

Xp11.2 易位 /TFE3 基因融合相关性肾癌 CT 表现及病理对照分析

雷祎, 刘芳, 范承启, 王洋, 王铁功, 邵成伟

【摘要】 目的:探讨 Xp11.2 易位 /TFE3 基因融合相关性肾癌的 CT 影像学特征及与病理相关性。方法:搜集经病理确诊的、有完整 CT 影像资料的 27 例 Xp11.2 易位 /TFE3 基因融合相关性肾癌患者,总结分析其临床、CT 表现及与病理的相关性。结果:27 例患者中男 14 例,女 13 例,年龄 16 ~ 88 岁,平均 49.7 岁,病灶最大径 2.0 ~ 15.2 cm,平均 5.59 cm。肿瘤形态呈类圆形 15 例,形态不规则 12 例。病灶呈实性 11 例,呈囊实性 16 例,8 例可见钙化灶。11 例实性病灶 CT 平扫密度较均匀,增强后多呈轻度或轻中度强化;16 例囊实性病灶 CT 增强后实性部分明显强化,分别呈结节状(岛屿状)、分隔样强化或边缘不均匀强化。3 例邻近脏器受侵,3 例出现淋巴结转移,4 例可见血管侵犯。结论:Xp11.2 易位 /TFE3 基因融合相关性肾癌通常瘤体体积较大,钙化及病灶内出血、坏死、囊变较多见,CT 增强扫描病灶实性成分强化方式多样,与其肿瘤细胞成分、排列方式及血供有关。

【关键词】 肾肿瘤; Xp11.2 易位; TFE3 基因融合; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R737.11; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)05-0504-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.05.016

CT imaging findings and pathologic correlation of renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions LEI Yi, LIU Fang, FAN Cheng-qi, et al. Department of Radiology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective: To investigate the CT imaging feature and pathologic correlation of the renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions. **Methods:** Complete CT imaging data of 27 patients with renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions were collected. The clinical, pathological and CT imaging features were analyzed, and the related literatures were reviewed. **Results:** Fourteen cases were men, thirteen cases were women. The average age was 49.7 years (age range 16 ~ 88 years). Mean value of maximum diameter of the tumor was 5.59cm (ranging from 2.0 to 15.2cm). 15 tumors were oval, 12 tumors were irregular; 11 tumors were solid, 16 tumors were cystic-solid. CT plain scan showed calcification in 8 lesions. The density in 11 lesions was uniform, they showed mostly mild or mild-to-moderate enhancement after contrast injection. The solid component of 16 cystic-solid lesions showed intensive enhancement after contrast injection, these were nodular, septate or heterogeneous at the border. There was invasion of adjacent viscera in 3 cases, lymph node metastasis in 3 cases and vascular invasion in 4 cases. **Conclusion:** The renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions are usually large, calcification, hemorrhage, necrosis and cystic change are common, solid composition of the lesions shows a variety of enhancement after contrast administration, and these are related to the tumor cell composition, arrangement and blood supply of the tumor.

【Key words】 Kidney neoplasms; Xp11.2 translocation; TFE3 gene fusions; Tomography, X-ray computed

Xp11.2 易位 /TFE3 基因融合相关性肾癌(以下简称 Xp11.2 易位性肾癌)是一种罕见的肾细胞癌亚型,2004 年 WHO 肾脏肿瘤组织病理学分类中将其列为肾细胞癌的一个独立亚型^[1]。目前对该型肾癌的临床报道多集中在临床及病理方面,关于其影像学表现的文献很少,因此存在认识不足。本文回顾性分析 27 例 Xp11.2 易位性肾癌患者的临床及影像学表现,并与病理进行对照分析,旨在提高对该病的认识。

材料与方 法

1. 病例资料

搜集 2014 年 9 月—2016 年 2 月我院经手术病理证实的 27 例 Xp11.2 易位性肾癌患者的临床、CT 及病理资料,27 例患者中男 14 例,女 13 例,年龄 16 ~ 88 岁,平均年龄 49.7 岁。临床表现:16 例体检发现肾脏占位,6 例出现腰腹部不适,5 例无明显诱因出现肉眼血尿。

