

## Xp11.2 転座腎細胞癌の1例

堀江 憲吾<sup>1\*</sup>, 菊地 美奈<sup>1</sup>, 三輪 好生<sup>1</sup>, 南館 謙<sup>1</sup>  
 横井 繁明<sup>1</sup>, 仲野 正博<sup>1</sup>, 出口 隆<sup>1</sup>, 江原 英俊<sup>2</sup>  
 浅野 奈美<sup>3</sup>, 広瀬 善信<sup>3</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座泌尿器科学

<sup>2</sup>村上記念病院泌尿器科, <sup>3</sup>岐阜大学医学部附属病院病理部

### A CASE OF Xp11.2 TRANSLOCATION RENAL CELL CARCINOMA

Kengo HORIE<sup>1</sup>, Mina KIKUCHI<sup>1</sup>, Kosei MIWA<sup>1</sup>, Yuzuru MINAMIDATE<sup>1</sup>,  
 Shigeaki YOKOI<sup>1</sup>, Masahiro NAKANO<sup>1</sup>, Takashi DEGUCHI<sup>1</sup>, Hidetoshi EHARA<sup>2</sup>,  
 Nami ASANO<sup>3</sup> and Yoshinobu HIROSE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Gifu University

<sup>2</sup>The Department of Urology, Murakami Memorial Hospital

<sup>3</sup>The department of Surgical Pathology, Gifu University Hospital

Xp11.2/TFE3 translocation renal cell carcinoma (RCC), a recently classified distinct subtype, is a rare tumor that usually affects children and adolescents. The morphology and biological behavior are not widely recognized, Xp11.2 translocation RCC is suggestive of early metastases despite the small tumor size. The definitive diagnosis requires the evidence of several different reciprocal translocations involving the TFE3 gene located on chromosome Xp11.2. Here, we present a case of Xp11.2 translocation RCC in an 18-year-old male. He was referred to our hospital because of a right renal tumor with macroscopic hematuria and right flank colic. The radiographic evaluation including magnetic resonance imaging (MRI) suggested it to be a typical papillary renal cell carcinoma or benign renal tumor. He underwent laparoscopic nephrectomy against the repeat symptom in spite of small tumor (3.5 cm in diameter). The immunohistochemical study revealed nuclear staining for TFE3 protein in the cancer cells. The urologic and radiologic outcomes were satisfactory after more than 1 year of follow-up.

(Hinyokika Kiyo 57 : 129-133, 2011)

**Key words :** Xp11.2 translocation RCC, TFE3

### 緒 言

X染色体（または6番染色体）と1番染色体もしくは17番染色体との間での転座を有する若年性腎細胞癌が2004年 WHO ヒト腎腫瘍の病理学的分類に初めて含記載された(XP11.2 転座腎細胞癌)<sup>1)</sup>。この腎癌は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。現時点では予後および進行例での治療法は確立していない。今回われわれは Xp11.2 転座腎細胞癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者 : 18歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿, 右側腹部痛

