

## Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法にて 診断した Xp11.2 転座腎細胞癌の 1 例

飯沼 光司<sup>1</sup>, 小島圭太郎<sup>1</sup>, 岡本 清尚<sup>2</sup>, 柚原 一哉<sup>1</sup>

<sup>1</sup>高山赤十字病院泌尿器科, <sup>2</sup>高山赤十字病院病理診断科

### A CASE OF Xp.11.2 TRASLOCATIONAL RENAL CELL CARCINOMA DIAGNOSED BY FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION (FISH)

Koji IINUMA<sup>1</sup>, Keitaro KOJIMA<sup>1</sup>, Kiyohisa OKAMOTO<sup>2</sup> and Kazuya YUHARA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Japanese Red Cross Takayama Hospital

<sup>2</sup>The Department of Surgical Pathology, Japanese Red Cross Takayama Hospital

A 72-year-old woman was referred to our hospital with complaints of macro-hematuria. The radiographic evaluation including computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) suggested it to be renal cell carcinoma (RCC) in her right kidney. She underwent laparoscopic nephrectomy. We diagnosed her with renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion, based on pathological findings and break apart of transcription factor E3 (TFE3) by fluorescence in situ hybridization. She was free of recurrence at 8 months postoperatively.

(Hinyokika Kyo 62: 411-414, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_62\_8\_411)

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

#### 緒 言

Xp11.2 転座腎細胞癌は2004年の WHO 分類に初めて掲載された稀な組織型の腎細胞癌である<sup>1)</sup>。小児や若年者に多いとされてきたが、近年では成人例の報告も散見される。今回われわれは高齢者に発症し、診断に FISH 法が有用であった Xp11.2 転座腎細胞癌の 1 例を経験したので報告する。

#### 症 例

患 者：72歳，女性

主 訴：肉眼的血尿

既往歴：アスピリン喘息，下肢静脈血栓症，脂質異常症

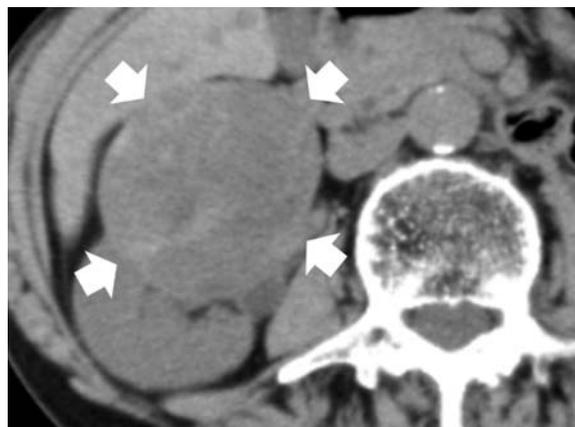
現病歴：2015年2月肉眼的血尿が出現したため近医内科受診後，精査目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長 155 cm，体重 45.0 kg，血圧 146/91 mmHg，脈拍89/分，腹部は平坦で軟，腫瘍，圧痛なし，体表リンパ節腫脹なし。

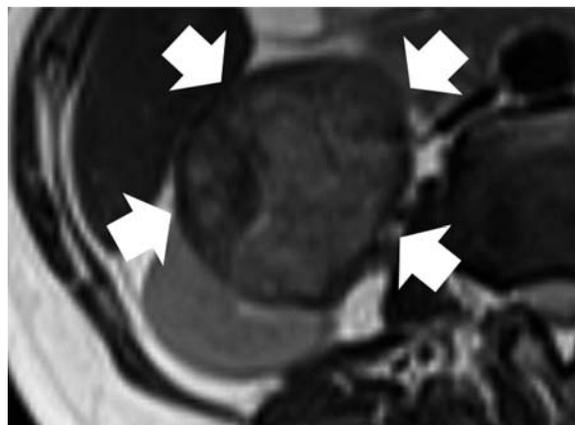
血液検査：入院時の血液一般および生化学検査では特に異常は認めなかった。

尿検査所見：pH 7.0，蛋白 (1+)，赤血球 100 以上/HPF，白血球 5~9/HPF，尿細胞診 class II

画像検査所見：腹部超音波検査で右腎に内部不均一で一部血流のある腫瘍を認めた。腹部 CT では右腎中下極腹側に境界明瞭な 58×55 mm の内部濃淡不整を示す充実性腫瘍を認めた (Fig. 1)。リンパ節，肺，肝



