



Clinicopathologic and Molecular Analysis of the TFEB Fusion Variant Reveals New Members of TFEB Translocation Renal Cell Carcinomas (RCCs) Expanding the Genomic Spectrum

汇报人：崔文静

指导教授：王哲 教授

研究背景

MiT家族易位性RCC

- ICDO编码：8311/3
- MiT家族主要调控黑色素细胞和破骨细胞分化
- 包括MiT家族的两种转录因子（TFE3和TFEB）的基因融合

染色体Xp11易位包括TFE3基因融合

染色体t（6；11）易位包括MALAT1-TFEB基因融合

研究背景

Xp11.2易位和TFE3基因融合相关性肾细胞癌

- 位于Xp11.2上的TFE3基因与其他基因发生融合
- 最初报道于儿童，发病年龄约 $<40y$ ，无性别倾向
- 大体：实性界清，有单个或多个相互连接的结构
- 组织学：乳头状、实性巢状或管状结构
大的肿瘤细胞具有丰富的透明或嗜酸性核分级较高（2-3）可见砂粒体、
- 免疫组化：表达Cathepsin K、CD10、PAX-8、TFE3
TFE3强的核阳性（弱阳性或胞浆阳性）

分子检测：FISH分离探针可用于证实TFE3易位

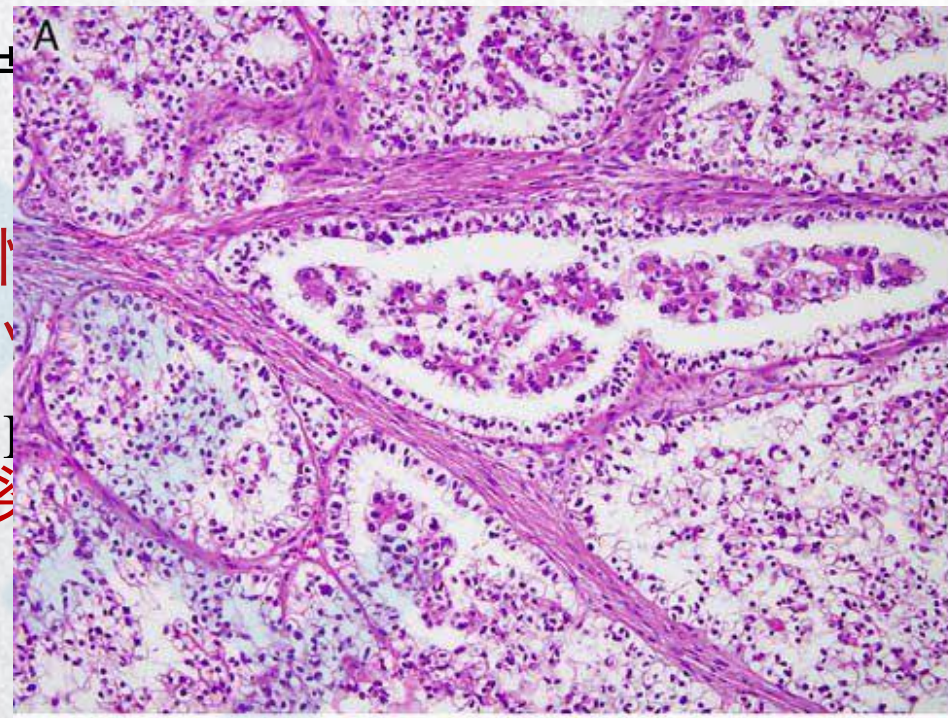


表 1 Xp11 易位性肾细胞癌不同基因亚型之间的比较

项目	ASPSCR1-TFE3	PRCC-TFE3	SFPQ-TFE3	NONO-TFE3	RBM10-TFE3	MED15-TFE3
形态学特征	大乳头、宽胞质、沙砾体	实性片状,乳头状结构不明显	腺泡状或乳头状,核下空泡,小细胞巢、“假菊形团”样结构	“分泌期子宫内膜样腺体”和片状的上皮样细胞混合组成,核下空泡	上皮样细胞构成的腺管状和/或乳头状结构与小细胞区域形成的“假菊形团样”结构混合存在,胞质空泡化,核沟	多房囊性结构
免疫组化特点	阳性:TFE3, PAX8, Cathepsin K; 阴性:Melan A 或 HMB45	阳性:TFE3, PAX8; 阴性: Cathepsin K, Melan A 或 HMB45	阳性:TFE3, PAX8; 阴性: Cathepsin K, Melan A 或 HMB45	阳性:TFE3, PAX8; 阴性: Cathepsin K, Melan A 或 HMB45	阳性: TFE3, PAX8, Cathepsin K, Melan A 或 HMB45; 阴性:TFEB	阳性: TFE3, PAX8, Cathepsin K, Melan A 或 HMB45
FISH 特点	TFE3 阳性	TFE3 阳性	TFE3 阳性	TFE3“不能明确”,约等于2 个信号单位	TFE3 “假 阴 性”,小 于 1 个信号单位	TFE3 阳性

