

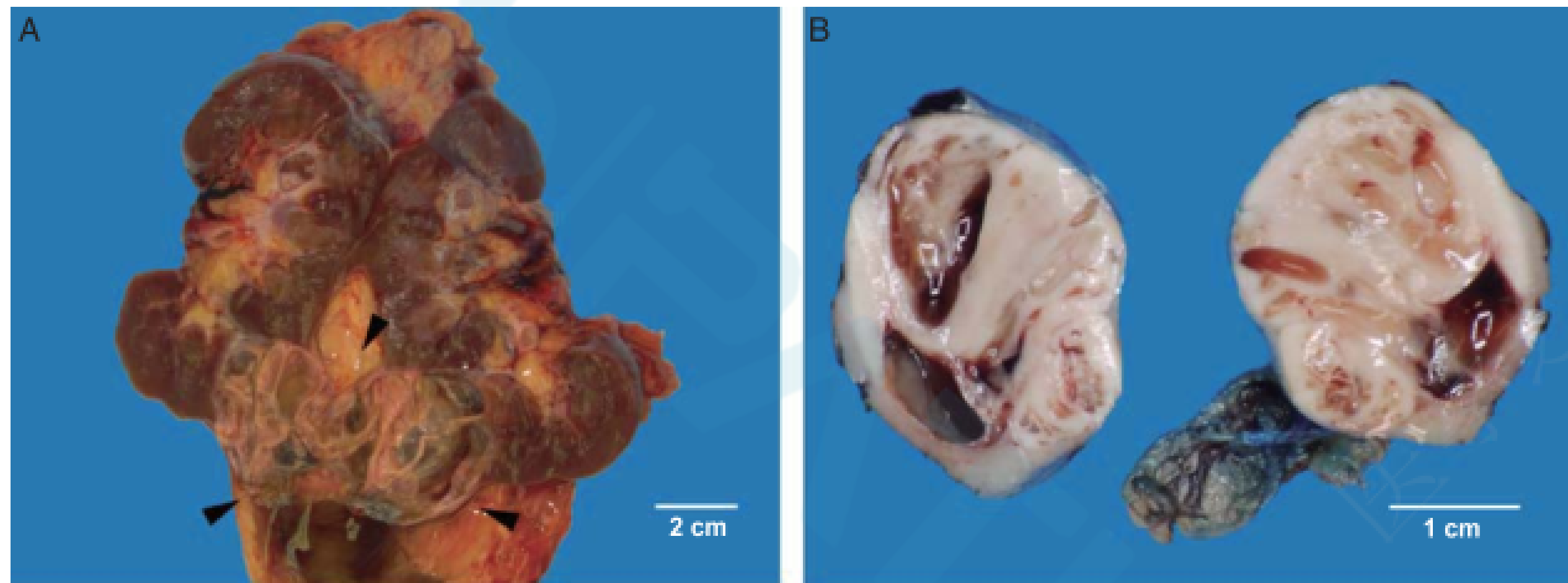
Eosinophilic Solid and Cystic (ESC) Renal Cell Carcinomas Harbor TSC Mutations Molecular Analysis Supports an Expanding Clinicopathologic Spectrum

汇报人：杨 巧
指导教授：郭双平

嗜酸性实性和囊性肾细胞癌（ESC RCC）

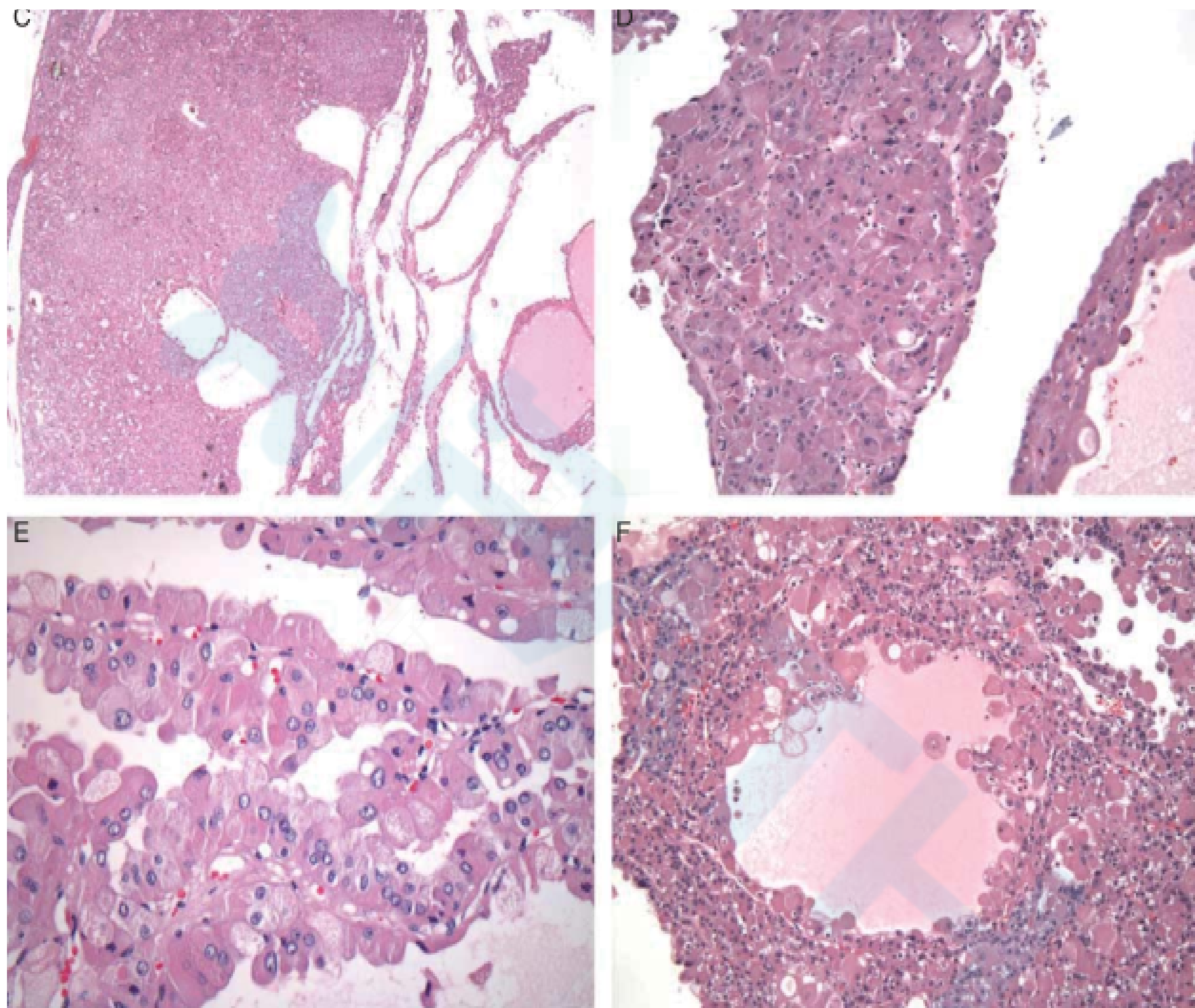
- ESC RCC是新认识的一种独特类型的惰性肾肿瘤，发生在伴或不伴结节性硬化症（TSC）的女性患者，有独特的临床、组织学和免疫组化特点
- 特征：大量嗜酸性瘤细胞组成实性和囊性结构
- IHC：CK20+/CK7-，PAX8（+）、斑驳状表达AMACR，CD117（-）