2. 检查方法

采用螺旋 CT 扫描仪(Toshiba Aquilion One TSX-301A 640 层)行 CT 平扫及三期动态增强扫描,扫描参数:管电压 120 kV,管电流 100 ~ 200 mAs,层厚 5 mm,螺距 0.5 mm,冠状面重建层厚 3 mm。患者检

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院影像医学科

作者简介:雷祎(1991—),女,江苏省昆山人,在读硕士,主要从事腹部影像学诊断工作。

通讯作者:邵成伟, E-mail: cwshao@sina.com

查前常规禁食 4 h 以上,检查前 30 min 口服清水 1000 mL 以充盈胃及十二指肠。先行 CT 平扫,然后经肘前静脉以 3 ~ 4 mL/s 流率团注对比剂碘海醇 80 ~ 100 mL,分别于注药后 30 s、60 s、2 min 行 3 期增强扫描。将获得的图像传至多功能后处理工作站,使用最大密度投影(maximum intensity projection, MIP) 和多平面重组(multi-planar reformation, MPR) 等技术重建图像。

3. 图像分析

观察指标包括病灶位置、大小(最大径)、形态(类圆形、不规则)、边界(清晰、欠清、不清)、质地(囊性、实性、囊实性)及平扫时病灶密度、病灶内是否出现钙化及钙化形态、有无血管受压推移或侵犯(是否有癌栓形成)、有无邻近脏器或区域淋巴结转移、有无远处转移等。肿瘤大小取横轴面图像上每个病灶最大层面的长径,肿瘤内部明显可见液性成分则归为囊实性。所有图像由两位高年资主治医师采用盲法进行阅片,诊断结果差异较大时,第三位医师参与讨论后得出一致结果。

结 果

1. 一般表现

本组 27 例均为单发病灶,病灶位于左肾 12 例(44.4%),右肾 15 例(55.6%)。27 个病灶大小差异较大,病灶最大径 2.0 ~ 15.2 cm,平均 5.59 cm,其中病灶最大径 ≤ 4.0 cm 者 10 例, > 4 cm 者 17 例。肿瘤形态呈类圆形者 15 例(55.6%),形态不规则 12 例(44.4%),其中呈分叶状改变 4 例。病灶边界尚清晰 8 例,边界欠清晰 6 例,边界不清 13 例。病灶以实性为主 11 例(40.7%),呈囊实性 16 例(59.3%)。

2. 平扫 CT 表现

CT 平扫呈混杂密度者 16 例(59.3%),其中含稍高密度的混杂密度病灶 6 例,以低密度为主的混杂密度病灶 10 例(其中 2 例呈分隔样改变)。CT 平扫呈均匀密度者 11 例(40.7%),其中呈等密度 4 例,呈等-稍低密度 4 例,呈稍高密度 3 例。27 例患者中 8 例(29.6%)CT 平扫时可见斑点状、点片状、砂砾样、团块状钙化(图 1)。27 例患者中 6 例(22.2%)病灶内可见斑片状、结节状稍高密度影。

3. CT 增强扫描表现

分析本组 27 个病灶的强化方式,归纳其强化特点如下:病灶以实性成分为主者,平扫密度多均匀一致,增强扫描多呈轻度-轻中度强化(图 2),其强化程度远低于正常肾皮质,也有少数病灶(3 例,11.1%)呈明显强化。囊实性病灶平扫呈混杂密度,增强扫描实性成分明显强化,分别呈结节状(岛屿状)、分隔样、边缘不均匀强化。

结节状(岛屿状)强化:5 例(18.5%)病灶平扫时病灶内见囊性低密度影,病灶边缘见一软组织密度结节,增强后结节皮质期明显强化[强化程度与正常肾皮质相近,CT 值较平扫增加(95.14 ± 18.53) HU],实质期进一步强化[CT 值较皮质期增加(68.55 ± 22.42) HU],延迟期缓慢退出(CT 值低于实质期,稍低于皮质期)。囊性区无强化,明显强化的结节似大海边的岛屿,又称岛屿状强化(图 3)。