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 父方の祖父が肺癌, 糖尿病

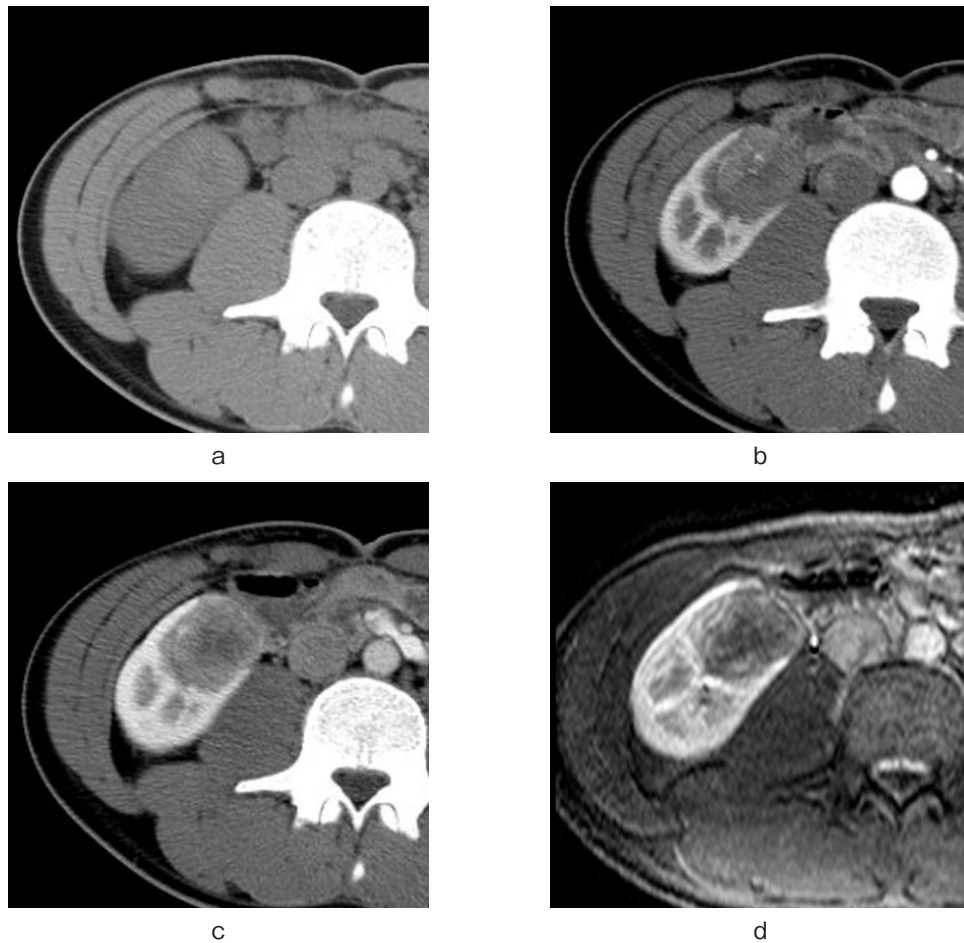
現病歴 : 2008年10月, 肉眼的血尿が出現し, 翌日に右側腹部の激痛を認めたために近医を受診した。側腹部痛は鎮痛剤投与にて軽快し, 疼痛の精査のためにCTを施行した。腹部CTにて右腎腫瘍を認めたために当科に紹介となった。

入院時現症 : 身長 180 cm, 体重 66 kg, 体温 36.2°C, 血圧 113/72 mmHg, 脈拍81/分, 体表リンパ節腫脹なし, 甲状腺腫大なし, 腹部は平坦で軟, 右側腹部に圧痛あり, 下腿浮腫なし。顔面に座瘡を認めた。

血液検査 : 入院時の血液一般および生化学検査では特に異常は認めなかった。尿検査にて赤血球 55~99/HPFを認めたが, 腫瘍マーカー (SCC, CA19-9, sIL-2R, AFP) には異常を認めなかった。

腹部CT検査 : 右腎下極に境界明瞭な 35×38 mm の腫瘍を認めた。造影効果に乏しく, 被膜様構造を認めた。リンパ節, 肺, 肝その他に転移を疑わせる所見

\* 現 : 岐阜県総合医療センター



**Fig. 1.** a-d: CT and MRI revealed a 33×38 mm mass in the inferior portion of the right kidney.

は認めなかった (Fig. 1a~c).

腹部 MRI 検査：腫瘍は T2 強調像にて腫瘍は辺縁が低信号を示し、内部が淡く不均一な濃染を呈した。ガドリニウム造影 MRI では腫瘍は増強効果に乏しく、内部は淡い不均一な濃染を呈した。造影遅延相で被膜様の構造を認めた。T2 強調像の信号強度や造影パターンから、オンコサイトーマは否定的で、拡散強調像での異常信号に乏しく、リンパ腫は否定的であった。また phase-shift imaging では脂肪検出は明らかではなく、TE 延長に伴って信号のにじみを認めるため、腫瘍内部には出血成分の混在が疑われた (Fig. 1d)。

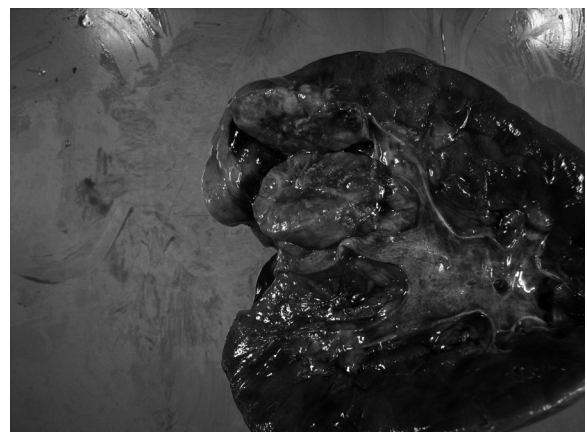
以上より脂肪成分の少ない腎血管脂肪腫、または後腎性腺腫などの良性疾患が疑われたが、乳頭状腎癌も否定できなかった。