图1



A、B：肿瘤表现为境界清楚的褐色肿块，典型的显示实性和巨囊性

图1



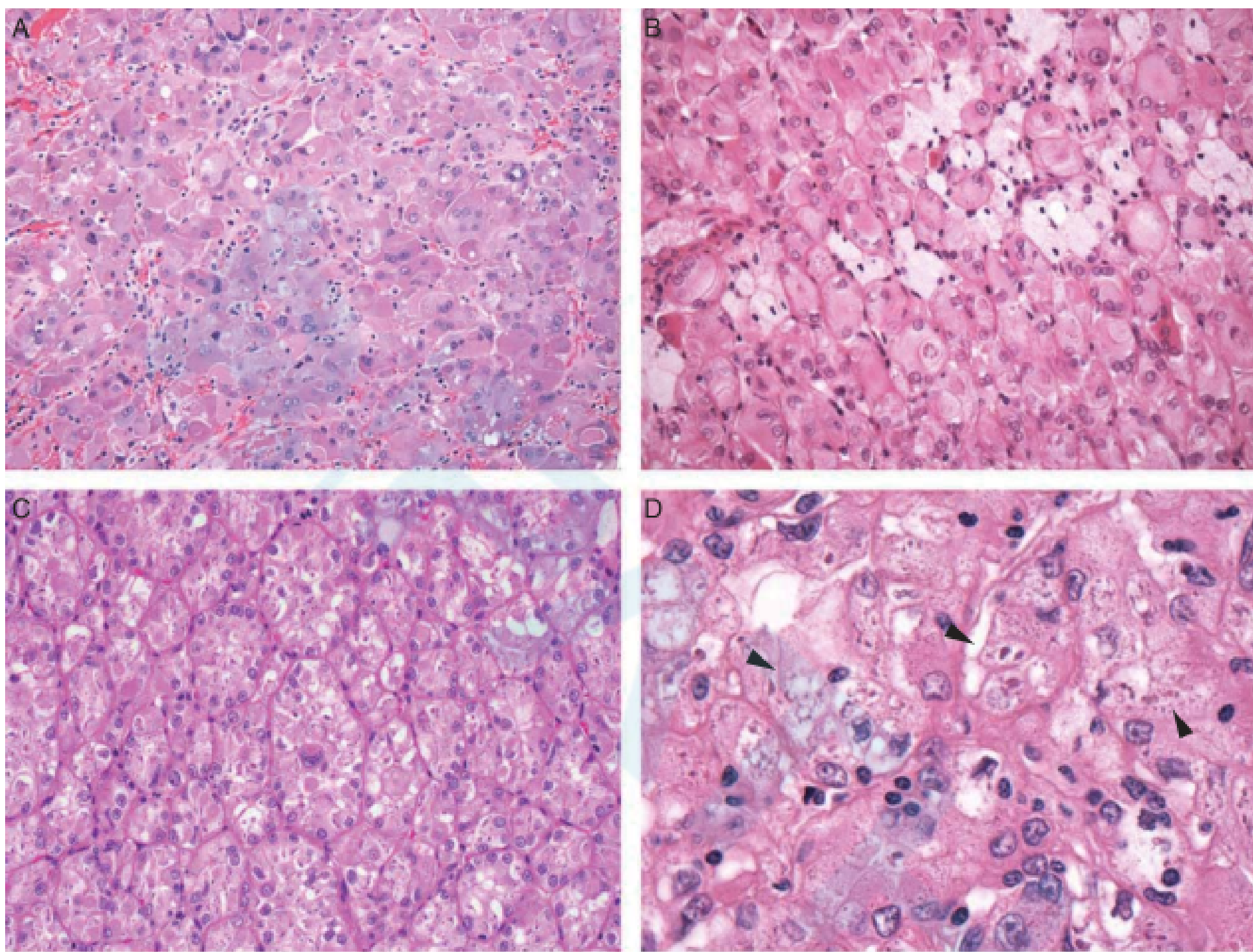
C、实性区域由片状嗜酸细胞组成，混有大小不等的巨囊性和微囊性囊肿；

D、E：囊肿间隔厚薄不等，瘤细胞有大量嗜酸性胞浆，鞋钉样排列；

F、实性区见有相似表现的微囊性囊肿

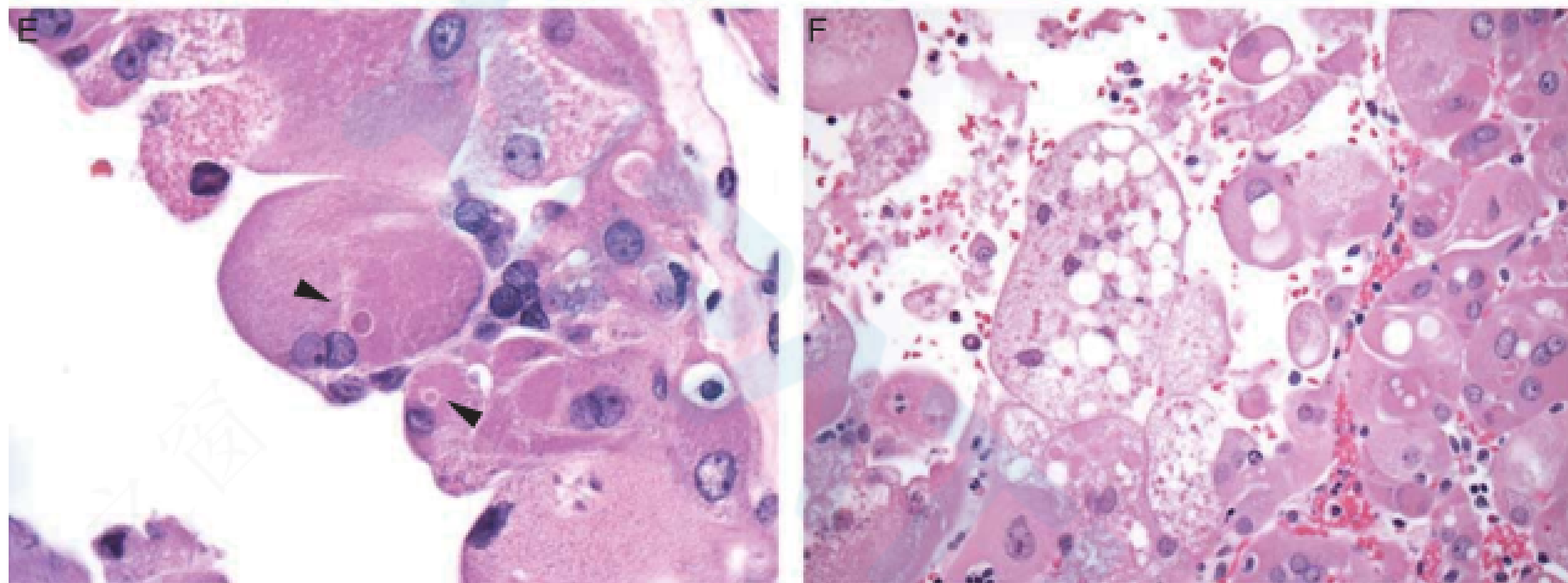
(Am J Surg Pathol 2017;41:1299–1308)