分隔样明显强化:3 例(11.1%)病灶平扫呈混杂密度(病灶内见分隔及液性低密度),增强后皮质期分隔明显强化[CT 值较平扫增加(85.17 ± 23.07) HU],实质期稍退出[CT 值较皮质期降低(17.2 ± 4.81) HU],延迟期进一步退出[CT 值较实质期降低(15.17 ± 3.25) HU]。

边缘不均匀强化:8 例(29.6%)病灶呈混杂密度(病灶中央见不规则低密度区,边缘见实性成分,图 4),其中 4 例病灶内部可见点片状、条片状钙化,3 例病

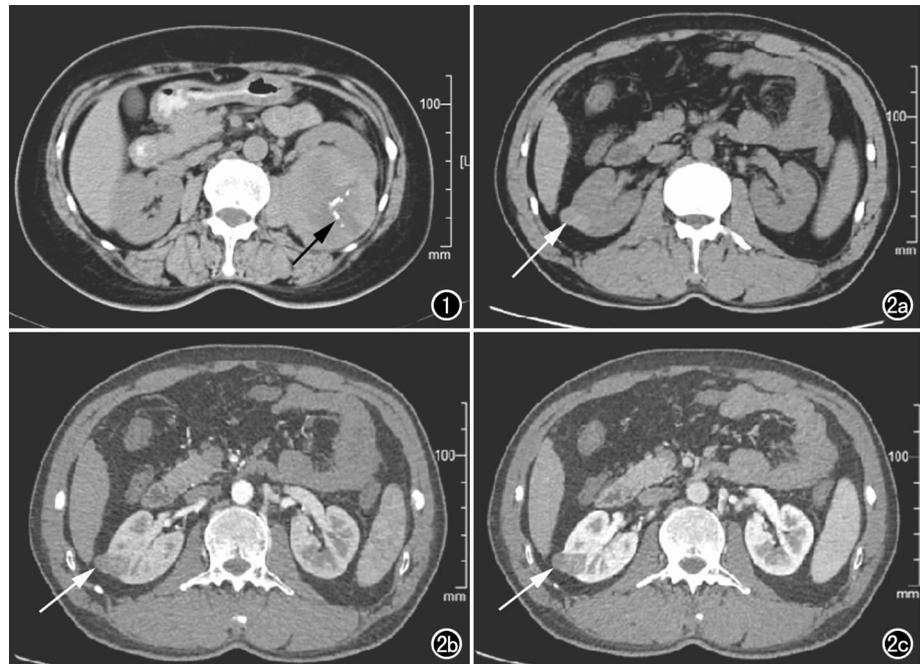


图 1 CT 平扫示左肾中极等密度软组织肿块,病灶内部可见点片状钙化(箭),钙化周围见低密度区。图 2 (右肾)Xp11.2 异位性肾癌患者,男,41 岁。a) CT 平扫示右肾一突出于肾轮廓的稍高密度软组织结节(箭); b) 增强扫描动脉期病灶(箭)呈轻度强化,CT 值约 58.6HU; c) 增强扫描实质期肾实质强化明显,病灶(箭)较动脉期进一步强化,CT 值约 82.4HU。