研究背景

t (6; 11) 易位和TFEB基因融合相关性肾细胞癌

- 6号染色体TFEB基因与功能未知的基因(MALAT1)融合，导致TFEB过表达
- 少见，主要见于儿童和年轻人，平均年龄30y
- 大体：褐色至暗黄色，界清，可见灶状坏死，出血、囊性变
- 组织学：**双相性**，两种细胞构成，部分病例小细胞可不明显或缺如
 - 大细胞：片状、巢状排列，细胞**上皮样**，胞浆**透明**，泡状核，核仁明显
 - 小细胞：小巢状或围绕玻璃样变的基底膜样物呈**花环样**，淋巴细胞样细胞，排列紧密，核仁不明显
- 免疫组化：**表达TFEB (核++~+++)**
- 分子特征：MALAT1-TFEB基因融合

研究背景

- Xp11易位RCCs拥有不同的TFE3易位基因融合，例如ASPSCR1, PRCC, SFPQ1, NONO, CLTC, LUC7L3, KHSRP, PARP14, DVL2, RBM10, MED15, MATR3, FUBP1, GRIPAP1, ARID1B, NEAT1, KAT6A和 EWSR1。
- Xp11易位性肾细胞癌在特定的融合基因下其临床病理表现也有差异。
- 本文研究TFEB易位性肾细胞癌是否能表现出与Xp11易位肾细胞癌相似的结果。

病例收集

收集2011年至2019年31例病例，其中12例来自南京大学医学院南京金陵医院病理科，19例来自会诊档案。30例经TFEB分子断裂探针诊断确诊。一例TFEB断裂检测为阴性，但是在形态上和免疫组织化学与TFEB RCC表现出高度巧合。