图2



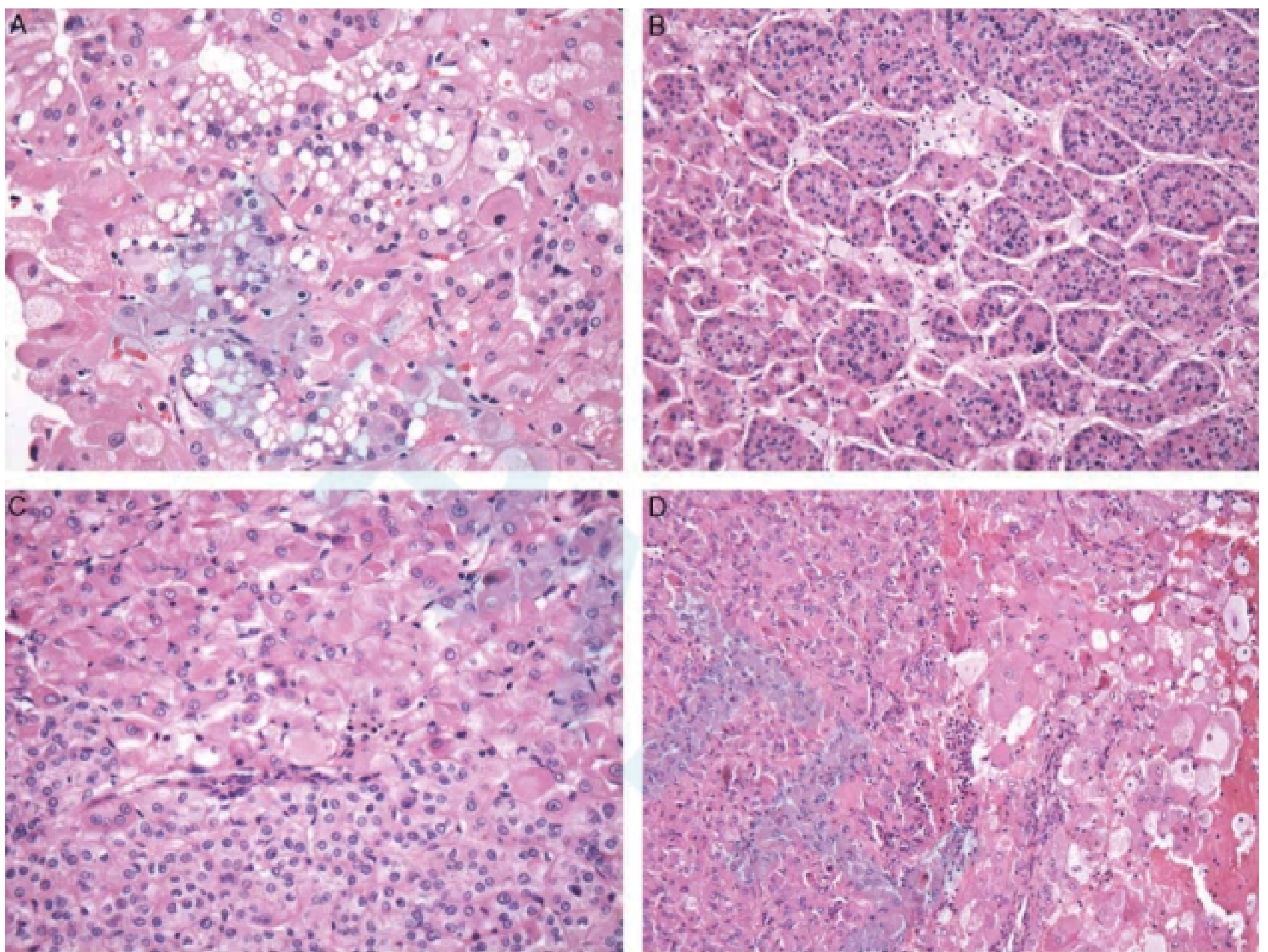
- A、B，实性区瘤细胞弥漫性生长，有小灶状组织细胞和淋巴细胞聚集；
C，瘤细胞呈致密的腺泡状或巢状生长；
D，所有病例均易见明显的纤细或粗糙的颗粒点彩状胞浆