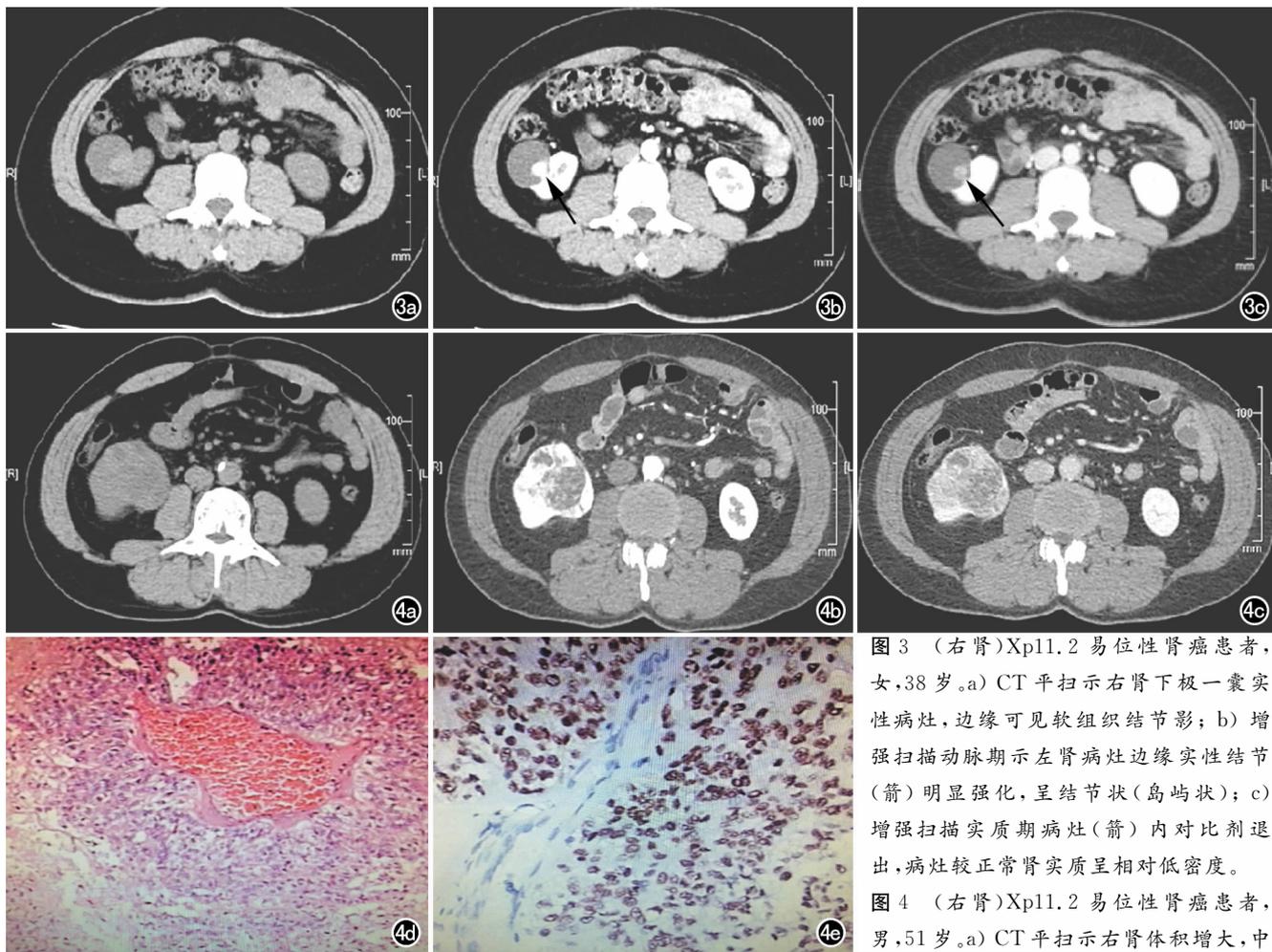


图3 (右肾)Xp11.2 易位性肾癌患者,女,38岁。a) CT平扫示右肾下极一囊实性病灶,边缘可见软组织结节影; b) 增强扫描动脉期示左肾病灶边缘实性结节(箭)明显强化,呈结节状(岛屿状); c) 增强扫描实质期病灶(箭)内对比剂退出,病灶较正常肾实质呈相对低密度。

图4 (右肾)Xp11.2 易位性肾癌患者,男,51岁。a) CT平扫示右肾体积增大,中

下极见等一稍低密度软组织肿块; b) 增强扫描动脉期示肿块边缘实性成分明显不均匀强化,中央见低密度无强化区; c) 增强扫描实质期病灶内对比剂稍退出; d) 镜下示肿瘤组织排列成不规则巢团状结构,胞质红染,部分透亮($\times 100$, HE); e) 免疫组化示 TFE3 阳性(免疫组化染色, $\times 400$)。

灶内部可见斑片状稍高密度影; 增强后皮质期实性成分明显强化[CT值较平扫增加(52.43 ± 20.62) HU], 实质期实性成分进一步强化[CT值较皮质期增加(66.88 ± 19.79) HU], 中央低密度区始终未见明显强化, 其中4例病灶中央可见多发小血管穿行, 延迟期稍退出(CT值低于实质期, 稍低于皮质期)。