本研究不能排除TFEB基因染色体臂内倒位引起的TFEB相关肿瘤。记录临床病理特征、治疗方法和随访数据。

研究结果

分子检测结果

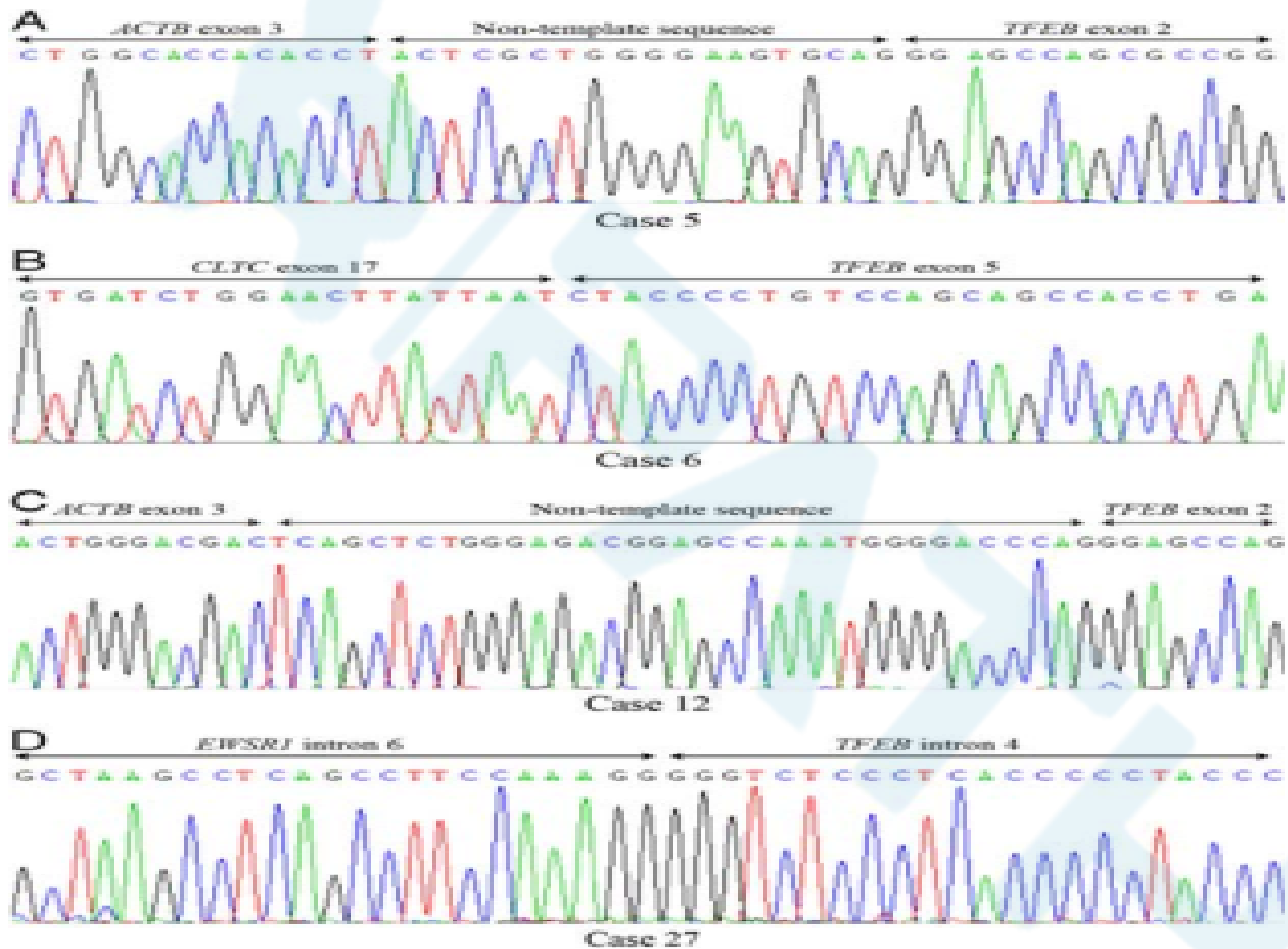
FISH分析使用MALAT1-TFEB基因融合探针

MALAT1-TFEB阳性 25例(81% , 25/31)。

MALAT1-TFEB阴性 6例(19% , 6/31)((including the TFEB split
FISH-negative case)

NGS分析

2例ACTB-TFEB融合, 1例EWSR1-TFEB , 1例CLTC-TFEB , 1例potential
PPP1R10-TFEB , 剩余一个病例 , RNA含量低未能检测到。



