,5 例于体检中发现肾占位就诊。10 例患者

行肾根治性切除术,1 例患者行肾及输尿管全长切除术。4 例女性患者均患有子宫肌瘤病史,2 例男性患者有多年肾结石病史,1 例男性患者有囊性肾瘤病史。1 例女性患者的父亲因肾癌去世,所有患者均无皮肤平滑肌肿瘤病史及家族史(表 1)。

表 1 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的临床特征

Table 1 Clinical features of FH-RCC

| Patient No. | Gender | Age/years | Presentation | Personal history | Family history | Tumor location | Distant metastasis | OS/month |
|-------------|--------|-----------|----------------------|--|--|----------------|---------------------------|------------|
| 1 | M | 39 | Flank pain | - | Uterine leiomyomas | Right | Liver, thoracic vertebrae | 11.3 |
| 2 | F | 35 | Physical examination | Uterine leiomyomas, adrenal cortical hyperplasia | Uterine leiomyomas | Left | Omentum | 12.5 |
| 3 | F | 26 | Flank pain | Uterine leiomyomas | RCC | Right | Bone | 13.2 |
| 4 | M | 34 | Physical examination | - | - | Left | Bone, diaphragm | 20.0 |
| 5 | M | 16 | Flank pain | - | Uterine leiomyomas | Left | - | 9.2 (DOD) |
| 6 | M | 53 | Physical examination | - | - | Right | Bone | 16.6 (DOD) |
| 7 | M | 37 | Physical examination | - | Uterine leiomyomas | Left | Rectum | 32.8 |
| 8 | F | 40 | Physical examination | Multiple uterine leiomyomas | Uterine leiomyomas | Left | - | 17.2 (DOD) |
| 9 | M | 48 | Hematuria | - | - | Left | Unkown | 17.2 (DOD) |
| 10 | F | 28 | Flank pain | Uterine leiomyomas | Uterine leiomyomas, colorectal carcinoma | Right | - | 31.5 (DOD) |
| 11 | M | 48 | Hematuria | Cystic nephroma | - | Right | - | 82.7 |

FH-RCC, fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma; RCC, renal cell carcinoma; F, female; M, male; OS, overall survival; DOD, dead of disease.

2.2 病理学观察

肿瘤肉眼切面大多为实性,灰白或多彩状,境界不清,侵袭性生长明显,部分病例可见明显囊状结构,组织形态学观察仅 2 例表现为单一的生长方式,其余 9 例均表现为乳头状、管囊状、实性片状等不同结构的混合性生长(表 2、图 1A ~ E),最常见为乳头状(9/11 例,81.8%)及管状(8/11 例,72.7%)结构,3 例伴有肉瘤样分化(图 1F)。高倍显微镜观察,每例均可见灶状分布大而明显的嗜酸性核仁(WHO/国际泌尿病理协会 III ~ IV 级)及核周空晕(图 1B)。9 例 FH-RCC 可见肾窦或肾周脂肪侵犯,6 例见肾静脉或下腔静脉内瘤栓形成,7 例可见淋巴结转移,4 例侵犯肾上腺,1 例侵犯脾脏。

2.3 免疫组织化学染色

肿瘤组织大多 CD10、CK7、CA9、TFE3 阴性染色,个别病例癌细胞局灶阳性表达 CD10(1 例,9.1%)、CK7(2 例,18.2%)、CA9(3 例,27.3%)和 TFE3(2 例,18.2%),见图 2。2 例 TFE3 蛋白阳性表达的病例经荧光原位杂交技术(fluorescence *in si-*

tu hybridization, FISH) 检测,结果显示均未发生 *TFE3* 基因易位或扩增。

2.4 随访

11 例患者均获得随访,随访时间 11 ~ 82 个月(平均随访时间 35 个月),总生存期 9 ~ 82 个月,平均生存期 24 个月,其中 5 例于术后 9 ~ 31 个月(平均 19 个月)因远处转移而死亡,6 例存活患者中 5 例发生了远处转移,其中 3 例(3/5 例)发生了骨转移,所有远处转移部位中,以骨转移最为常见(表 1)。