**Fig. 1.** CT revealed an internal inhomogeneous mass in the right kidney.



**Fig. 2.** MRI revealed a mass which had a capsule in the right kidney.

その他に転移を疑わせる所見は認めなかった。造影 CT はアスピリン喘息の既往があり内科医師より造影剤使用による危険性を指摘されたため施行していない。腹部 MRI 検査では T2 強調画像にて右腎に内部低信号で被膜を伴った境界明瞭な腫瘍を認めた (Fig. 2)。

以上より、右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った。

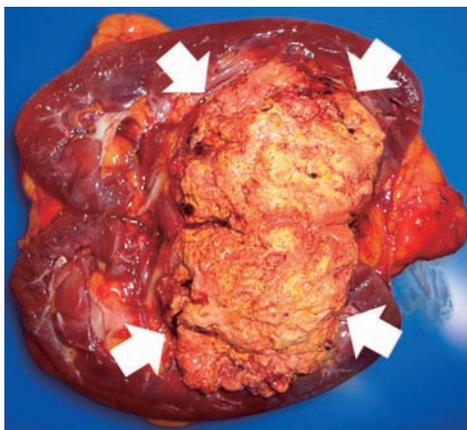
手術所見：2015年3月全身麻酔下で左半側臥位で腹腔鏡下右根治的腎摘除術（経腹膜到達法）を施行した。手術時間は4時間52分、出血量は少量であった。

摘出標本の肉眼的所見：腎中下極腹側に長径6cmの腫瘍を認めた。腫瘍は黄色、境界明瞭、非常に脆弱であり、内部に一部出血を認めた。淡明細胞型腎細胞癌とは異なる所見であった。肉眼的には腎内にとどまっておらず、腎盂、周囲脂肪繊維脈管への浸潤は認めなかった (Fig. 3)。

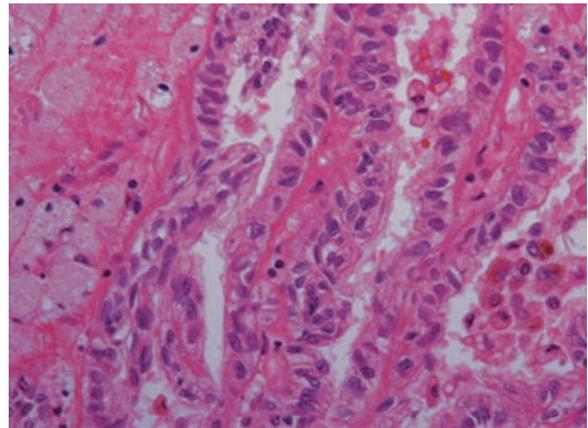
病理組織所見：線維性被膜を有し、腎実質との境界は明瞭であった。HE染色にて軽度の核肥大と好酸性顆粒状の胞体を持った上皮細胞の乳頭状発育と (Fig. 4a)、淡明な胞体を持った上皮細胞の充実性から乳頭状増殖 (Fig. 4b) を認めた。乳頭状腎細胞癌様の所見と淡明型腎細胞癌様の所見双方が混在し、どちらも確定的な所見に欠けるため免疫染色を追加した。免疫染色では cytokeratin (CK) 7 陰性、近位尿細管のマーカーである CD10 陽性であった。TFE3 免疫染色は陰性であったが、FISH 法で TFE3 の break apart を認めた (Fig. 5)。