图一：不常见的融合转录产物经RT-PCR和Sanger测序验证。

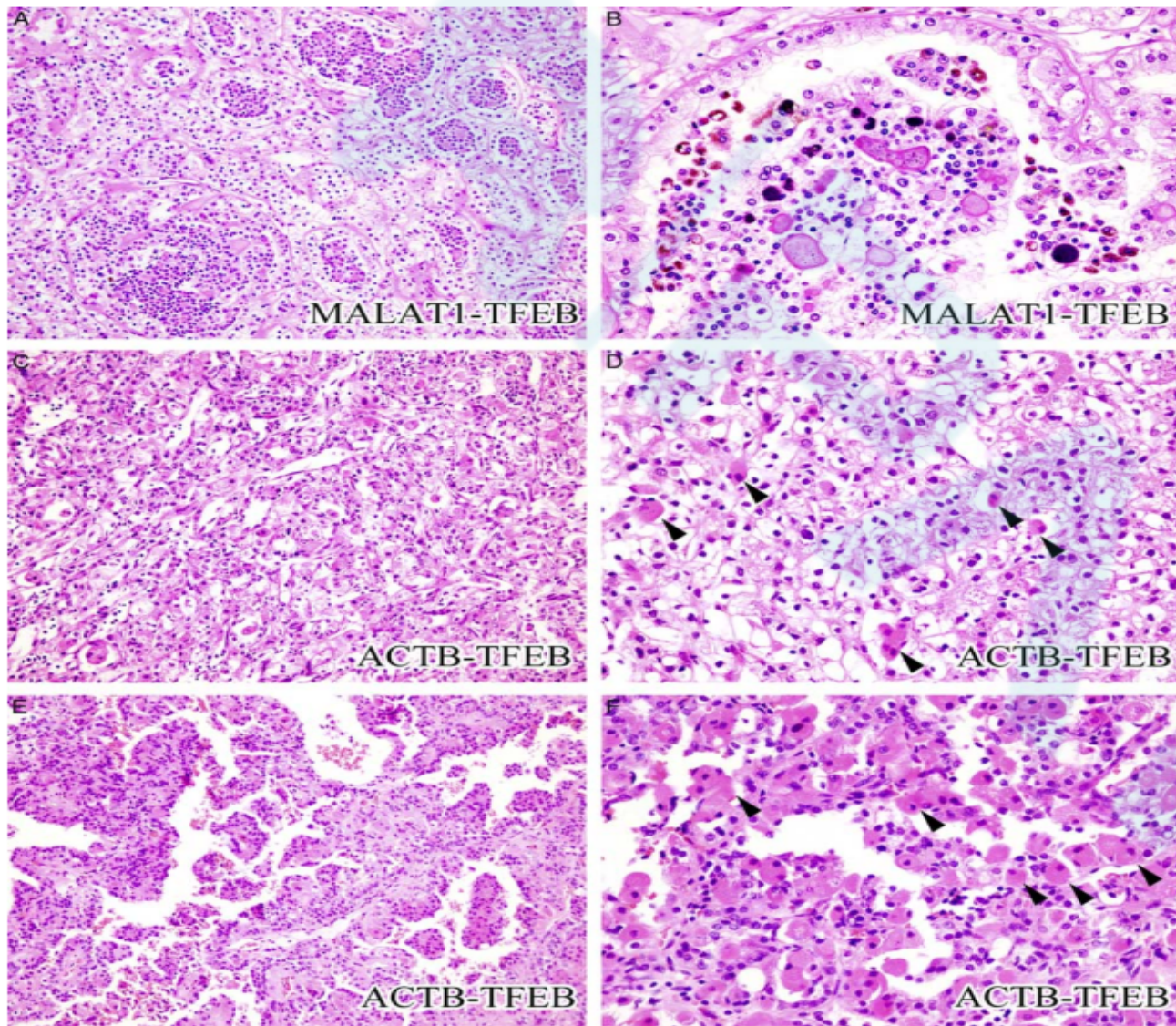


临床病理特征

TABLE 1. Clinicopathologic Data of TFEB Translocation RCCs

Case No.	Age (y)/Sex	TFEB Fusion Partner	Morphology	Architecture	Eosinophilic Cell	PB	Pigments	NG	TS (cm)	Follow-up (mo)
1	29/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, mimicking ccRCC	—	—	—	2	3	94, NED
2	38/F	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	+	+	—	2	3.5	92, NED
3	33/F	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	—	+	+	2	9.5	NA
4	28/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Solid, mimicking E-AML	+	—	—	2	8.5	88, NED
5	26/M	<i>ACTB</i>	Atypical	Papillary and solid	+	—	—	2	2	66, NED
6	42/M	<i>CLTC</i>	Atypical	Alveolar, mimicking ccRCC	+	+	—	2	7	62, NED
7	26/M	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	+	+	+	2	6	49, NED
8	60/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Solid, mimicking E-AML	+	—	—	2	9	40, NED
9	37/M	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	—	+	+	2	5	NA
10	37/M	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	+	—	+	3	3	NA
11	20/M	<i>PPP1R10</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic	+	—	—	2	5	46, NED
12	20/F	<i>ACTB</i>	Atypical	Solid, mimicking E-AML	+	—	—	3	4	68, NED
13	24/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Solid, mimicking E-AML	+	—	—	3	5	39, NED
14	17/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic	+	—	—	2	12	NA
15	23/M	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	+	+	+	3	5	44, NED
16	25/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, mimicking ccRCC	+	—	—	2	8.5	36, NED
