

抗 TFE3 抗体による免疫染色陽性所見から Xp11.2 転座型腎癌と考えられた 3 例

広島市立広島市民病院泌尿器科¹⁾ 岡山大学病院泌尿器科²⁾

井上 陽 介*¹⁾・関 戸 崇 了²⁾・定 平 卓 也²⁾・高 本 篤²⁾・杉 本 盛 人²⁾
和 田 耕 一 郎²⁾・荒 木 元 郎²⁾・那 須 保 友²⁾

(受付日: 2020 年 6 月 21 日, 受理日: 2021 年 2 月 1 日)

抄録:

1 例目は 27 歳, 女性。CT で 8 cm 大の左腎腫瘍を認め, 左腎癌 cT2aN0M0 と診断し, 腹腔鏡下左腎摘除術を施行した。病理所見で TFE3 免疫染色陽性で, Xp11.2 転座型腎癌と考えられた。術後 24 カ月で傍大動脈リンパ節転移をきたし, sunitinib, axitinib 投与後, 現在 nivolumab を投与中である。2 例目は 32 歳, 女性。CT で 2 cm 大の緩徐に造影される左腎腫瘍を認めた。腹腔鏡下左腎部分切除術を施行し, 病理所見で TFE3 免疫染色陽性, Xp11.2 転座型腎細胞癌と考えられた。術後 50 カ月で, 再発転移を認めていない。3 例目は 31 歳, 女性。CT で右嚢胞性腎腫瘍と転移性肝腫瘍を指摘された。PET-CT で肝臓, 骨, 子宮に多発転移を認め, 肝転移巣を生検し, 未分化の尿路上皮癌と診断された。Gemcitabine + Cisplatin + Paclitaxel による抗癌化学療法を 2 コース施行後, 転移巣の増大, 新たな転移巣 (頭蓋骨, 乳腺) の出現を認めた。新規転移巣を摘出し, 病理所見で TFE3 免疫染色陽性, 最終的に Xp11.2 転座型腎細胞癌と考えられた。Temsirrolimus 投与するも, 病状悪化し, 第 221 病日に死亡した。Xp11.2 転座型腎癌は若年者に多いとされる。確定診断には遺伝子検査または FISH が求められるが, 今回の 3 症例では施行していない。TFE3 免疫染色は Xp11.2 転座型腎癌が疑われる際に有用である。
(西日泌尿. 83: 42-47, 2021)

キーワード: Xp11.2 転座型腎癌, TFE3

緒 言

Xp11.2 転座型腎癌は 2004 年に WHO 腎腫瘍病理学的分類で初めて記載された。X 染色体に存在する transcription factor binding to IGHM enhancer 3 (TFE3), また, 6 番染色体上の microphthalmia-associated transcription factor (Mitf) 遺伝子が染色体転座により活性化し, その遺伝子産物が発癌に関与しているものと推測されている¹⁾。小児や若年女性の症例が多い。病理学的には組織構築像も多様 (乳頭状, 胞巣状) であり, 通常の顕微鏡所見のみでは診断は困難である。抗 TFE3 抗体を用いた免疫染色が有用であり, 近年症例報告が増加している。今回, 我々が経験した Xp11.2 転座型腎癌と考えられた 3 例について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1 27 歳, 女性

主訴 肉眼的血尿

現病歴 肉眼的血尿を主訴に近医を受診し, 精査目的の CT で左腎腫瘍を指摘され, 精査加療目的で当院紹介となった。

入院時現症 身長 160 cm, 体重 54 kg

既往歴 特記事項なし

内服歴 特記事項なし

血液検査 末梢血一般・生化学的所見に異常所見なし。

尿一般沈渣所見 RBC > 100/HPF, WBC 1-4/HPF

腹部 CT 検査 左腎上極に境界明瞭な 80 mm 大の腫瘍性病変を認めた。造影は緩徐であり, 内部不均一に造影されていた。リンパ節, 肝, 肺などに明らかな転移は認めなかった (Fig. 1A)。