4 肿瘤血供及转移征象

病灶血供: 6例可见肾动脉分支供血, 其中2例由两根动脉供血; 2例肿块旁见多发增粗迂曲小静脉; 4例肿块内见多发小血管穿行。淋巴结转移: 3例患者腹膜后见明显肿大淋巴结, 1例病灶周围见小淋巴结。远处脏器转移: 3例患者肝脏出现可疑低密度影, 均在随访过程中发现较以前增大, 同时肝内出现多发转移灶, 其中1例患者除肝转移外还出现腹腔内多发转移(腹膜、网膜)及胸水、腹水; 1例患者初诊时已出现骨转移。血管侵犯: 4例出现血管侵犯, 2例肾静脉及下腔静脉内可见癌栓, 2例有肾静脉侵犯。

27例患者中, 1例术前诊断为血管平滑肌脂肪瘤,

1例误诊为良性肿瘤(考虑畸胎瘤可能), 1例误诊为囊腺瘤, 其余24例均诊断为肾癌。

5. 术后病理结果

大体观: 肿块切面可呈灰黄或金黄色。肿块多数质中, 少部分质软, 局部可见钙化灶、脂肪、出血及坏死。少数病例可见肾门血管、肾盂或输尿管侵犯。

镜下观: 肿瘤组织排列成乳头状、腺泡样或巢状结构; 肿瘤细胞形态多样, 可呈圆形、多角形等; 核大异型, 部分核仁可见, 胞浆可透亮、淡红染或红染, 呈浸润性生长, 可见出血、坏死、钙化, 部分可见丰富的间质血管或间质组织透明变性。

免疫组化: TFE3、ABC、CD10、CD147、VHL均为阳性, VI、VIM、KCAD、CaIX、CAM5.2部分阳性, EA、C-kit、Mel-P、P53均为阴性。

讨 论

JONG等学者于1986年首次报道Xp11.2易位性肾癌, 2004年被世界卫生组织(WHO)肾脏肿瘤组织

病理学分类列为肾细胞癌的一个独立亚型,其具有独特的病理学特征及生物学行为。Xp11.2 易位性肾癌好发于儿童,在成人肾癌中发病年龄年轻化,以中青年尤以女性多见^[2]。本组最年轻患者 16 岁,最年长患者 88 岁,30 岁以下患者 4 例(14.8%),30~60 岁年龄段患者 16 例(59.3%),60 岁以上患者 7 例(25.9%),平均年龄 49.7 岁;男 14 例,女 13 例。本组患者发病年龄及性别分布与文献报道不一致,分析原因认为该型肾癌为 2004 年新分类出的亚型,由于条件限制,许多肾癌手术标本免疫组化检查时并未常规检测 TFE3,因而诊断的病例数偏少,发病率可能被低估,发病年龄及性别分布可能存在偏倚。

1. 病理特点

相关文献认为 Xp11.2 易位性肾癌组织学上最独特的表现是有透明细胞组成的乳头状结构,以及含有颗粒状嗜酸胞浆的巢状结构^[3]。Argani 等^[4] 研究显示,组织学特点可能与融合基因的亚型有关。有文献报道,沙砾体在 Xp11.2 易位性肾癌中有一定的特异性,然而确诊仍需进一步的免疫组化检测是否有 TFE3 表达。Xp11.2 易位性肾癌的肿瘤细胞恒定表达 TFE3,TFE3 可作为 Xp11.2 易位性肾癌的特异性标记物^[5]。

本组 27 个病灶中,20.0% 的病例为以巢状为主的结构,35.0% 的病例为以乳头状为主的结构,45.0% 的病例两者兼有;肿瘤细胞以透明细胞为主的占 50.0%,以嗜酸性为主占 14.3%,两者兼有的占 35.7%。部分病灶内可见钙化、出血、坏死,部分病例肿瘤周围有厚的纤维结缔组织包绕。本组 27 例免疫组化 TFE3 融合蛋白均为阳性,与文献报道一致^[6]。