17	46/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic	+	—	—	3	9	37, NED
18	72/M	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic, necrosis	—	—	+	3	8	DOD 5 mo after dg
19	30/F	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	—	+	+	2	5.5	30, NED
20	55/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, mimicking ccRCC	—	+	—	2	10	24, NED
21	54/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Solid, mimicking E-AML	—	—	—	2	12	NA
22	16/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic	+	—	—	3	5.5	75, NED
23	46/M	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, mimicking ccRCC	+	—	—	2	7.5	22, NED
24	19/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic	—	—	—	3	8	NA
25	55/F	Unknown	Atypical	Papillary	+	—	—	2	4.5	7, NED
26	28/M	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	+	+	—	3	6	NA
27	28/M	<i>EWSR1</i>	Atypical	Alveolar, mimicking ccRCC	—	—	—	2	6	10, NED
28	32/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Solid, mimicking E-AML	+	+	—	2	5.5	9, NED
29	55/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic, necrosis	—	—	—	3	7.5	11, metastasis 6 mo after dg
30	17/F	<i>MALAT1</i>	Typical	Biphasic	—	+	+	2	5	5, NED
31	14/F	<i>MALAT1</i>	Atypical	Alveolar, eosinophilic	+	—	—	2	8	4, NED

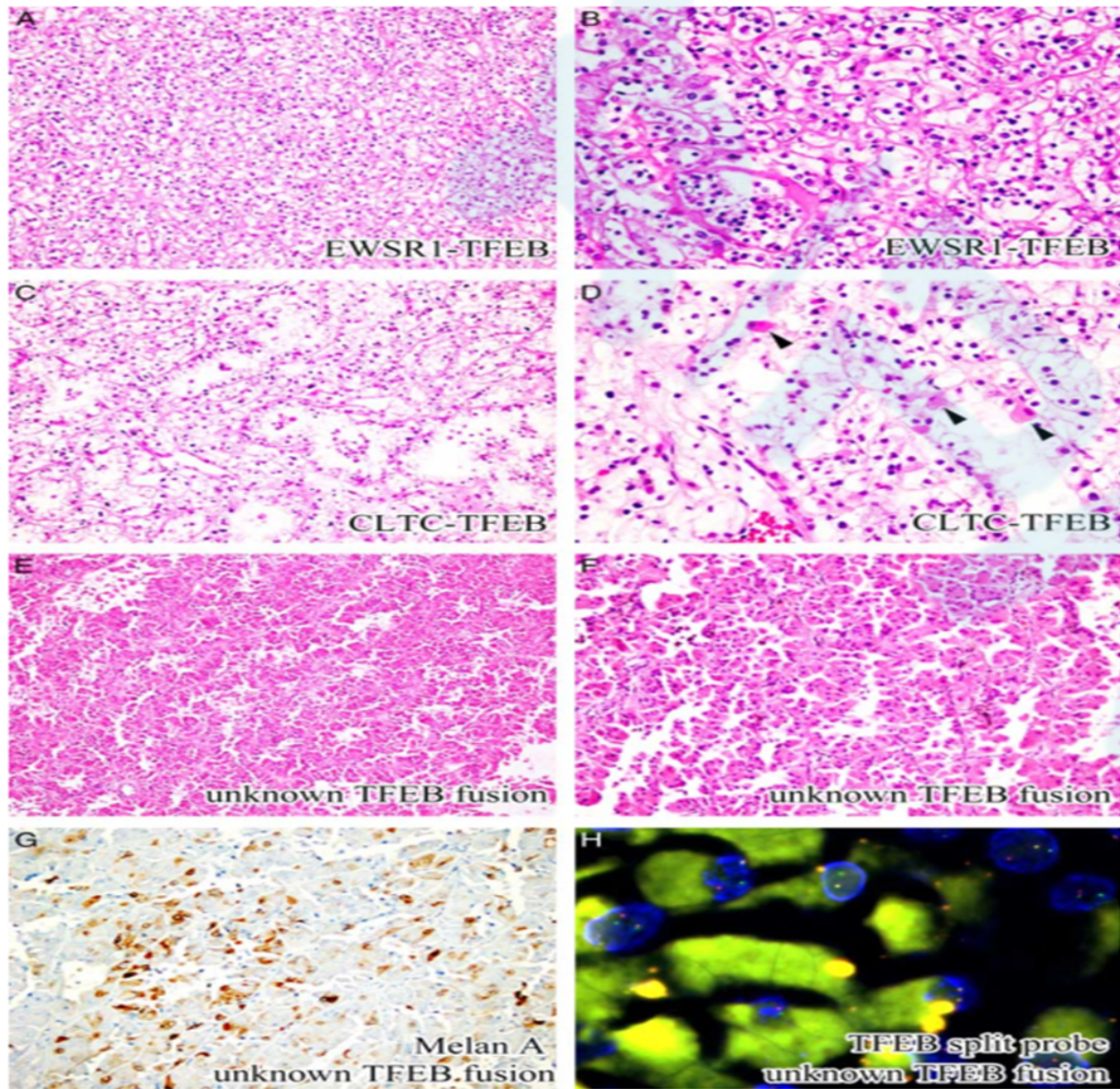
+ indicates positive; —, negative; dg, diagnosis; DOD, died of disease; E-AML, epithelioid angiomyolipoma; F, female; M, male; NA, not available; NED, no evidence of disease; NG, World Health Organization/International Society of Urologic Pathologists 2016 nuclear grade; PB, psammoma bodies; TS, tumor size.