图2



E, 许多病例内可见致密的嗜酸性至紫红色的胞浆内小球，周围有纤细透明空晕
F, 局灶性胞浆内空泡

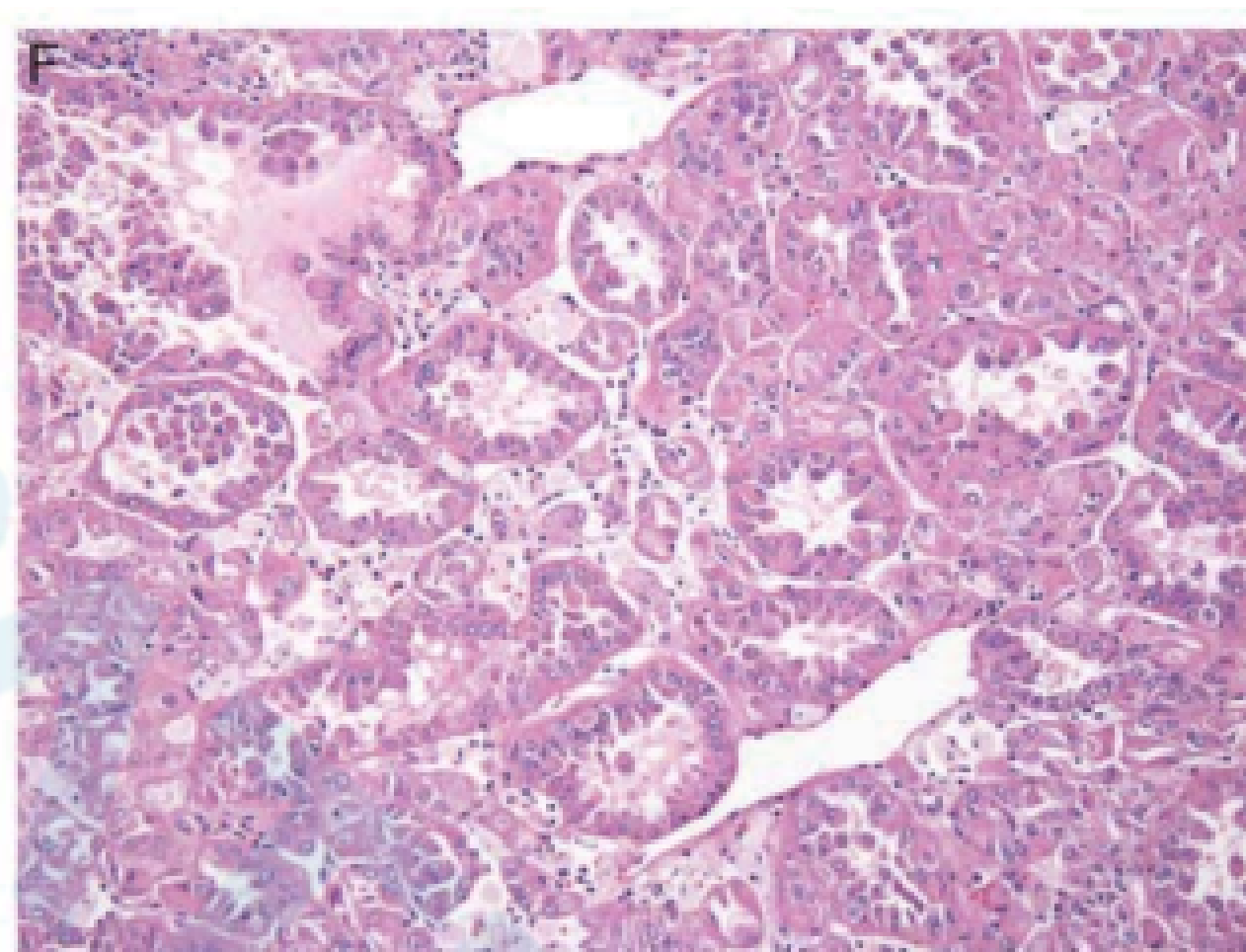
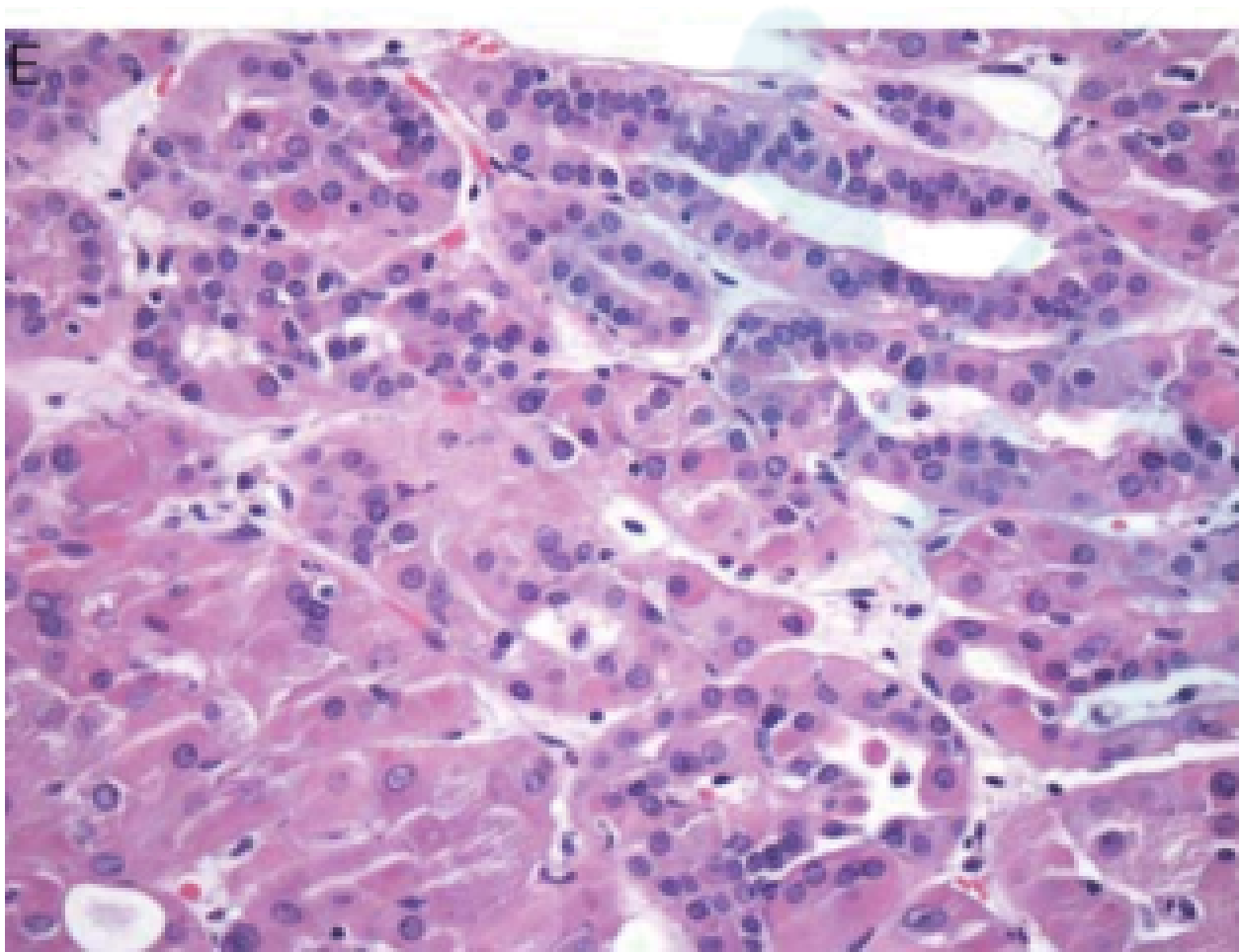
图3