前回の症状から18日後の早朝に肉眼的血尿を伴う右側腹部の痙痛が再発し、当院救急外来を受診した。腫瘍の大きさに比べて症状が強く、腎悪性腫瘍の可能性を考慮し、本人家族の同意のもと右腎摘除術を行うこととした。

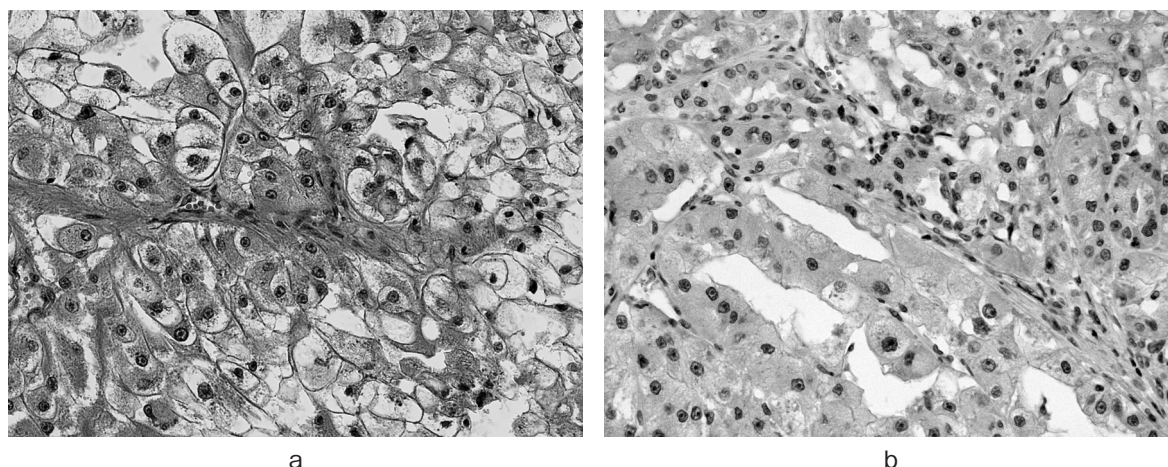
手術所見：2008年10月全身麻酔下に左半側臥位にて経腹膜到達法による腹腔鏡手術を施行した。術中に明

らかなリンパ節腫大、癒着は認めず、右根治的腎摘除術を施行した。

摘出標本の肉眼所見：腎下極に存在する 3×4×3 cm の腫瘍は境界明瞭で被膜に石灰化を伴い、断面は白色であった。一部は腎盂粘膜を超えて浸潤し、典型的な淡明細胞癌とは明らかに異なる印象であった



**Fig. 2.** Surgical specimen. The renal cell tumor showed carcinomatous proliferation of malignant epithelial cells arranged in papillary, nested patterns.



**Fig. 3.** Microscopic findings. Neoplastic cells containing granular eosinophilic cytoplasm and clear cytoplasm. The majority of tumor cells demonstrate nuclear staining for TFE3.

(Fig. 2).

病理組織所見: 好酸性顆粒状ないし淡明で豊かな細胞質を持つ腫瘍細胞が, 充実胞巣状ないし乳頭状に増殖し, 部分的に壊死巣を伴っていた. 核は円形・類円形のものが主体で, 萎縮していびつな多角形となりヘマトキシリンに濃染するものも混在していた. 明らかな砂粒体, hyaline nodule, メラニン色素のまとまった出現は認めなかった. 萎縮した腎実質との間の被膜に, 腫瘍胞巣の一部が分離してみられ, 小脈管への侵襲を示唆する部分を認めた (Fig. 3a).

免疫染色: 抗 TFE3 抗体は一部の腫瘍細胞の核に陽性, CD10 は一部の腫瘍細胞の細胞膜に陽性, Melanosome・Melan-A は陰性であった (Fig. 3b).

以上より, 本症例は WHO: 2004 tumors of the kidney 分類での renal carcinomas associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusions (Xp11.2 転座腎細胞癌) と診断した.