图二：A、MALAT1-TFEB融合病例具有TFEB RCCs典型的双相形态。

C、ACTB-TFEB RCC表现出丰富的嗜酸性细胞。

E、另一个ACTB-TFEB RCC呈乳头状RCC样形态。



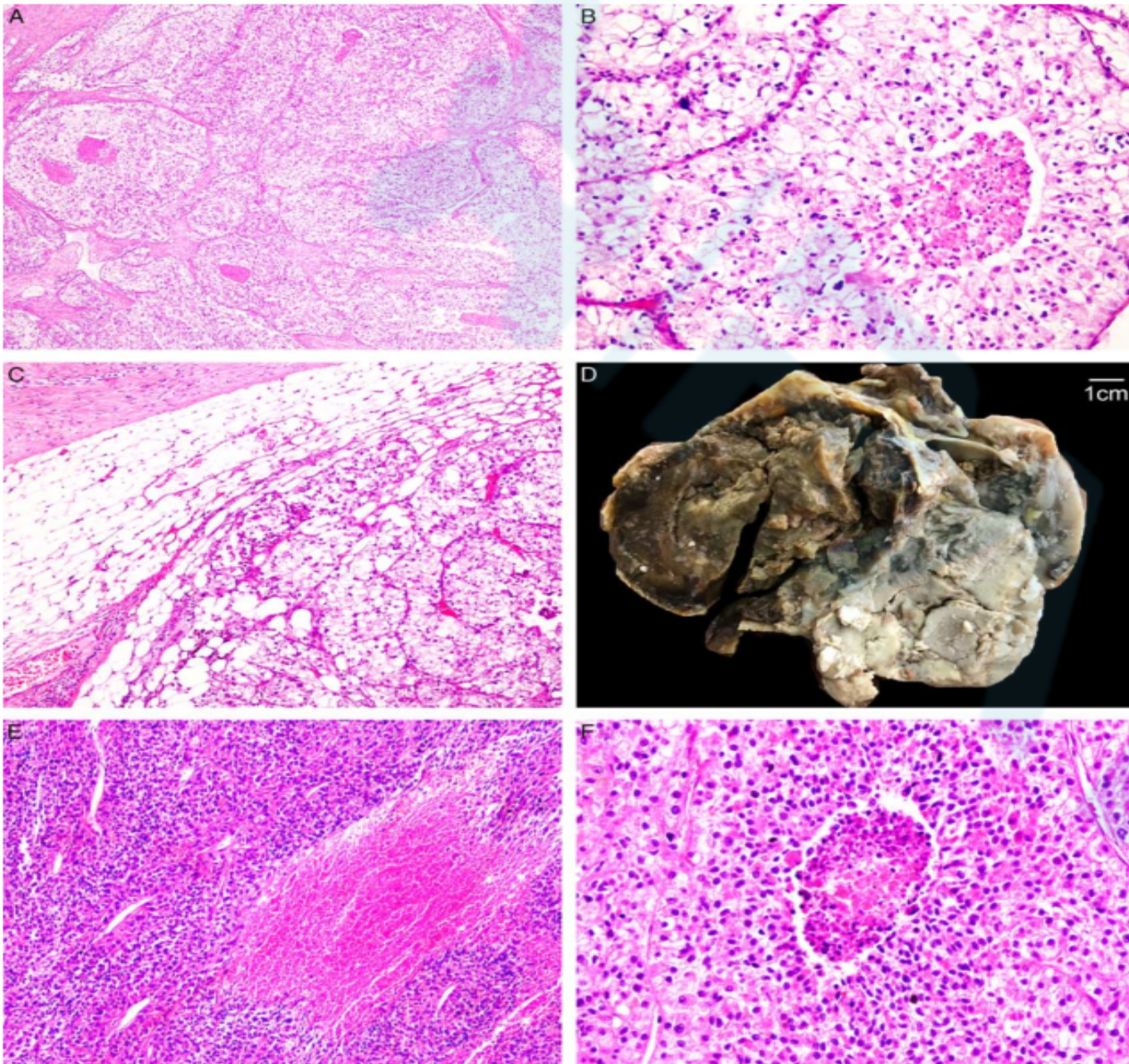
图三： A、一例EWSR1-TFEB肾细胞癌具有不规则的腺泡和巢状结构，类似于ccRCC。