手術所見 経腹膜到達法による腹腔鏡手術を施行した。術中に明らかなリンパ節腫大, 癒着は認めず, 根治

* 〒730-8518 広島市中区基町 7 番 33 号
TEL 082-221-2291, FAX : 082-223-5514

的左腎摘除術を施行した。副腎は温存し、リンパ節郭清は施行しなかった。

摘出標本の肉眼的所見 腎上極に存在する 8×8 cm の腫瘍は境界明瞭で、皮膜を伴っていた。剖面はモザイク状で黄色であった (Fig. 1C)。

病理所見 INFb, v1, ly0, pT2a。HE 染色で被膜形成を欠き、豊富な細胞質を有する淡明な細胞が、線維血管間質を有して乳頭状に増殖していた (Fig. 1E)。抗 TFE3 抗体による免疫染色が一部の腫瘍細胞の核に染色され (Fig. 1G)、陽性と判断した。

術後経過 術後経過は良好で術後 7 日目に退院となった。補助療法などは施行せず、外来通院での経過観察とした。術後 12 カ月経過時点から 12 カ月間、妊娠、出産のため画像検査を施行できなかった。術後 24 カ月経過時、CT で傍大動脈リンパ節腫大、縦隔リンパ節腫大を認めた。他に転移を起こす明らかな悪性腫瘍を認めず、腎癌のリンパ節転移と診断、sunitinib の投与を開始した。投与後一旦リンパ節は縮小したが、縦隔リンパ節が増大に転じ、投与開始後 18 カ月で axitinib に変更、リンパ節は一旦縮小したものの、再度増大を認め、axitinib 投与後 6 カ月で nivolumab に変更、術後 50 カ月時点で nivolumab 投与継続中である。

症例 2 32 歳、女性 (インドネシア出身)

主訴 右下腹部痛

現病歴 右下腹部痛の精査中に CT で左腎腫瘍を指摘された。当初は凍結療法目的で当院紹介となるも、腎生検で転座型腎癌の可能性を指摘されたため、当科紹介となった。

入院時現症 身長 149 cm、体重 49 kg

既往歴 側頭葉てんかん

内服歴 カルバマゼピン

血液検査 末梢血一般・生化学的所見に異常所見なし。

尿一般沈渣所見 異常所見なし

腹部 CT 検査 左腎下極に 20 mm 大の緩徐に造影効果のある腫瘍性病変を認めた (Fig. 1B)。

腎生検病理所見 INFb, v0, ly0, pT1a。基底膜様物質を取り囲み、ロゼット形成を示す腫瘍細胞が認められ、組織像と合わせると、6p21 転座型腎癌が疑われた。