術後経過: 術後経過良好で第7病日で退院となった. 補助療法などは施行せず外来で慎重に経過観察とした. 術後18か月に多発の肺転移を認めた. 他に転移は認められず, 現在はインターフェロン  $\alpha$  を導入し, 病変の拡大は認めていない. 今後, 厳重な経過観察を行っていく予定である.

## 考 察

1980年代後半から, 1) 組織学的には乳頭状構築を示し, 2) Xp11 を切断点とする均衡型相互転座を認め, 3) 小児/若年成人に好発する特徴をもった腎細胞癌が, 散発的に報告された<sup>2)</sup>. いずれも TFE3 関連融合遺伝子を有し, 典型的な腎細胞癌と異なる性質を持つことが明らかとなった. われわれが調べた限り, 海外および国内報告例は自験例を含め34例である (Table 1).

Xp11.2 転座腎細胞癌における切断点からクローニ

ングされた TFE3 関連融合遺伝子は転写調整因子であり, 転座によりキメラ化した変異遺伝子が様々な遺伝子群を活性化して癌化すると推測されている<sup>3)</sup>. その転座領域は t (x; 1) (p11.2; q21), t (x; 17) (p11.2; q25) と 2 型が存在しており, 前者の切断点から PRCC (papillary renal cell carcinoma)-TFE3 (transcription factor binding to IGHM enhancer 3) 融合遺伝子が, t (x; 17) (p11.2; q25) の切断点から ASPL (alveolar soft part sarcoma locus)-TFE3 融合遺伝子がクローニングされている<sup>4)</sup>. これまでに6つの TFE3 関連融合遺伝子と TFE3 遺伝子と相同性の高い transcription (TFEB) 遺伝子が関与した Alpha-TFEB 融合遺伝子がクローニングされている.

Xp11.2 転座腎細胞癌の組織学的特徴は, その癌細胞は不規則な核に小さな核小体と小泡状のクロマチンを有し, 細胞質は淡明または高密度な顆粒を含む好酸性で, 多様な組織構築型を呈し, 乳頭状腎細胞癌だけでなく通常の淡明細胞腎細胞癌にも類似した点である<sup>3)</sup>. しかし, その診断は通常の顕微鏡所見のみでは困難である. Xp11.2 転座腎細胞癌の核には, 通常の腎細胞癌および正常腎には認められない TFE3 遺伝子産物が存在する<sup>2)</sup>. そのため, TFE3 タンパク質を認識する抗 TFE3 抗体を用いた免疫染色が有用であると考えられている. 感度が97.5%で特異度が99.6%で有用であると報告されている<sup>5)</sup>. 一方, RT-PCR法を用いた TFE3 遺伝子の検出が確定診断に必要なとの報告もある<sup>6)</sup>. 自験例では組織の凍結保存を行っておらず, RT-PCR 法は行っていないが, 抗 TFE3 抗体にて陽性染色を示したために Xp11.2 転座腎細胞癌と診断した. また免疫染色は他に CK7, CA-IX, AMACR, CD10 が陽性になる. 画像所見としてはわれわれが報告したように CT では造影早期相で造影効果に乏しく, 経時的に漸増するパターンが多いとされる. MRI では T2 強調像で腫瘍は低信号を呈することが



多いとされ、ヘモジデリンの沈着によると考えられている。乳頭状腎癌、後腎性腺腫も同様な所見を呈するために術前に診断確定することは困難と考えられている<sup>8)</sup>。

若年者の腎細胞癌は常に Xp11.2 転座腎細胞癌を考慮した方がよい。過去に淡明細胞癌や乳頭状細胞癌と診断された腎細胞癌にも、実際は Xp11.2 転座腎細胞癌の可能性がある。Wu らは自施設で治療された23歳未満の腎細胞癌の組織を再評価して約46%が Xp11.2 腎細胞癌であったと報告している<sup>7)</sup>。また、Komai らは腎癌として手術した45歳以下の26例中4例が Xp11.2 転座腎細胞癌であったと報告している<sup>9)</sup>。