2. CT 表现及与病理对照分析

关于 Xp11.2 易位性肾癌的病理及临床表现的文献报道较多,对其 CT 影像学特征及生物学行为的报道较少,缺乏大样本多中心的数据分析研究,且观点不统一。

本组患者病灶大小差异明显,体积较大的病灶多见,有 17 例病灶发现时最大径已超过 4.0 cm,其中病灶最大径在 4~7 cm 之间的有 10 例,病灶最大径在 7~10 cm 之间的有 5 例,最大径超过 10.0 cm 的有 2 例;而体积较小(最大径 ≤ 4 cm)的病灶,最大径多为 3~4 cm(6 例),另有少数患者发现时病灶最大径为 2~3 cm(4 例)。笔者推测 Xp11.2 易位性肾癌生长速度较快。

本组病例 CT 平扫表现为混杂密度或均匀等-低密度、稍高密度。Yamashita 等^[7] 认为病灶呈等、低或高密度,与细胞排列方式、是否合并出血坏死、有无炎性细胞浸润及间质纤维成分有关。本组以实性成分为主的病灶(10 例),8 例在 CT 平扫上呈等或稍低密度。

术后病理证实肿瘤细胞胞浆透亮,常合并小片状坏死,可能是其密度稍低的原因,3 例平扫呈稍高密度,病理发现其肿瘤细胞排列成乳头状结构,部分合并出血可能是其密度稍高的原因,本组病例 CT 影像对应的病理表现与文献报道相符。囊实性病灶 CT 平扫呈混杂密度,增强后低密度区始终无强化,术后病理证实均为囊变区或片状坏死区。6 例病灶 CT 平扫可见其内斑点状、小片状高密度影,经病理证实为点状、片状出血。Prasad 等^[8] 学者认为,平扫病灶内的高密度影还与病灶内含蛋白成分的液体较多相关。

分析本组 27 个病灶的 CT 增强扫描表现,发现其强化程度存在明显差异。强化程度为轻度-轻中度的病灶,肿瘤细胞排列方式以乳头状结构为主,肿瘤细胞以透明细胞为主;强化程度为明显强化的病灶,肿瘤细胞排列方式以巢状结构为主,也有巢状及乳头状兼具,肿瘤细胞以嗜酸性细胞为主。笔者推测肿块强化程度的差异与肿瘤细胞的成分及排列有关。本组 6 个病灶 CT 图像上可见肾动脉分支供血,肿块旁可见多发增粗迂曲的小静脉,肿块内可见多发小血管穿行,皮质期明显强化,病理证实间质血管丰富。因此笔者认为肿瘤强化程度的差异还与肿瘤的血供有关。

钙化在 Xp11.2 易位性肾癌中较常见,本组 8 个病灶在 CT 平扫和镜下见高密度钙化灶,多为偏心性,呈砂砾状、点片状、条状、团块状。相关文献报道 Xp11.2 易位性肾癌钙化发生率高于其他亚型^[9],有学者认为病灶内钙化灶的形成与镜下砂砾体的存在相关。CT 图像上发现钙化可能对 Xp11.2 易位性肾癌的诊断具有一定价值。

3. 生物学行为

最初 Xp11.2 肾细胞癌被认为是一种惰性肿瘤,随着认识的深入、病例数的增加,人们发现该型肾癌在儿童患者中呈现惰性过程,即使出现淋巴结转移,预后依然较理想;而在成人中则表现为进展较快、侵袭性强、预后较差。Meyer 等^[2] 报道 5 例成人 Xp11.2 肾细胞癌,均属临床 IV 期,进展迅速,平均存活 18 个月。本组 27 例患者初诊时,3 例患者肝脏出现可疑低密度影,在随访过程中均证实为转移灶,其中 1 例患者除肝转移外还出现腹腔内多发转移(腹膜、网膜)及胸水、腹水;1 例患者初诊时已出现骨转移。另外,术后随访发现另有 4 例患者出现肝脏、肺等其他器官的新发转移灶。