单个肿瘤内组织结构和细胞形态变化。A，明显的空泡变。B，局灶区域可见巢状或岛状结构。C、D，细胞大小变化的区域，伴有较丰富胞浆的较大细胞与胞浆较少的细胞相比邻

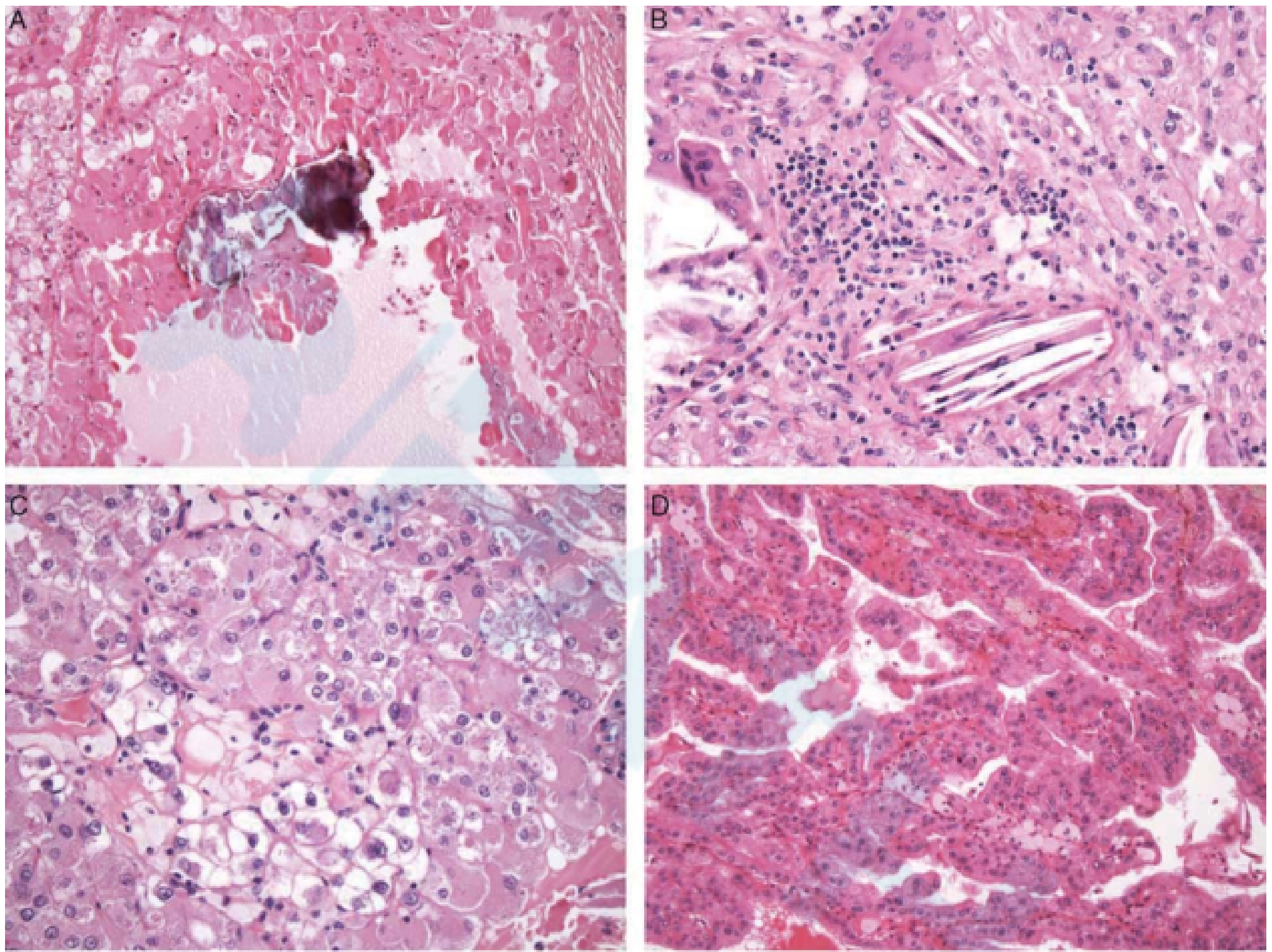
(Am J Surg Pathol 2017;41:1299–1308)