C、CLTC-TFEB RCC也表现出与ccRCC相似的形态。

E、未知的融合病例显示嗜酸性乳头状肾细胞样形态。

G、肿瘤细胞中度表达Melan-A。

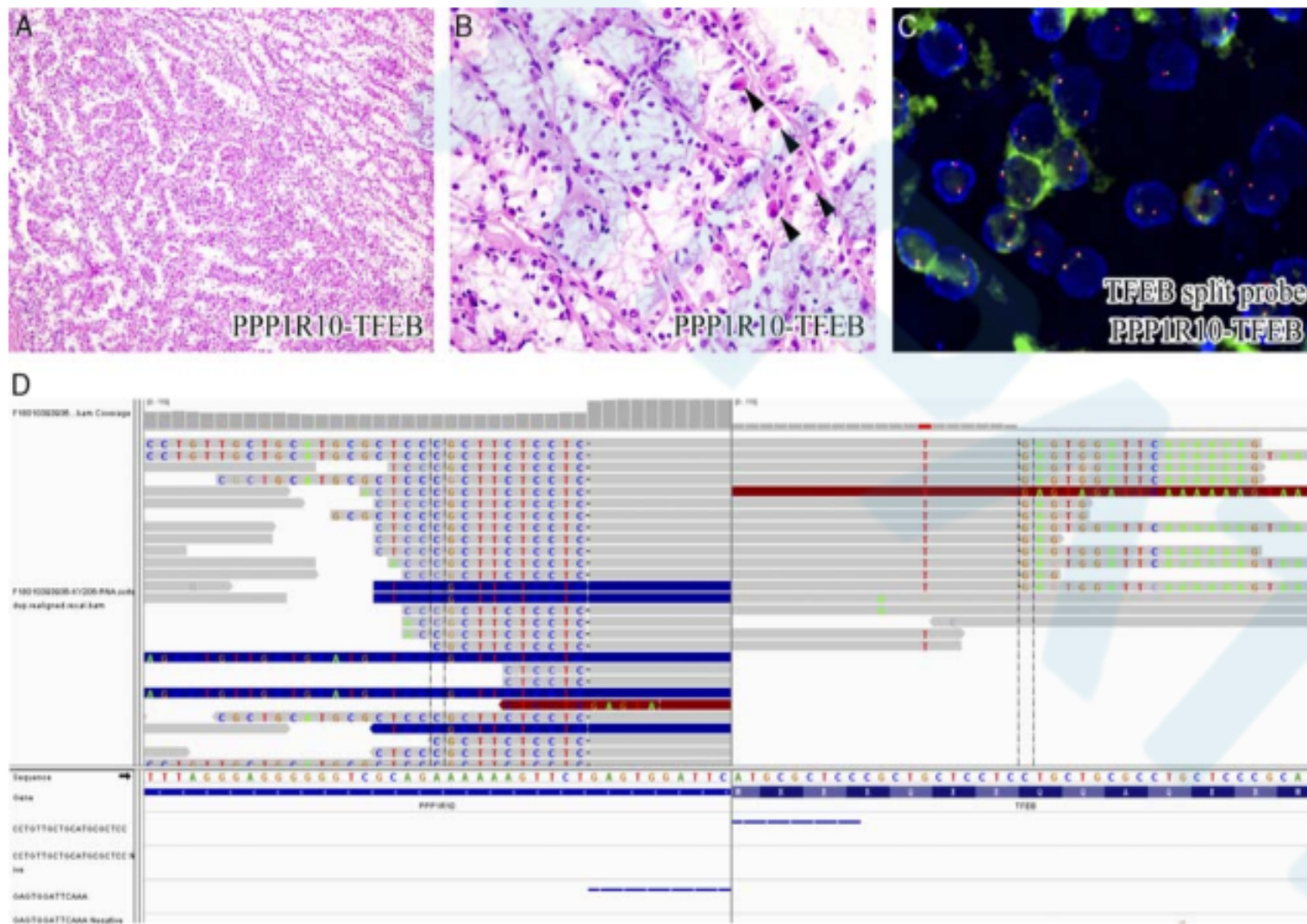
H、TFEB分裂FISH呈阳性表达。



图四：2例出现坏死及侵袭性临床行为。

A、B、C为病例29

D、E、F为病例18



图五：A：PPP1R10-TFEB
RCC呈腺泡结构;
C：TFEB FISH 结果
D：RNA测序

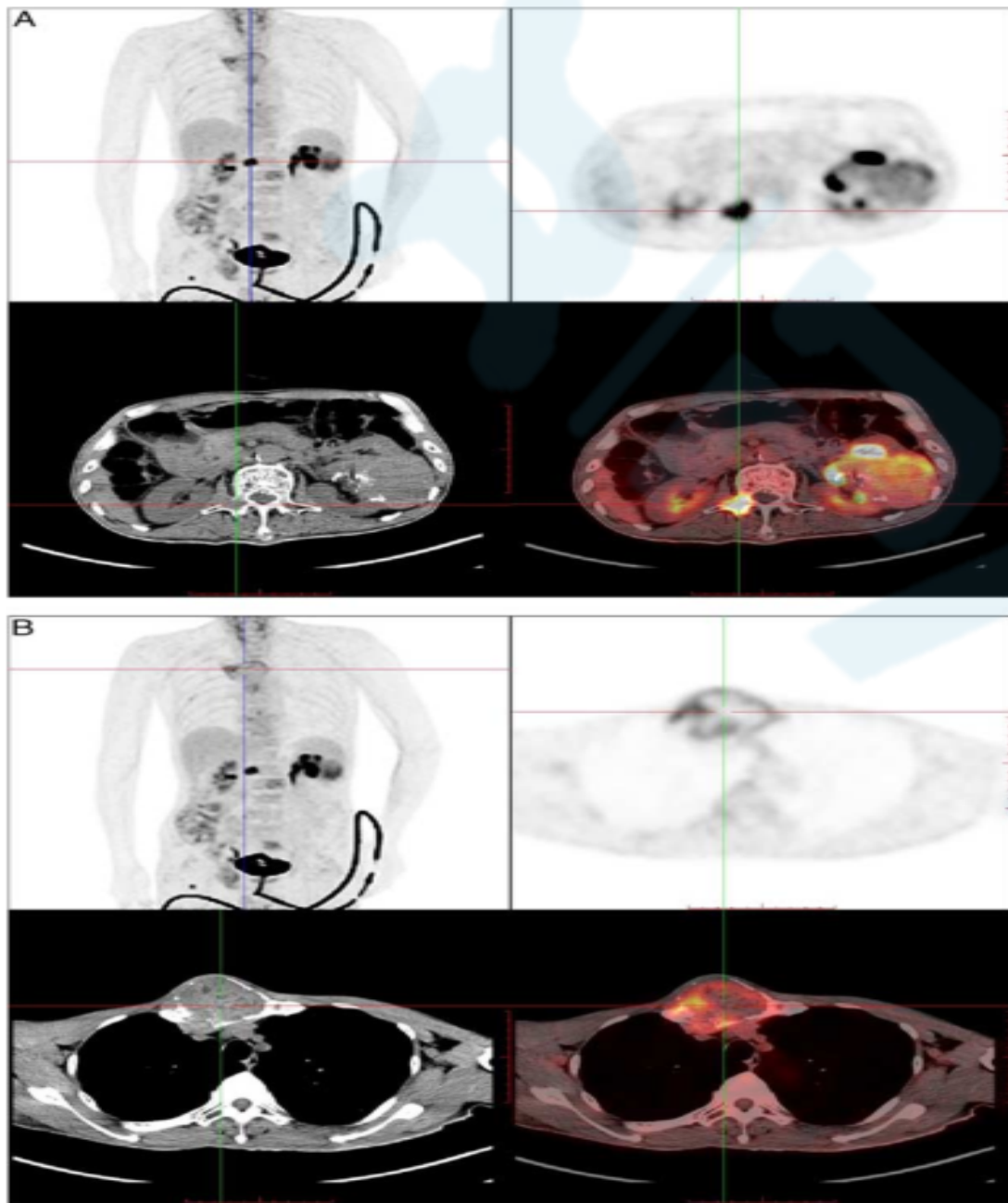


图6：病例18的PECT。

A、左肾混合肿物，考虑恶性肿瘤。
L2右椎弓骨破坏，考虑骨转移。

B、上胸骨溶骨性破坏，考虑转移。

TABLE 2. Correlation of Clinicopathologic Features With Metastases

Pathologic Features	Metastases	<i>P</i> (Fisher Exact Test)
Age		
> Median age	2/11	0.199
≤ Median age	0/13	
Tumor stage		
pT1	0/14	0.163
pT2 and above	2/10	
Mitotic activity > 1/10 HPF		
Present	1/1	0.083
Absent	1/23	
WHO/ISUP nuclear grade		
Grade 1-2	0/17	0.076
Grade 3-4	2/7	
Necrosis		
Present	2/2	0.004
Absent	0/22	
Morphology		
Typical	0/5	1.000
Atypical	2/19	
Fusion type		
<i>MALAT1-TFEB</i>	2/18	1.000
Not <i>MALAT1-TFEB</i>	0/6	

WHO/ISUP indicates World Health Organization/International Society of Urologic Pathologists.