3 讨论

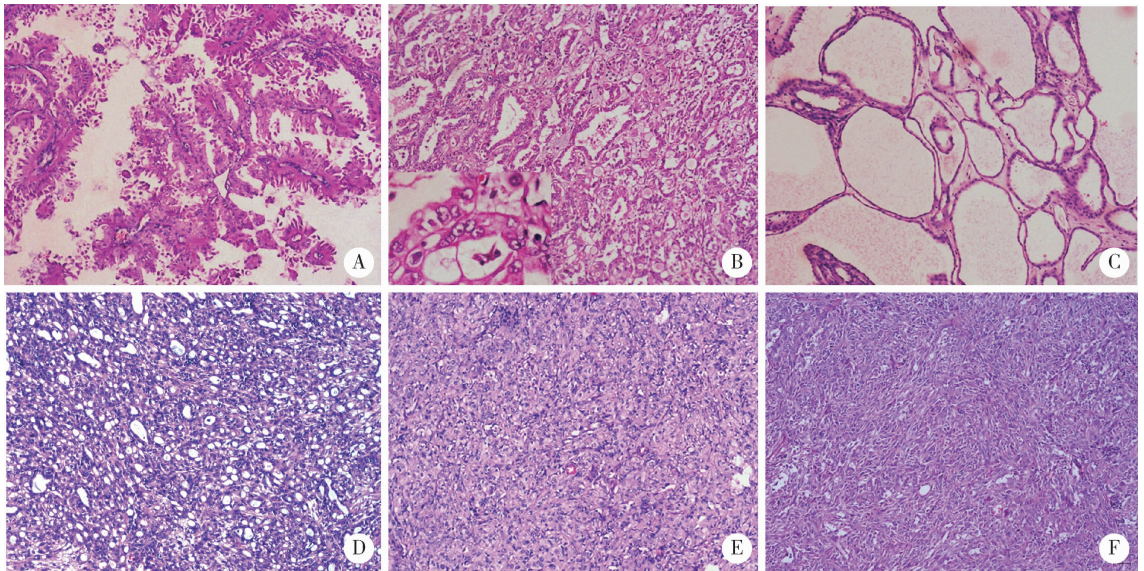
HLRCC 综合征是由 *FH* 基因发生胚系致病性突变而引起的常染色体显性遗传病^[4]。HLRCC 综合征患者的临床表现多样,主要表现有多发性皮肤平滑肌瘤,女性早发、多发性子宫肌瘤以及肾细胞癌发病风险增加^[7]。*FH* 基因突变携带者中,约 75% 发生皮肤平滑肌瘤,79% ~ 100% 的女性患有子宫肌瘤^[8-9],约 20% 患有肾细胞癌^[10]。

表2 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的病理特征

Table 2 Pathologic features of FH-RCC

| Patient No. | Size/cm | Initial histological type | Fuhrman grade | pTNM stage | Histological structures | | | |
|-------------|---------|---------------------------|---------------|------------|-------------------------|-----------|--------------|------------|
| | | | | | Solid | Papillary | Tubulocystic | Cribriform |
| 1 | 12.0 | PRCC II | G3 | pT3aN1 | - | Yes | Yes | Yes |
| 2 | 6.5 | PRCC II | G3 | pT3aN1 | - | Yes | Yes | - |
| 3 | 11.0 | PRCC II | G3 | pT2b | - | Yes | Yes | - |
| 4 | 6.5 | PRCC II | G3 | pT4N1 | Yes | Yes | - | - |
| 5 | 8.5 | PRCC II | G3 | pT4N1 | - | Yes | - | - |
| 6 | 10.5 | CDC | G3 | pT4N1 | Yes | Yes | Yes | - |
| 7 | 12.0 | U-RCC | G4 | pT4N1 | Yes | Yes | Yes | Yes |
| 8 | 9.0 | U-RCC | G3 | pT3aN1 | - | Yes | Yes | Yes |
| 9 | 8.0 | PRCC II | G3 | pT3bN2 | Yes | Yes | Yes | - |
| 10 | 11.0 | PRCC II | G3 | T3a | - | Yes | Yes | - |
| 11 | 2.1 | CDC | G3 | pT1a | - | - | Yes | - |