图3



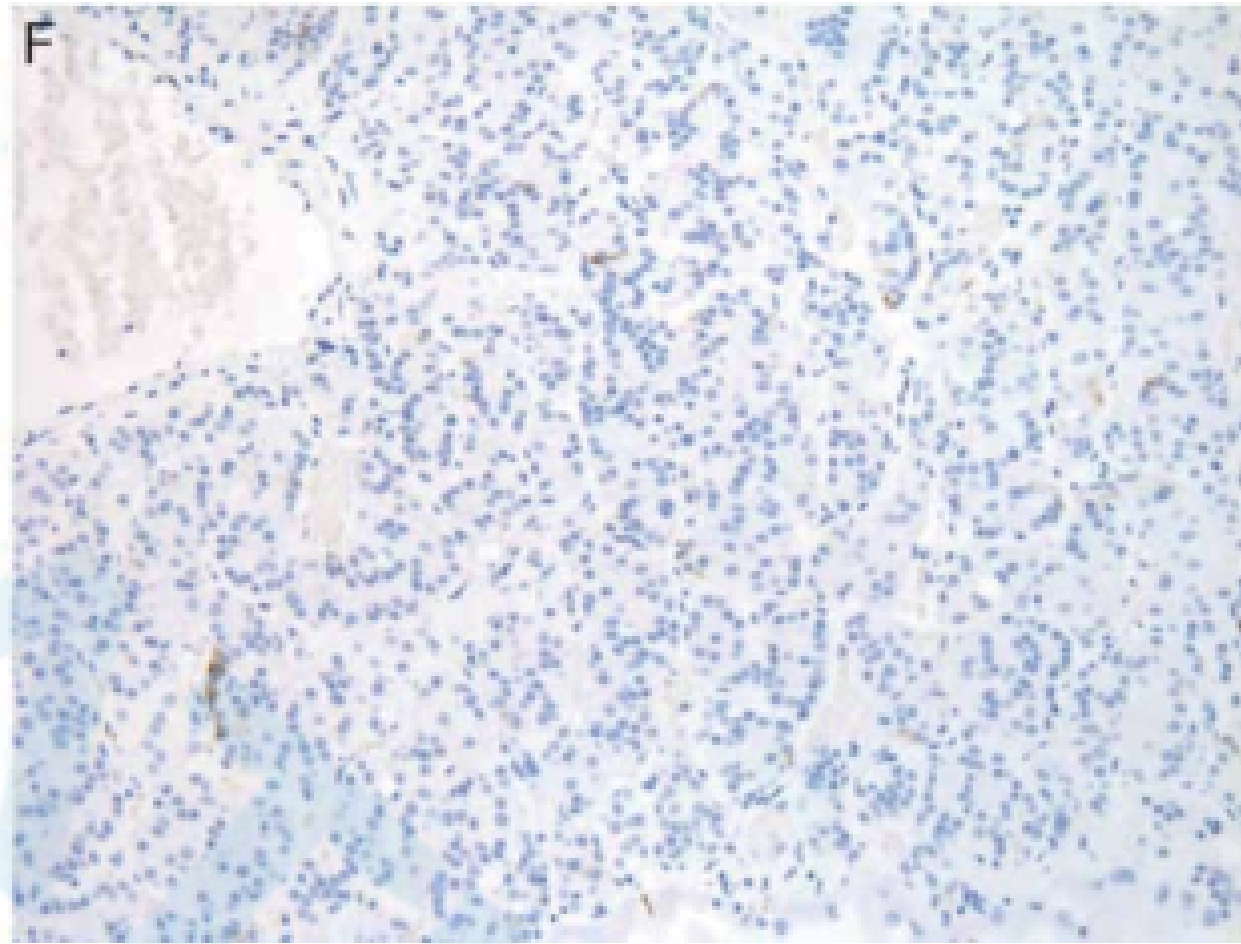
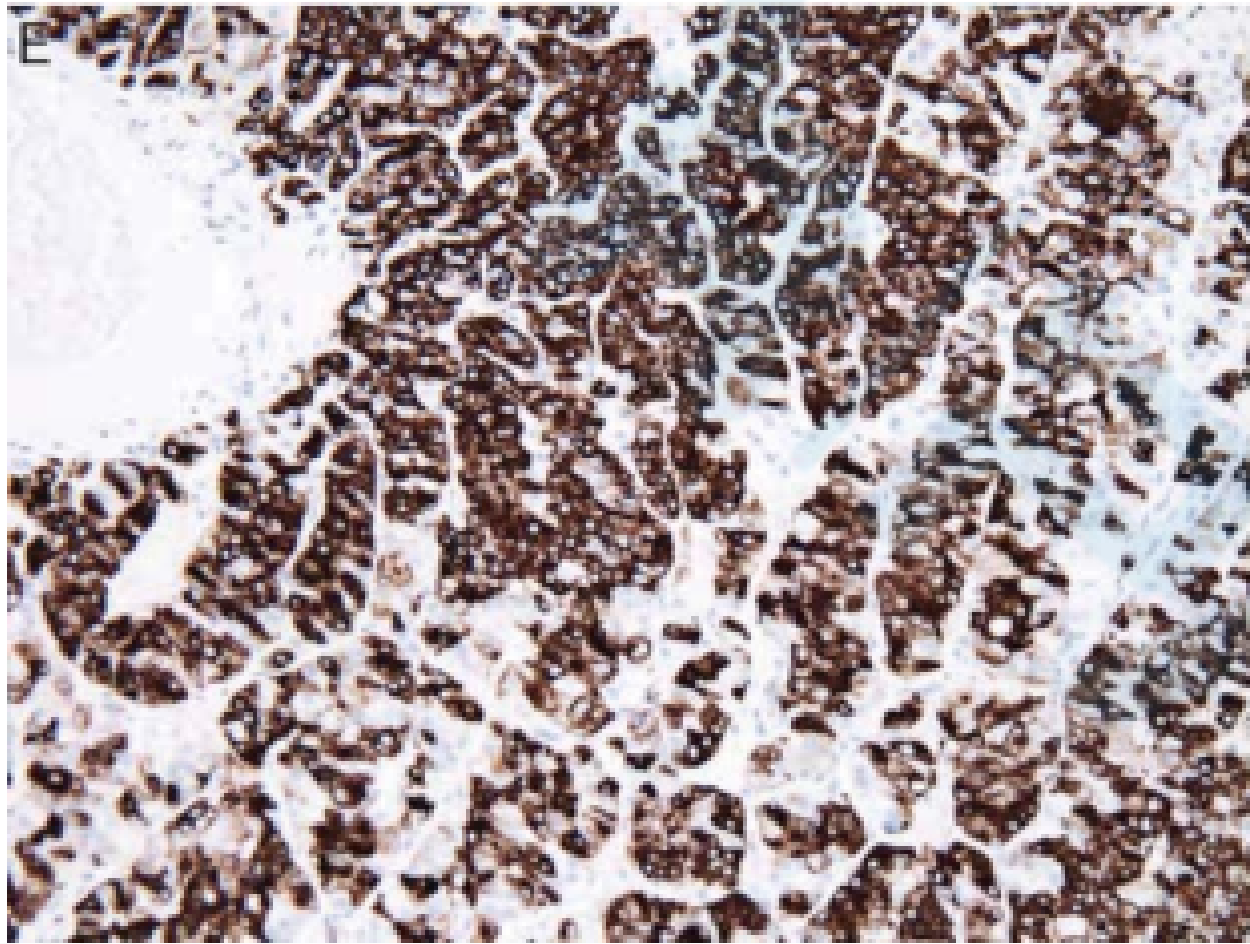
E、F，局灶可见明显的管状生长

图4



ESC RCC不常见特征。A，半数以上肿瘤内见散在钙化，包括沙砾体。B，局灶多核细胞，其中1例伴丰富的结晶样空隙。C、D，罕见情况，大部分为典型ESC RCC形态，局灶可表现少见特征，透明细胞、嫌色细胞，乳头状排列