如表2所示，坏死是唯一与转移相关的形态学特征($P=0.004$, Fisher exact test)。

TFEB易位性RCC伴MALAT1基因

FISH检测证实MALAT1-TFEB融合25例(81% , 25/31)。

9例肿瘤(36% , 9/25)为典型的双相形态。

5例为实性片状排列、类似上皮样血管平滑肌脂肪瘤。

4例腺泡，透明细胞巢状分布，与ccRCC相似。

6例表现为腺泡结构，形态与Xp11.2 RCCs相似。

腺泡排列的病例中2例有坏死，其中1例浸润肾周脂肪(图4)。值得注意的是，2例临床表现均有侵袭性。

TFEB易位性RCC与其他基因 (MALAT1除外)

MALAT1-TFEB阴性 6例，NGS分析，本组病例形态多样，未见典型的双相性。

2例ACTB-TFEB融合，一例展示了丰富的嗜酸性胞浆的细胞排列成实性片状,类似上皮样血管平滑肌脂肪瘤(图2C, D)。其他ACTB-TFEB RCC实性乳头状结构(图2E, F)

1例EWSR1-TFEB和1例CLTC-TFEB，表现出与ccRCC相似的形态学特征(图3A-D)

1例potential PPP1R10-TFEB，形态学特征类似于Xp11.2RCC(图5A,B)

剩余一个病例，RNA含量低未能检测到，表现出嗜酸性乳头状癌的形态(图3E, F)



免疫组织化学

- 31例肿瘤TFEB和PAX8均表现出中等至强烈的阳性，而TFE3呈阴性。
- TFEB RCCs组织蛋白酶K、Melan-A和HMB45的局部表达率分别为94%(29/31)、100%(31/31)和68%(21/31)。
- MALAT1-TFEB融合型与其他TFEB融合型在免疫表型上无显著差异。

讨论

随着NGS技术的快速发展和广泛应用，不同的TFEB融合伙伴也出现了，文献中报道了KHDRBS2、COL21A1和CADM2，而本文中出现了CLTC、EWSR1、ACTB和PPP1R10。

在本研究中，其他TFEB重排类型在该肿瘤系列中占19%。重新定义TFEB重排相关肾细胞癌的名称，如“TFEB易位肾细胞癌”，可能比2016年WHO肾肿瘤分类中提到的“t(6;11)肾细胞癌”更好。

“孤立的或聚集的嗜酸性细胞”的存在是独特的，在TFEB RCC的最相似的肿瘤中并不常见，如TFE3 RCC、PRCC和PEComa。在高级别ccRCC中，嗜酸性细胞是常见的。然而，高级别ccRCC中可见的嗜酸性肿瘤细胞普遍分布，呈片状或巢状，常伴有明显的核仁。在TFEB RCC呈散在分布，非均匀分布，细胞边界清楚，核仁不明显。“分离或聚集的嗜酸性细胞”可能是TFEB易位RCCs的有用的形态学诊断线索，特别是在非典型形态的肿瘤中。

TFEB易位肾细胞癌通常为惰性肿瘤，在已发表的文献中的~ 60个病例和这里的31个病例中，只有13个发生了转移，导致5个病例死亡。大多数肿瘤的随访均为良性。在我们的研究中，坏死只出现在侵袭性TFEB RCCs中，并且可能被认为是这个惰性肿瘤的不良预后因素。

Calio等人报道，侵袭性TFEB易位性肾细胞癌发生于老年患者，且倾向于肿瘤体积较大的患者。Peckova等人的研究表明，年龄较大的TFEB肾细胞癌患者表现出较强的侵袭性，仅侵袭性TFEB肾细胞癌患者表现出明显的坏死。本文的结果与他们的结论一致:我们研究的2例侵袭性病例均发生在年龄较大的患者(72岁和55岁)，肿瘤体积较大(8cm和7.5cm)，坏死。

- TFEB扩增性肾细胞癌最近被描述为一种独特的肿瘤亚型，通常表现为侵袭性临床病程。
- TFEB扩增可以独立于TFEB重排而发生，也可以与TFEB重排有关。在本研究中，没有发现TFEB扩增的肿瘤。

总结

- 这项研究报告了MiT家族易位性RCC的新成员，ACTB-TFEB, EWSR1-TFEB, CLTC-TFEB, 和 PPP1R10-TFEB RCCs，并说明了它们的不同形态特征。
- TFEB易位RCCs的典型双相形态提示MALAT1-TFEB融合。
- 散在或聚集的嗜酸性细胞可能是TFEB易位性RCCs的有用的形态学诊断线索，特别是在非典型形态的肿瘤中。坏死的存在强烈提示TFEB肾细胞癌的侵袭性行为。
- TFEB断裂探针可能不能有效检测与TFEB发生染色体臂内倒位的这些易位，导致假阴性结果。
- 本研究进一步强调了MiT家族易位性RCC的形态和遗传的复杂性。

The background is a light gray textured surface. It features several 3D-style circles of varying sizes and colors (dark blue, white, and light blue). A large, faint watermark in the center reads '设计' (Design) in a stylized font.

THANKS !

请各位批评指正！