手術所見 後腹膜到達法による腹腔鏡下左腎部分切除術を施行した。

摘出標本の肉眼的所見 境界明瞭で被膜を伴う 20 mm の腫瘍性病変。剖面は灰白色であった (Fig. 1D)。

病理所見 INFb, v0, ly0, pT1a。腫瘍断端は陰性であった。明るい細胞質を持つ腫瘍細胞の増殖、腫瘍内に

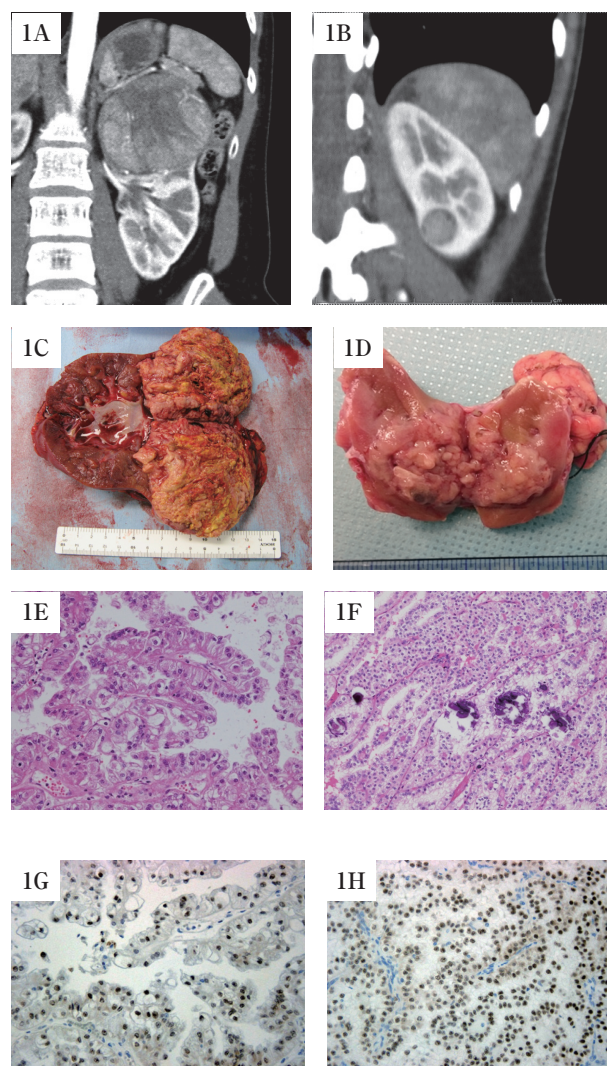


Fig. 1 A: Case 1: An 80-mm tumor with slight enhancement in the upper pole of the left kidney
B: Case 2: A 20-mm tumor with slight enhancement in the lower pole of the left kidney
C: Case 1: Surgical specimen. The renal cell tumor which has a yellow mosaic surface is visible in the upper pole of the kidney.
D: Case 2: Surgical specimen. The renal cell tumor is grayish white.
E: Case 1: Microscopic findings show papillary proliferation. Tumor cells have acidophilic cells. (HE, $\times 400$)
F: Case 2: Microscopic findings show proliferation of tumor cells with clear cytoplasm. (HE, $\times 40$)
G: Case 1: The majority of tumor cells demonstrate positive nuclear staining for TFE3 (TFE3, $\times 400$)
H: Case 2: The tumor cells demonstrate positive nuclear staining for TFE3 (TFE3, $\times 40$)

石灰化を認め (Fig. 1F), 免疫染色で腫瘍細胞の核が TFE3 陽性であることから, Xp11.2 転座型腎癌であると考えられた。(Fig. 1H)。

術後経過 術後より再発は認めず, 術後 50 カ月で再発転移は認めていない。

症例 3 31 歳, 女性

主訴 右下腹部痛

現病歴 右下腹部痛の精査中に CT で右嚢胞性腎腫瘍および転移性肝腫瘍を指摘され, 当院紹介受診となった。

入院時現症 身長 159 cm, 体重 55.9 kg

血液検査所見 WBC 11440/ μ L, PLT 40.4×10^4 / μ L, NE 76.2/ μ L, CRP 2.76 mg/dL

尿一般沈渣所見 異常所見なし

臨床経過 PET-CT で肝臓, 骨, 子宮に多発性の高集積を認めた (Fig. 2A)。診断目的に肝転移巣の生検を施行し, この時点では未分化の尿路上皮癌と診断された

(Fig. 2D, 2E)。右腎盂癌 cT4N0M1 と診断し, Gemcitabine + Cisplatin + Paclitaxel による抗癌化学療法を開始したが, 2 コース終了時点での効果判定のための CT で転移巣の増大および新たな転移巣 (頭蓋骨, 乳腺) の出現を認めた (Fig. 2B, 2C)。頭蓋骨および乳腺の転移巣を摘出したところ, 病理診断で TFE3 染色が陽性であったため (Fig. 2F, 2G), 原発巣は Xp11.2 転座型腎癌であると考えられた。Temsirolimus による治療を開始したが, 病状が進行し, 第 221 病日に死亡した。