Argani らの28症例の報告によると ASPL-TFE3 融合遺伝子陽性例は男女比が3:5で、年齢は2~17歳、臨床的には早期のリンパ節転移が多かった。また PRCC-TFE3 融合遺伝子陽性例は男女比が4:7で、年齢が9~64歳と ASPL-TFE3 陽性例と比較して高齢であった。小児期に発生した場合にくらべて成人例は予後が悪いという報告があるが長期経過観察例はない<sup>7)</sup>。小児期に白血病や SLE などで化学療法 (topoisomerase II inhibitor, alkylating agents) をうけて、その結果で転座を起こしていると考えられる報告例がある<sup>10)</sup>。過去の報告例では原発巣のサイズに比して、転移が早い傾向にある (Table 1)。

**Table 1.** Patient characteristics of 33 cases of Xp11.2 translocation RCC (summarized from 6)-9), 11)-14))

	Age	Gender	Symptomatic	Size	T	N	M	Outcome	Treatment	Add treatment	Follow up
Perot, et al., 2002 <sup>15)</sup>	11	M	+	4	1	1	0	CR	Nx		24
Perot, et al., 2002 <sup>15)</sup>	13	F	+	8	2	0	0	CR	Nx		24
Perot, et al., 2002 <sup>15)</sup>	9	M	+	5	2	0	0	CR	Nx		36
Perot, et al., 2002 <sup>15)</sup>	31	F	+	5	1	1	0	CR	Nx		0
Perot, et al., 2002 <sup>15)</sup>	14	M	+	8	1	1	0	CR	Nx		0
Mansouri, et al., 2006 <sup>12)</sup>	16	F	-	13	2	1	1	PD	Nx	IL2	7
Paul, et al., 2007 <sup>11)</sup>	30	M	-	10	3	1	1	DOD	Nx	IL2	20
Paul, et al., 2007 <sup>11)</sup>	18	M	+	14	2	1	1	PD	Cx	Gem	6
Paul, et al., 2007 <sup>11)</sup>	39	M	+	7	2	0	1	PD	Nx	Gem Rx	13
Paul, et al., 2007 <sup>11)</sup>	35	M	+	6	1	1	1	PD	Nx		6
Paul, et al., 2007 <sup>11)</sup>	41	M	+	11	2	0	1	PD	Nx		10
Rais-bahrami, et al., 2007 <sup>13)</sup>	23	M	+	2	1	1	1	DOD	Nx	IL2 sunitinib	8
Henry et al. 2008 <sup>18)</sup>	33	M	+	8	2	1	1	DOD	Nx	IL2	7
Wu, et al., 2008 <sup>7)</sup>	11	M	+	—	1	1	0	DOD	Nx		36
Wu, et al., 2008 <sup>7)</sup>	20	M	-	—	3	0	0	CR	Nx		24
Wu, et al., 2008 <sup>7)</sup>	17	F	+	—	3	0	1	DOD	Nx		19
Wu, et al., 2008 <sup>7)</sup>	13	M	+	—	1	0	0	DOD	Nx		108
Wu, et al., 2008 <sup>7)</sup>	17	M	+	—	1	0	0	PD	Nx	IL2 sunitinib	39
Wu, et al., 2008 <sup>7)</sup>	9	M	-	—	3	2	0	CR	Nx		26
Koie, et al., 2008 <sup>14)</sup>	28	M	+	9	2	0	1	DOD	Nx	IL2	24
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	15	F	+	15	2	2	0	CR	Nx		62
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	40	M	-	10	2	1	0	CR	Nx		92
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	41	M	+	6	1	0	1	DOD	Nx		26
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	24	F	-	6	1	0	1	PD	Nx		14
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	57	M	-	3	1	0	0	PD	Nx		96
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	58	F	-	2	1	0	0	PD	Nx		132
Komai, et al., 2009 <sup>9)</sup>	59	M	+	16	2	2	0	DOD	Nx		9
Bovio, et al., 2009 <sup>17)</sup>	20	F	+	8	2	0	1	PD	Nx		8
Armah, et al., 2009 <sup>18)</sup>	26	F	-	5	1	1	1	CR	Nx		30
加藤ら, 2004 <sup>6)</sup>	4	F	+	4	1	1	0	CR	Nx		18
加藤ら, 2004 <sup>6)</sup>	10	F	+	10	2	2	0	CR	Nx	IFN	84
田村ら, 2007 <sup>19)</sup>	12	F	+	5	1	2	0	CR	Nx		24
自験例	18	M	+	6	1	0	0	CR	Nx		8

m: male, f: female, ANED: Alive with no evidence of disease, AWD: Alive with disease, DOD: Died of disease, Nx: nephrectomy, Cx: chemotherapy, IFN: interferon- $\alpha$ , IL2: interleukin-2, Gem: gemcitabine, Rx: radiotherapy.