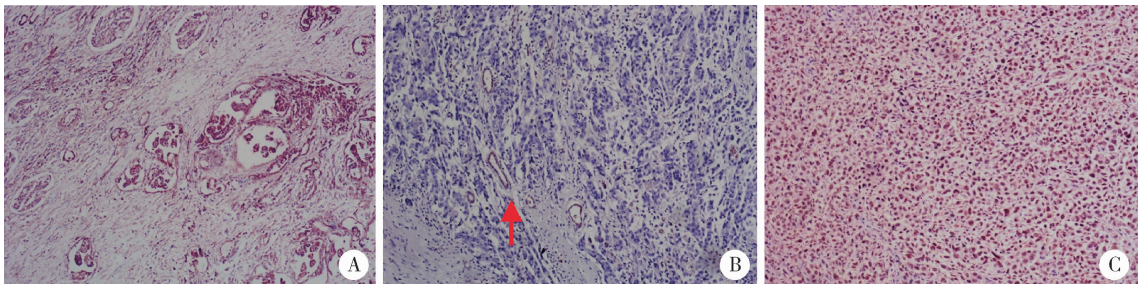
FH-RCC, fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma; PRCC, papillary renal cell carcinoma; CDC, collecting duct carcinoma; U-RCC, unclassified renal cell carcinoma.



A, papillary structure, resembling type II papillary renal cell carcinoma; B, tubular structure, resembling collecting duct carcinoma and high magnification shows eosinophilic (viral inclusion-like) macronucleoli with perinucleolar clearing (lower left, HE $\times 200$); C, cystic structure; D, cribriform and tubular structure; E, solid structure; F, sarcomatoid area.

图1 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌的组织病理学特点(HE $\times 40$)

Figure 1 The histological features of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma (HE $\times 40$)



A, positive FH staining of non-FH-RCC (lower right) and normal kidney tissue (upper left); B, negative FH staining of FH-RCC and positive FH staining of residual normal renal tubules (arrow); C, diffuse strong positive staining of TFE3. FH, fumarate hydratase; FH-RCC, fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma.

图2 免疫组织化学染色($\times 40$)

Figure 2 Immunohistochemical staining ($\times 40$)

FH 基因编码的延胡索酸水合酶是一种高度保守的蛋白质,在线粒体中参与三羧酸循环,催化延胡索酸与苹果酸之间的可逆反应。以往大多研究认为,HLRCC 的发病机制与 *FH* 表达缺失引发的细胞内一系列的生化反应有关^[11]。*FH* 基因的双等位基因失活是 HLRCC 肿瘤细胞的遗传学特征^[11],基因检测到肿瘤细胞存在 *FH* 致病性胚系突变是诊断 HLRCC 相关肾细胞癌的金标准。*FH* 基因功能丧失性突变存在多种突变类型,其中错义突变最为常见,无义突变、插入或缺失、移码突变、剪接位点突变也都有报道,其 4~7 号外显子为突变热点区^[12-13]。临床上,76%~100% 的 HLRCC 综合征家庭检测到了 *FH* 基因的致病性突变^[12-13],检测阴性的患者可能存在大片的缺失或扩增^[8]。对于基因检测阴性的患者,可以采用定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, Q-PCR)、多重连接探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 等技术来揭示 *FH* 基因的拷贝数改变^[14-15]。*FH* 基因缺失引起延胡索酸水合酶表达下降,三羧酸循环受阻,底物延胡索酸表达上调。延胡索酸作为一种硫醇反应化合物,能够与半胱氨酸残基的巯基部分发生反应,在生理条件下产生 2-琥珀酸-半胱氨酸 (S-2-succino-cysteine, 2SC),该反应被称为蛋白质的琥珀酸化^[16]。肿瘤组织中,*FH* 和 2SC 的免疫组织化学染色结果对诊断 FH-RCC 有临床价值^[17-18],细胞质中 *FH* 缺乏和 2SC 高表达支持 FH-RCC 的诊断^[6,10]。