以上より、本症例は Xp11.2 転座腎細胞癌と診断した。

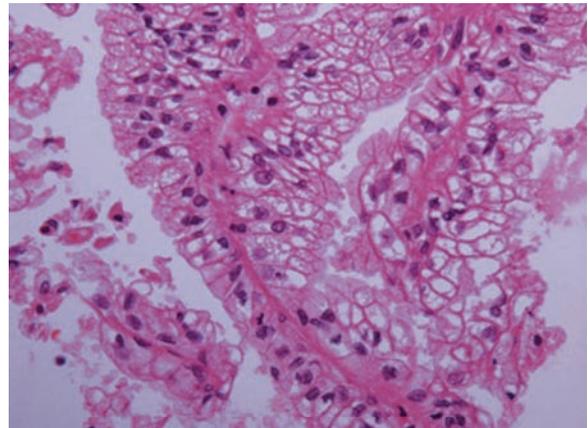
術後経過：術後経過良好で、補助療法は施行せず外来で経過観察中である。術後8カ月現在明らかな転移、再発所見は認めていない。



**Fig. 3.** Surgical specimen. The renal cell tumor which was yellow and soft was shown in the right kidney.

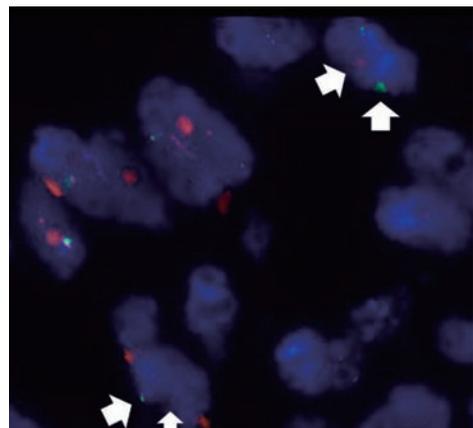


a



b

**Fig. 4.** Microscopic findings revealed acidophilic cells papillary increased (a) and epithelial cell which had clear cells increased (b) on HE staining.



**Fig. 5.** FISH revealed break apart of TFE3. Distance between red signal and blue signal spread out.

## 考 察

Xp11.2 転座腎細胞癌は、2004年の WHO 分類<sup>1)</sup>に初めて掲載された稀な組織型の腎細胞癌である。Xp11.2 を切断点とする染色体転座と、それに基づく

**Table 1.** Twenty six cases of Xp11.2 translocational RCC

年齢 (例)	
1-10歳	4
11-20歳	9
21-30歳	3
31-40歳	2
41-50歳	3
51-60歳	3
61歳-	2
性別 (例)	
男/女	10/16
症状 (例)	
あり/なし/不明	17/4/5
腫瘍径 (mm) (中央値)	18-160 (60)
T1/T2/T3/T4	12/5/8/1
N0/N1/N2	11/6/9
M0/M1	21/5

TFE3 関連融合遺伝子形成により定義される。組織学的には淡明または好酸性・顆粒状胞体を持つ腫瘍細胞の胞巣状、乳頭状増殖と砂粒小体様石灰化がみられる<sup>2-7)</sup>。われわれが調べた限り本邦での Xp11.2 転座腎細胞癌の報告は自験例を加え26例である (Table 1)。小児や若年者に多いとされ<sup>8)</sup>、成人での報告は比較的少なく、本症例は報告例の中では最高齢であった。

Xp11.2 転座腎細胞癌の画像所見は造影 CT 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ている。MRI では本症例と同様、T2 強調画像で腫瘍はヘモジデリンの沈着により低信号を呈することが多いとされる。乳頭状腎細胞癌、後腎性腺腫も同様な所見を呈するため術前に診断することは困難である<sup>9)</sup>。

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型腎細胞癌にも類似した点である<sup>3)</sup>。そのため、HE 染色所見のみでの診断は困難である。Wu らは自施設で治療された23歳未満の腎細胞癌を再評価し、46%が Xp11.2 転座腎細胞癌であったと報告している<sup>12)</sup>。過去にも Xp11.2 転座腎細胞癌であるにも関わらず、乳頭状腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌と診断された症例が存在する可能性がある。本症例でも肉眼的所見、HE 染色所見より乳頭状腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌との鑑別に苦慮したため追加の検査を施行したことが診断に繋がった。乳頭状腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌の双方の所見を認め、診断に苦慮する場合には年齢に関わらず本疾患を鑑別に挙げる必要がある。