4. 鉴别诊断

Xp11.2 易位性肾癌影像学上需与肾癌常见的几种亚型相鉴别:① 透明细胞癌,在肾癌各亚型中最常见,病灶大小不一,可见假包膜,平扫多呈混杂密度,可见出血、坏死、囊变,透明细胞癌为富血供肿瘤,皮质期强化最显著,实质期强化迅速减退,强化方式为“快进

快出”；而 Xp11.2 易位性肾癌罕见，病灶体积较大，假包膜少见，增强后无“快进快出”的强化特征；② 乳头状细胞癌，为乏血供肿瘤，Hiroki 等^[10] 报道乳头状细胞癌与 Xp11.2 易位性肾癌的病理和影像表现有许多相似之处，增强扫描均可呈轻度或轻中度强化，但乳头状肾癌 CT 平扫密度常较均匀，而 Xp11.2 易位性肾癌 CT 平扫多呈混杂密度，常可见斑片状高密度影；③ 嫌色细胞癌，病灶假包膜常见，密度均匀，很少出现出血、坏死、囊变，可有钙化，部分肿瘤中心有星芒状或轮辐状瘢痕，嫌色细胞癌为乏血供肿瘤，多呈轻中度强化；④ 乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤，极易误诊为肾癌，一般无假包膜，密度较均匀，囊变、坏死及钙化少见，增强扫描多呈均匀、延迟强化。

综上所述，Xp11.2 易位性肾癌较少见，在临床工作中，如遇到青中年患者 CT 平扫图像上可见钙化、出血、囊变及坏死的肾脏占位性病变，其增强扫描表现不同于典型的肾细胞癌，需考虑 Xp11.2 易位性肾癌的可能。

参考文献：

- [1] Eble JN, Sauter G, Epstein M, et al. Pathology and genetics of tumors of urinary system and male genital organs[M]. Lyon, France: IARC, 2004: 37-38.
- [2] Meyer PN, Clark JI, Flanigan RC, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(1): 70-79.
- [3] 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.

- [4] Argani P, Aulmann S, Illei PB, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(10): 1395-1406.
- [5] Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in adults: expand clinical, pathologic and genetic spectrum[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(8): 1149-1160.
- [6] Rao Q, Williamson SR, Zhang S, et al. TFE3 breakapart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(6): 804-815.
- [7] Yamashita Y, Takahashi M, Watanabe O, et al. Small renal carcinoma: pathologic and radiologic correlation[J]. Radiology, 1992, 184(2): 493-498.
- [8] Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation[J]. Radiographics, 2006, 26(6): 1795-1806.
- [9] Koo HJ, Choi HJ, Kim MH, et al. Radiologic-pathologic correlation of renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation[J]. Acta Radiol, 2013, 54(7): 827-834.
- [10] Hiroki K, Masayuki K. Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: radiological findings mimicking papillary subtype[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 33(1): 217-220.

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-04-26)

“肿瘤定量影像专栏”征文通知

精准医疗战略使得医学影像领域向着定量影像的方向快速发展。随着定量影像相关的序列、软件和应用技术的优化，尤其是伴随动态增强血流动力学模型的开发与改进，动态增强定量成像技术在 MRI/CT 领域的研究成果丰硕。为肿瘤良恶性评估及分期、肿瘤化疗药物和抗血管生成药物临床疗效评估提供了更精准的影像评估工具，肿瘤定量影像研究和临床普及应用也成为目前的影像发展热点之一。

为及时报道医学影像工作者开展肿瘤定量成像技术的研究及临床应用的最新成果和进展，《放射学实践》杂志 2017 年拟作“肿瘤定量影像专栏”征文。

征文内容为：CT/MR 增强定量成像技术在肿瘤疾病的定性诊断、分期以及疗效评估的临床和实验研究。征文要求：内容具备创新性、科学性和实用性，层次清楚、逻辑性强；语句通顺、文字简练。实验要经过严格的科研设计，明确病例的入选标准、排除标准及观察指标；样本数应达到相应的标准。

征文时间：2017 年 4 月 1 日 截稿时间：2017 年 12 月 31 日。

投稿网址：www.fsxsj.net，来稿注明“肿瘤定量影像专刊”。

电话：027-83662875

来稿经审稿通过，特予优先发表。

(本刊编辑部)