FH-RCC 是因肿瘤细胞存在 *FH* 基因胚系或体系突变而导致 *FH* 蛋白表达缺失的一类特殊类型的肾细胞癌,两种原因引起的肾细胞癌在组织学形态上难以区分,用免疫组织化学染色的方式检测 *FH* 和 2SC 的表达来筛选 FH-RCC 有较高的特异性和敏感性,有文献报道,*FH* 抗体的特异性高达 100%,敏感性为 87.5%,2SC 的特异性和敏感性均为 91.7%^[19]。由于 2SC 的商用抗体尚未上市,本研究仅应用 *FH* 免疫组织化学检测筛选 FH-RCC,因其特异性较高,筛选 FH-RCC 较为可靠,但因无法判断 *FH* 基因的突变类型,故而不能完全代替分子检测,只有分子检测能最终确诊 HLRCC 相关肾细胞癌。

HLRCC 相关肾细胞癌为早发性肾细胞癌,中位发病年龄为 40 岁左右^[15,20-21],Hol 等^[22] 报道了 14 例年龄在 20 岁以下的 HLRCC 相关肾细胞癌,约 7% 的病例在 20 岁之前得到确诊^[10]。本研究选取 60 岁以内的肾细胞癌患者作为研究对象,FH-RCC 患者的发病年龄为 16~53 岁,平均 36.7 岁,发病年

龄低于无 *FH* 缺陷的肾细胞癌患者。HLRCC 相关肾细胞癌患者的临床症状可与普通肾细胞癌相同,包括血尿、腰痛、腰腹痛、可扪及肿块等,但大多数患者诊断时无明显症状,并且不同于其他遗传性肾癌的是,HLRCC 肾癌往往表现为孤立性单侧的肿块^[23]。本组所有患者均表现为单侧孤立性肿块,所有女性患者均有子宫肌瘤病史,仅 1 例患者的一级亲属有肾细胞癌家族史,所有患者均无皮肤平滑肌肿瘤的病史及家族史。因此,对于患有平滑肌瘤的年轻女性肾细胞癌患者,临床应警惕遗传性肾细胞癌的可能。部分 FH-RCC 的诊断缺少临床证据,一方面可能是因为患有皮肤平滑肌瘤的部分 HLRCC 患者仅有微小的皮肤表现^[8],容易被忽视;另一方面可能是因为我国现阶段 35 岁以下的患者很少有兄弟姐妹,导致很难观察到患者一级亲属中的相关临床表现。因此,根据组织病理学特征,给予患者进一步的基因检测是最终确诊的关键步骤。

HLRCC 相关肾细胞癌被 2016 版《WHO 泌尿系统和男性生殖器官肿瘤分类》^[24] 新增为一类独立病种,该分类认为,HLRCC 相关肾细胞癌与具有乳头状结构的肾细胞癌有关,肿瘤细胞内嗜酸性的大核仁及核仁外周空区是其较特异性的细胞学特征。但是,目前文献报道的 FH-RCC 的组织学图谱非常广泛,与 II 型乳头状肾细胞癌、集合管癌^[25] 和差异化的管状囊性肾细胞癌^[26] 等都有重叠,透明细胞癌^[27]、形态类似于琥珀酸脱氢酶缺乏性肾细胞癌的低级别嗜酸性肿瘤^[28] 也有部分病例被报道为 FH-RCC,因此,诊断时需与上述肿瘤相鉴别,免疫组织化学检测对鉴别诊断有一定帮助,但目前关于 FH-RCC 的免疫表型结果报道较少,肿瘤细胞一般为 CK7、TFE3 阴性,PAX8、琥珀酸脱氢酶 B (succinate dehydrogenase B, SDHB) 阳性^[14,17]。本组病例中,CA9、CK7、TFE3 大多阴性,个别病例局灶少许肿瘤细胞阳性表达 CA9、CK7、TFE3。尽管有两例 TFE3 局灶阳性表达,但经 FISH 检测未发现 *TFE3* 基因易位或扩增,可能是由于表观遗传学或其他分子遗传学机制影响了 TFE3 蛋白表达,可排除 Xp11.2 易位/*TFE3* 基因融合相关性肾细胞癌。

Patel 等^[7] 总结并提出了 HLRCC 的临床诊断标准,可以将组织学证实的多发性皮肤平滑肌瘤作为主要标准,将孤立性平滑肌瘤、40 岁前出现的 II 型乳头状肾细胞癌以及女性 40 岁前临床表现严重的子宫肌瘤等作为次要标准,患者符合主要标准或符合不少于 2 条次要标准时,应怀疑其为 HLRCC。Lehtonen 等^[13] 还建议将集合管癌纳入 HLRCC 的诊