考 察

Xp11.2 転座型腎癌は, 染色体 Xp11.2 上に存在する TFE3 遺伝子が, 様々な染色体上に存在する遺伝子と融合することによって生じる稀な腎疾患であり, パートナー遺伝子としては, 染色体 17q25 上に存在する ASPL, 1q21 上に存在する PRCC, 1p34 に存在する PSF, Xq12 に存在する NonO, 17q23 に存在する CLTC などが知られている¹⁾。2004 年 WHO 腎腫瘍病理学的分類で初めて記載され, 本邦の腎癌取扱規約では 2011 年発刊の第 4 版で追加された。2016 年の WHO 改訂では, 6p21 転座型腎癌とともに MiT ファミリー転座型腎細胞癌に分類されている²⁾。主として小児や若年成人に発生する腫瘍として知られているが, 成人での報告例も増加しており, 成人での発生頻度は 1~1.6%と見積もられている³⁾。堀江らの 33 例の報告によると, 男女比は 3:2, 年齢の中央値は 20 歳 (4~59 歳) であった⁴⁾。一方, Cheng らの計 147 例のメタアナリシスによると, 成人の有病率は女性の方が男性よりも高かった⁵⁾。また, 他の腎癌と比較して, 予後は一般的に不良であるとされる⁶⁾⁷⁾。CT 画像所見としては, 腫瘍の境界は明瞭で, 造影効果は乳頭状腎細胞癌様に緩徐であり, その他, 辺縁を縁取る石灰化影や内部の点状石灰化影などが報告されている⁸⁾。肉眼的には境界明瞭な腫瘍を形成するが, 被膜形成はない。断面では黄褐色調を呈し, 出血, 壊死もしばしばみられる。乳頭状腎細胞癌と同様な所見を呈するため, 術前診断は困難であるとされる⁹⁾。組織学的特徴としては, ASPL-TFE3 では淡明細胞と好酸性腫瘍細胞が混在して増殖し, 細胞質の豊富な腫瘍細胞もみられ, 水泡状のクロマチンや小さな核小体が目立つ。胞巣状もしくは偽乳頭状の増殖がみられ, 間質には硝子結節や砂粒体がみられる。一方, PRCC-TFE3 では細胞質の豊富な腫瘍細胞や間質変化は目立たず, 胞巣状や充実性の増殖を主体とし, 乳頭状の増殖もみられる。多様な組織型を示し, 乳頭状腎細胞癌や淡明細胞型腎細胞癌と類似する点もあり, HE 染色所見のみで診断するのは困難である⁸⁾。Xp11.2 転

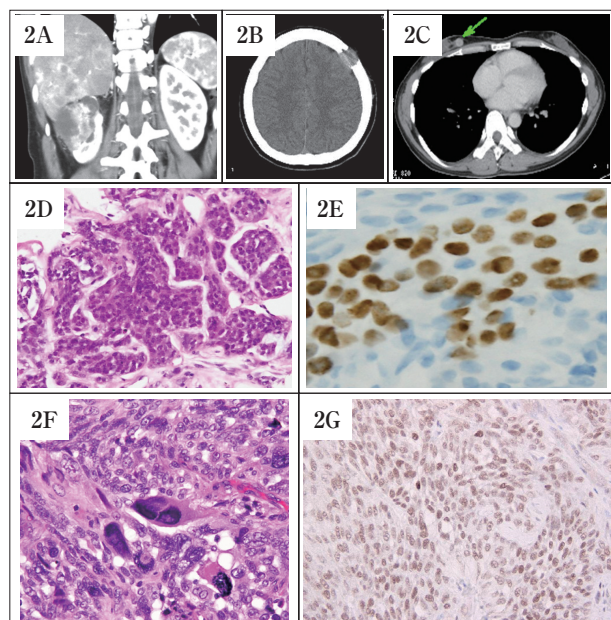


Fig. 2 (Case 3)

- A: An 8-cm tumor mass in the right upper pole of the right kidney
- B: Osteolytic lesion in the left frontal region of the skull
- C: New metastatic lesion in the right mammary gland
- D, E: CT-guided liver and kidney biopsy
- D: Tumor cells grow in a follicular or solid pattern (HE, $\times 40$)
- E: Partially positive p63 staining (p63, $\times 40$)
- F, G: Right mammary gland
- F: Tumor cells have a phloem-like structure and show a solid to papillary pattern. (HE, $\times 40$)
- G: Positive nuclear staining for TFE3 (TFE3, $\times 40$)

Table 1 Summary of 3 cases of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma

	Case 1	Case 2	Case 3
Age	27	32	31
Gender	Female	Female	Female
Laterality	Left	Left	Right
Clinical TNM stage	T2aN0M0	T1aN0M0	T4N0M1
Operation	RN	PN	Biopsy
Outcome	AWD	NED	DOD
Follow-up period (months)	50	50	7
Additional treatment after operation	Sunitinib Axitinib Nivolumab	(-)	GEM + CDDP + PTX Temozolimus