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 遺伝子産物が存在し<sup>10)</sup>、TFE3 タンパク質を認識する抗 TFE3 抗体を用いた免疫染色が本疾患の診断に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>4)</sup>。一方で、広部らは、TFE3 免疫染色陽性例20例に対し FISH 法を施行し、最終的に Xp11.2 転座腎細胞癌と診断した症例は5例のみで、陽性的中率は25%であり、FISH 法や、RT-PCR 法などの遺伝子分析が確定診断に必要なとの報告もある<sup>11)</sup>。本症例では TFE3 免疫染色は陰性であったが FISH 法にて転座を証明する事により診断に至った。免疫染色が陰性であっても、遺伝子分析検査を行うことにより診断される症例もあり、本疾患が疑われる場合には、確定診断のために免疫染色に加え、FISH 法などの遺伝子分析を行い転座の確認もしくは融合遺伝子の検出を行うことが望ましいと考えられる。

本症例は術後8カ月経過した現在、再発所見を認めていない。しかし、小児期に発生した場合に比べて成人例は予後不良との報告<sup>12)</sup>や原発巣の腫瘍径は小さいにも関わらず術後早期に転移を来した症例の報告<sup>13)</sup>もあり、今後も定期的に画像で再発、転移検索を行っていく必要がある。

現在、成人の転移を有する進行性腎細胞癌では分子標的薬の使用が標準的治療となってきたが、Xp11.2 転座腎細胞癌が転移した際、各種分子標的薬を用いた全身療法に対する反応は不良であり<sup>14,15)</sup>、確立された治療法は存在しない。分子標的薬のチロシキナーゼインヒビター (TKI) のアキシチニブや、哺乳類ラパマイシン標的たんぱく質 (mTOR) インヒビターのエベロリムスが有効であったとの報告もある<sup>16,17)</sup>がいずれも症例数が少なく、効果ははっきりしない。今後も症例を蓄積し、転移を有する症例の治療法を検討していく必要がある。

## 結 語

Xp11.2 転座腎細胞癌の1例を経験した。乳頭状腎細胞癌と淡明細胞型腎細胞癌の診断に苦慮する症例では本疾患を鑑別に挙げるのが重要である。確定診断には免疫染色に加え FISH 法などの遺伝子分析検査を併用することが望ましいと考えられる。

## 文 献

- 1) Argani P and Ladanyi M: Renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions. In Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al., eds., IARC, Lyon, pp 37-38, 2004
- 2) Argani P, Antonescu CR, Illei PB, et al.: Primary renal

- neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* **159**: 179-192, 2001
- 3) Argani P, Antonescu CR, Counturier, 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
  - 4) Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al.: Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* **27**: 750-761, 2003
  - 5) Armah HB, Parwani AV, Surti U, et al.: 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* **18**: 4-15, 2009
  - 6) Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, et al.: Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with review of the literature. *Diagn Pathol* **32**: 656-670, 2008
  - 7) Mayer 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
  - 8) Winarti NW, Argani P, de Marzo AM, et al.: Pediatric renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion. *Int J Surg Pathol* **16**: 66-72, 2008
  - 9) 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
  - 10) Argani P and Ladanyi M: Translocation carcinomas of the kidney. *Clin Lab Med* **25**: 363-378, 2005
  - 11) 広部恵美, 舛森直哉, 田中俊明, ほか: 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) 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
  - 13) 堀江憲吾, 菊池美奈, 三輪好生, ほか: Xp11.2 転座腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **57**: 129-133, 2011
  - 14) Malouf GG, Camparo P, Oudard S, 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) Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al.: Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer* **116**: 5219-5225, 2010
  - 16) 水野隆一, 金子 剛, 浅沼 宏, ほか: 当院における Xp11.2 転座腎細胞癌の検討. *泌尿器外科* **27**: 57-59, 2014
  - 17) 荒川ゆうき, 康 勝好, 森 麻希子, ほか: 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

(Received on January 14, 2016)

(Accepted on April 8, 2016)