断标准。本组将 60 岁以内的 II 型乳头状肾癌及集合管癌患者纳入了研究,有 14.3% (7/49 例) 的 II 型乳头状肾癌、22.2% (2/9 例) 的集合管癌被诊断为 FH-RCC。Ohe 等^[25] 对 51 例先前诊断为集合管癌的病例进行了再次评估和诊断,其中 13 例 (13/51 例,25%) 被重新诊断为 FH-RCC,本研究与其报道的数据基本相符。FH-RCC 多表现出两种或两种以上的生长模式^[25],乳头型是最常见的结构,其他常见类型包括实性、管囊状、筛状型等,个别病例还可以观察到明显的肉瘤样及横纹肌样分化^[18]。本组肿瘤中 90.9% (10/11 例) 表现为乳头状、管囊状、实性片状等不同结构的混合性生长,乳头状和管囊状结构混合性生长方式是 FH-RCC 最常见的生长方式,对于此类患者应加强重视,警惕 FH-RCC 的可能。

FH-RCC 具有高度的侵袭性,容易发生局部进展及远处转移^[29],约一半的患者诊断时已发生转移^[15],最常见的转移部位是腹部或胸部的淋巴结、骨和肝脏^[30],多数患者在确诊后 5 年内死于转移性疾病^[31]。Forde 等^[27] 报道了 23 例 HLRCC 相关肾细胞癌,患者的平均生存期仅 38 个月。本组患者中多数 (7/11 例) 于诊断时已发生淋巴结转移,随访时间 11~82 个月 (平均随访时间 35 个月),平均生存期仅 24 个月,随访终止时,6 例存活患者中的 5 例发生了远处转移和/或淋巴结转移,其中 3 例 (3/5 例) 发生了骨转移,骨转移是最常见的远处转移部位,与既往文献报道结果大致相符。

FH-RCC 的临床管理非常有挑战性。希佩尔-林道 (von Hippel-Lindau, VHL) 综合征等遗传性肾细胞癌的肿瘤生长相对缓慢,且易患双侧和多灶性肿瘤,因同步或异时性肾细胞癌可能需要多次治疗,保护肾功能是这类肿瘤患者的基本考虑因素,因此对于小于 3 cm 的小肾癌多采取保留肾单位的部分肾脏切除术^[32]。HLRCC 相关肾细胞癌通常是单侧孤立性肿瘤,即使是小的原发肿瘤,也可能发生早期转移,及时进行手术干预具有重要的预后意义,推荐宽切缘手术切除,并考虑进行腹膜后淋巴结清扫^[10]。

目前,FH-RCC 的系统药物治疗数据大多限于病例报道。一项评估贝伐珠单抗联合厄洛替尼 (erlotinib) (AVATAR 试验, NCT01130519) 在治疗 HLRCC 相关肾细胞癌中的疗效和安全性的 II 期临床试验正在进行,中期分析显示,其客观缓解率为 65%,中位无进展生存期为 24.2 个月。基于这一试验结果,2018 年美国国立综合癌症网络 (Na-

tional Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了指南^[33],推荐将贝伐珠单抗联合厄洛替尼用于治疗复发性或晚期 HLRCC 患者。近来,Choi 等^[30] 报道了 10 例接受贝伐珠单抗及厄洛替尼联合治疗的进展期 HLRCC 相关肾细胞癌患者,客观缓解率为 50%,中位无进展生存期和总生存期分别为 13.3 个月和 14.1 个月,因此推荐将该联合用药作为治疗 HLRCC 相关肾细胞癌的一线用药。本组患者全部进行了根治性肾切除术,1 例患者进行了肾及输尿管全长切除术。两例患者在术后复发后,均采用了帕博丽珠 (pembrolizuma) 单抗及阿西替尼 (axitinib) 联合治疗,目前病情得到了控制。

FH 突变携带者终生患肾细胞癌的风险为 15%~20%^[11],20 岁之前患肾细胞癌的风险为 1%~2%^[10]。对患有 HLRCC 综合征患者的家庭成员应进行基因检测,存在 FH 突变的携带者应终身监测肾肿瘤。Patel 等^[7] 建议 FH 突变携带者应从 10 岁左右开始,每年定期进行肾 MRI 监测,以便及时发现和治疗肾肿瘤。