座型腎癌は融合遺伝子の形成により、核に TFE3 蛋白が過剰発現するため、免疫染色により TFE3 蛋白を同定することが診断に有用である¹⁰⁾。TFE3 蛋白の 2+ (弱拡大にて容易に認識できる程度) 以上の核内発現をもって通常診断する一方、偽陽性になることも多いとされる。広部らは過去の腎癌症例 631 例を再検討し、20 例 (3.2%) が TFE3 染色陽性であり、FISH 法を用いて再検討したところ、最終的に 5 例 (0.8%) が転座型腎細胞癌と診断されたと報告している¹¹⁾。RT-PCR 法では融合遺伝子を同定することが確実であるが、凍結切片を必要とする。一方、FISH 法では、パラフィン切片を用いることにより、TFE3 遺伝子の分裂を確認することで診断可能である。TFE3 染色では陰性であったものの、FISH 法で確定診断がついた症例も報告されている¹²⁾。免疫染色だけで診断するのではなく、FISH 法や、RT-PCR 法などの遺伝子分析が、最終的な確定診断には検討されるべきである。

今回の 3 症例についてまとめた表を示す (Table 1)。年齢の中央値は 30 歳 (27~32 歳) と比較的若年で、3 症例とも女性であった。また、CT で病変が緩徐に造影される点が、画像所見として典型的な腎細胞癌とは異なっていた。その他、臨床的に他の腎細胞癌と異なる特徴として、診断時にリンパ節転移や遠隔転移を有する症例が多い点がある。若年成人での術前診断にてリンパ節転移が目立つ症例では、この疾患を考慮すべきである。診断時に、33% の患者で転移が同定されたという報告もある¹³⁾。自験例では、3 例中 1 例が診断時に転移巣を有していた。また、TFE3 免疫染色が陽性であったため、臨床的に Xp11.2 転座型腎癌と診断、治療を施行しているが、本来であれば FISH 法を施行することが望ましい。

しかしながら今回の 3 症例では施行に至っていない。当院でも FISH 法を施行することは容易ではなく、施行可能な施設に限られる。今後は各施設における病理検査の充実化が必要となるが、若年者という臨床像や CT 画像所見などから、本疾患を想起することが大切である。

治療法に関しては、未だ確立していないのが現状である。切除可能な腎癌の場合には、基本的には根治的腎摘術が検討される。本疾患が転移した場合、分子標的薬を用いた全身療法に対する反応は不良である¹⁴⁾。分子標的薬のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) である sunitinib や、哺乳類ラバマイシン標的蛋白質 (mTOR) 阻害薬である everolimus が有効であるとする報告もあるが¹⁵⁾¹⁶⁾、症例数が少なく、効果ははっきりとしていない。今回経験した症例でも、TKI である sunitinib や axitinib、また、mTOR 阻害薬である temsirolimus に対する反応は不良であった。また、抗 PD-1 抗体使用の報告もあるが、やはり症例数が少なく、その有効性は明確化されていない¹⁷⁾。転移性 Xp11.2 転座型腎癌の症例報告数は依然として少なく、さらなる報告を通して、方針の検討が必要である。

結 語

Xp11.2 転座型腎癌と考えられた 3 例を経験した。確定診断に求められる遺伝子検査または FISH を施行するには至っていないが、TFE3 免疫染色は Xp11.2 転座型腎癌が疑われる際に有用である。

文 献

- 1) Kuroda, N. et al.: Review of renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene

- fusions with focus on pathobiological aspect. *Histol. Histopathol.* **27**: 133-140, 2012.
- 2) Srigley, J. R. et al.: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* **37**: 1469-89, 2013.
 - 3) Kmetec, A. and Jeruc, J.: Xp 11.2 translocation renal carcinoma in young adults; recently classified distinct subtype. *Radiol. Oncol.* **48**: 197-202, 2014.
 - 4) 堀江憲吾・他: Xp11.2 転座腎細胞癌の 1 例. 泌尿器科紀要. **57**: 129-133, 2011.
 - 5) Cheng, X. et al.: Clinical characteristics of XP11.2 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Urol.* **16**: 40, 2016.
 - 6) 黒田直人・他: 転座型腎細胞癌 up-to-date. 高知赤十字病院医学雑誌. **19**: 1-4, 2014.
 - 7) Rao, Q. et al.: Xp11.2 translocation renal cell carcinomas have a poorer prognosis than non-Xp11.2 translocation carcinomas in children and young adults: a meta-analysis. *Int. J. Surg. Pathol.* **18**: 458-64, 2010.
 - 8) 飯沼光司・他: Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法にて診断した Xp11.2 転座腎細胞癌の 1 例. 泌尿器科紀要. **62**: 411-414, 2016.
 - 9) Kato, H. et al.: Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: radiological findings mimicking papillary subtype. *J. Magn. Reson. Imaging.* **33**: 217-20, 2011.
 - 10) Komai, Y. et al.: Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin. Cancer Res.* **15**: 1170-6, 2009.
 - 11) 広部恵美・他: Xp11.2 translocation renal cell carcinoma の臨床病理学的検討. 泌尿器外科. **27**: 14-16, 2014.
 - 12) Hirobe, M. et al.: Clinicopathological characteristics of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in adolescents and adults: Diagnosis using immunostaining of transcription factor E3 and fluorescence in situ hybridization analysis. *Int. J. Urol.* **23**: 140-145, 2016.
 - 13) Sudour-Bonnange, H. et al.: Cutaneous metastases during an aggressive course of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in a teenager. *Pediatr. Blood Cancer.* **61**: 1698-700, 2014.
 - 14) Malouf, G. G. et al.: Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann. Oncol.* **21**: 1834-1838, 2010.
 - 15) Numakura, K. et al.: A case study of metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma effectively treated with sunitinib. *Int. J. Clin. Oncol.* **16**: 577-80, 2011.
 - 16) 荒川ゆうき・他: 分子標的薬による治療を行った Xp11.2 転座型腎細胞癌の 1 例. 日小児血液・がん会誌. **51**: 550-554, 2014.
 - 17) Walter, B. et al.: Determination of the expression of PD-L1 in the morphologic spectrum of renal cell carcinoma. *J. Cancer.* **11**: 3596-3603, 2020.

Xp11.2 TRANSLOCATION RENAL CELL CARCINOMA DIAGNOSED HISTOLOGICALLY: A REPORT OF THREE CASES

YOSUKE INOUE

Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital/Urology, Hiroshima, Japan

TAKANORI SEKIDO, TAKUYA SADAHIRA, ATUSHI TAKAMOTO,
MORITO SUGIMOTO, KOUITIROU WADA, MOTOO ARAKI AND YASUTOMO NASU

Okayama University Hospital/Urology, Okayama, Japan

Abstract:

Case 1 was a 27-year-old woman. CT revealed a left 8-cm renal tumor. The patient underwent left

laparoscopic nephrectomy. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma (Xp11.2 RCC) was considered since immunohistochemistry showed positive findings for TFE3 staining. 24 months after surgery, sunitinib was initiated due to paravalvular lymph node metastasis. Because the case was refractory to the treatment, axitinib followed by nivolumab was administered. Case 2 was a 32-year-old woman. CT revealed a 2-cm slow-growing contrast-enhanced left renal tumor. The patient underwent left laparoscopic partial nephrectomy and was diagnosed with Xp11.2 RCC based on positive TFE3 staining on histological examination. No recurrence or metastasis was observed 50 months after the operation. Case 3 was a 31-year-old woman. CT scan revealed a right cystic kidney tumor and a metastatic liver tumor. Multiple metastases were found in the liver, bone, and uterus on PET-CT, and a biopsy of the liver metastases revealed the diagnosis of undifferentiated urothelial cancer. After 2 courses of chemotherapy with Gemcitabine + Cisplatin + Paclitaxel, the metastases progressed and new metastases (skull and mammary gland) appeared. New metastatic lesions were removed by surgery, and the pathological diagnosis showed positive findings for TFE3 staining. Finally, Xp11.2 RCC was considered. Treatment with temsirolimus was initiated, however the patient's condition worsened, resulting in death on the 221st day. Xp11.2 RCC is more common among younger patients. A genetic test or FISH should be performed for a definitive diagnosis but was not performed for these 3 cases, however immunostaining with TFE3 is a useful test when Xp11.2 RCC is suspected. (Nishinoh J. Urol. **83**: 42-47, 2021)

key words: Xp11.2 translocation renal cell carcinoma, TFE3