Xp11.2 転座腎細胞癌の報告例の多くは根治的腎摘出術およびリンパ節郭清が施行されているが, 放射線療法, 免疫療法, 化学療法を施行した報告例もある<sup>11)</sup>. しかしいずれも本疾患の症例数が少なく, 治療効果ははっきりしない. あとは若年性腎細胞癌に対しては本疾患を念頭に置いて対処し, 症例の蓄積を行うことで治療法, 予後の解明につとめていくことが必要と考える.

## 結 語

今回, Xp11.2 転座腎細胞癌の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した.

## 謝 辞

本症例の抗 TFE3 抗体による免疫染色にご尽力頂き, 貴重なご助言を賜りました神奈川県立こども医療センター病理科 田中祐吉先生に深謝致します.

## 文 献

- Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al.: Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* **31**: 1149-1160, 2007
- Argani P and Ladanyi M: Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* **25**: 363-378, 2005
- Argani P, Antonescu CR, Coutrier J, et al.: PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(x;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* **26**: 1553-1566, 2002
- Argani P and Landanyi M: Renal carcinomas associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion. *World Health Organization Classification of Tumors Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, 9-88, IARC Press, Lyon, 2004
- Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al.: Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* **27**: 750-761, 2003
- 加藤啓輔, 田中水緒, 気賀沢寿人, ほか: TFE3 関連融合遺伝子形成を伴う小児腎細胞癌 2 例の臨床病理学的, 細胞遺伝学的, 分子生物学的所見の検討. *小児がん会誌* **41**: 118-123, 2004
- Wu A, Kunju LP, Cheng L, et al.: Renal cell carcinoma in children and young adults: analysis of clinicopathological, immunohistochemical and molecular characteristics with an emphasis on the spectrum of Xp11.2 translocation-associated and unusual clear cell subtypes. *Histopathology* **53**: 533-544, 2009
- Kato H, Kanematsu M, Yokoi S, et al.: Renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: radiological findings mimicking papillary subtype. *J Magn Reson Imaging*. In press
- Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, et al.: Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* **15**: 1170-1176, 2009
- Huang F, Zwerdling T and Stern L: Renal cell carcinoma as a secondary malignancy after treatment of acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* **23**: 609-611, 2001
- Meyer PN, Clark JI, Flanigan RC, et al.: Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Pathol* **128**: 70-79, 2007
- Dhouha M, Stephanie D and Dominique C: Renal cell carcinoma with an Xp11.2 translocation in a 16-year-old girl. *Diagn Cytopathol* **34**: 757-760, 2006
- Sorouh R, Joseph J and Drabick A: Xp11.2 translocation renal cell carcinoma: delayed but massive and lethal meta-stases of a chemotherapy-associated secondary malignancy. *Urology* **70**: 178, 2007
- Takuya K, Takahiro Y and Yasuhiro H: An aggressive course of Xp11 translocation renal cell carcinoma in a 28-year-old man. *Int J Urol* **16**: 333-335, 2009
- Christine P, Liliane B and Raymonde B: Five new cases of juvenile renal cell carcinoma with translocations involving Xp11.2: a cytogenetic and morphologic study. *Cancer Genet and Cytogenet* **143**: 93-99, 2003
- Henry B and Anil V: Renal cell carcinoma in a 33-year-old male with an unusual morphology and an aggressive clinical course: possible Xp11.2 translocation. *Pathology* **40**: 306-308, 2008
- Bovio IM, Allen RW, Oliai BR, et al.: Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with placental metastasis: a case report. *Int J Surg Pathol* (in press)
- Armah HB, Parwani AV and Surti U: Xp11.2 translocation renal cell carcinoma occurring during pregnancy with a novel translocation involving chromosome 19: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol* **4**: 15, 2009
- 田村孝史, 相馬文彦, 方山揚誠, ほか: TFE3 関連融合遺伝子形成を伴う小児腎細胞癌と考えられた 1 例. *小児外科* **39**: 102-105, 2007

(Received on February 15, 2010)  
(Accepted on November 17, 2010)