综上,FH-RCC 可能是 HLRCC 综合征的表现形式之一,也可能是 FH 基因发生体细胞突变引起的,该肿瘤虽具有一定的特征性形态学改变,但与多种肾细胞癌的组织学形态有重叠,应注意鉴别诊断。FH 免疫组织化学染色有助于诊断 FH-RCC,但确诊 HLRCC 综合征相关肾细胞癌仍需进行分子检测并对其家系进行系统调查。FH-RCC 侵袭性强、易转移、预后差,针对 HLRCC 相关肾细胞癌的发病机制探索新的治疗方法,可能会为 HLRCC 患者带来曙光。

参考文献

- [1] Pivovarcikova K, Martinek P, Grossmann P, et al. Fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma; Chromosomal numerical aberration analysis of 12 cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2019, 39: 63-68.
- [2] 周婷婷,邢金春. FH 基因在遗传性平滑肌瘤病及肾癌综合征中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2014, 20(5): 881-884.
- [3] Alam NA, Bevan S, Churchman M, et al. Localization of a gene (MCUL1) for multiple cutaneous leiomyomata and uterine fibroids to chromosome 1q42.3-q43 [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(5): 1264-1269.
- [4] Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(4): 406-410.
- [5] Hansen AW, Chayed Z, Pallesen K, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(1): adv00012.
- [6] Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer;

- Recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(5): 627–637.
- [7] Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: An update and review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1): 149–158.
- [8] Alam NA, Barclay E, Rowan AJ, et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: An underdiagnosed tumor syndrome [J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(2): 199–206.
- [9] Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer [J]. *J Med Genet*, 2006, 43(1): 18–27.
- [10] Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): Renal cancer risk, surveillance and treatment [J]. *Fam Cancer*, 2014, 13(4): 637–644.
- [11] Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 158–166.
- [12] Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(11): 1241–1252.
- [13] Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics [J]. *Fam Cancer*, 2011, 10(2): 397–411.
- [14] Lau HD, Chan E, Fan AC, 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.
- [15] Muller M, Ferlicot S, Guillaud-Bataille M, et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers [J]. *Clin Genet*, 2017, 92(6): 606–615.
- [16] Alderson NL, Wang Y, Blatnik M, et al. S-(2-succinyl) cysteine: A novel chemical modification of tissue proteins by a Krebs cycle intermediate [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 450(1): 1–8.
- [17] Gupta S, Swanson AA, Chen Y, 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.
- [18] 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.
- [19] Muller M, Guillaud-Bataille M, Salleron J, et al. Pattern multiplicity and fumarate hydratase (FH)/S-(2-succinyl)-cysteine (2SC) staining but not eosinophilic nucleoli with perinucleolar halos differentiate hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinomas from kidney tumors without FH gene alteration [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 974–983.
- [20] Wong MH, Tan CS, Lee SC, et al. Potential genetic anticipation in hereditary leiomyomatosis-renal cell cancer (HLRCC) [J]. *Fam Cancer*, 2014, 13(2): 281–289.
- [21] Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(1): 95–106.
- [22] Hol JA, Jongmans MCJ, Littooij AS, et al. Renal cell carcinoma in young FH mutation carriers: case series and review of the literature [J]. *Fam Cancer*, 2020, 19(1): 55–63.
- [23] Merino MJ, 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.
- [24] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, 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.
- [25] Ohe C, Smith SC, 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.
- [26] Smith SC, Trpkov K, Chen YB, 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.
- [27] Forde C, Lim D, Alwan Y, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: Clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals [J]. *Eur Urol Oncol*, 2020, 3(6): 764–772.
- [28] Smith SC, 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.
- [29] Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3387–3392.
- [30] 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.
- [31] Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, et al. Hereditary renal cancer syndromes: An update of a systematic review [J]. *Eur Urol*, 2010, 58(5): 701–710.
- [32] Joly D, Mejean A, Correas JM, et al. Progress in nephron sparing therapy for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease [J]. *J Urol*, 2011, 185(6): 2056–2060.
- [33] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7): 874–901.

(2021-01-11 收稿)

(本文编辑:任英慧)