图4



E、F，肿瘤同一区域，CK20阳性，CK7阴性

研究背景

- 嗜酸性实性和囊性肾细胞癌（ESC RCC）最近被描述为一种新的RCC亚型，最初报道仅发生于成年女性，且无转移，并且被假定为与结节性硬化症（TSC）相关的RCC散发对应
- 组织学：实性和囊性结构，大量嗜酸性颗粒点彩状胞浆，至少局灶性表达CK20

- 本研究组最近报道了10例ESC RCC，先前诊断为未分类嗜酸性细胞性RCC，通过以下几种途径扩展其临床病理范围：
- 1、本研究中ESC RCC病例发生于年轻患者（中位年龄27岁）
 - 2、4例患者为男性
 - 3、1例患者发生肺、肝转移
 - 4、5例病例（50%）为多灶性
 - 5、8例病例中有5例（62.5%）显示组织蛋白酶K局灶阳性，通常为MiT家族易位RCC和PEComas的标记

- ESC RCC的DNA综合测序以前未报道过，本研究发发现年轻患者的TSC基因（TSC1或TSC2）一致性失活，进一步筛查更多儿童和成人的ESC RCC，发现有类似的TSC突变
- 目的：分析不同形态的ESC RCC，扩展其临床病理范围

Li Y, Reuter VE, Matoso A, et al. Re-evaluation of 33 “unclassified” eosinophilic renal cell carcinomas in young patients. Histopathology. 2018;72:588–600.

- 回顾性分析，共选取21例病例，包括：
- 复习文献中10例ESC RCC（均<35岁）、3例未分类的ESC样RCC（缺乏颗粒点彩状胞浆）
 - 新选取6例未报道过的ESC RCC
 - 1例TSC相关RCC
 - 1例神经母细胞瘤后发生的嗜酸细胞性RCC

- 16例阴性对照病例：4例嗜酸细胞腺瘤、4例嫌色细胞性RCC、4例透明细胞性RCC、3例乳头状RCC、1例透明细胞乳头状RCC
- NGS检测TSC1、TSC2基因突变
- IHC：CK20、组织蛋白酶K

TABLE 1. Clinicopathologic and Genetic Features of Cases

Case #	Age (y)	Sex	Clinicopathologic Features	Confirmed Absence of Renal AML, Seizures, Skin Lesions	TSC Alterations	ACMG Classification
Prior ESC1*	15	M	Multifocal (3.8, 1.2 cm), clinically bilateral, h/o brain tumor		<i>TSC2</i> c.976-1G>A	Pathogenic
Prior ESC2*	30	F	3.0 cm		<i>TSC1</i> c.2283delC, p.Tyr761† <i>TSC1</i> c.2557_2558insGT, p.Leu853Cysfs	Pathogenic Likely pathogenic
Prior ESC3‡	28	F	Multifocal (2.4, 0.35 cm)	x	<i>TSC2</i> c.727_734delCTCTGTCG, p.Leu243Hisfs	Likely pathogenic
Prior ESC4	25	M	5.0 cm, h/o "bladder carcinoma" at 16 mo	x	<i>TSC2</i> c.2554_2555insG, p.Leu853Alafs <i>TSC2</i> c.1717-1G>C	Likely pathogenic VUS
Prior ESC5‡	13	F	Multifocal (9.0, 4.0 cm), liver metastases	x	<i>TSC2</i> c.5030delA, p.Asp1677Alafs	Likely pathogenic
Prior ESC6‡	26	F	Multifocal (3.3, 1.1 cm)		<i>TSC2</i> c.1080_1081insT, p.Leu361Serfs§ <i>TSC2</i> c.390C>G, p.Tyr130†,§,	Pathogenic Pathogenic
Prior ESC8	33	M	2.2 cm		<i>TSC1</i> c.1920_1921insTGTG, p.Pro641Cysfs	Likely pathogenic
Prior ESC9	30	F	2.3 cm; h/o melanoma, thyroid carcinoma, splenic hemangioma	x¶	<i>TSC2</i> c.217delT, p.Phe73Leufs <i>TSC2</i> c.774+1G>A	Pathogenic Pathogenic
Prior ESC10	14	F	Multifocal (8.0, 4.0, 2.0, 0.5 cm)	x	no pathogenic, likely pathogenic, or VUS alterations	
New ESC1	66	F	3.8 cm	x	<i>TSC1</i> c.1835T>A, p.Leu612†	Likely pathogenic
New ESC2	42	F	11.5 cm	x	<i>TSC2</i> c.3415delG, p.Val1139Leufs	Likely pathogenic
New ESC3	52	F	Hematuria#		<i>TSC2</i> c.4730delG, p.Gly1577Alafs <i>TSC2</i> c.188insA, p.Ile64Aspfs	Pathogenic Likely pathogenic
New ESC4	47	F	1.8 cm; papillary	x	<i>TSC1</i> c.444delT, p.Lys148Asnfs <i>TSC1</i> c.1276G>T, p.Asp426Tyr	Likely pathogenic VUS
New ESC5	42	F	9.0 cm	x	<i>TSC1</i> c.1978_1984delCACAGCA, p.His660Argfs	Likely pathogenic
New ESC6	46	F	3.2 cm	x	<i>TSC1</i> c.2514delA, p.Ser838Argfs	Likely pathogenic
Unclassified ESC-like 1	15	F	Focal Mart 1+‡		no pathogenic, likely pathogenic, or VUS alterations	
Unclassified ESC-like 2	27	F	3.0 cm; focal Melan A+		<i>TSC2</i> c.4375C>T, p.Arg1459† <i>TSC2</i> c.4947delC, p.Tyr1650Thrfs	Pathogenic Pathogenic
Unclassified ESC-like 3	15	F	Nausea#, vacuolated tumor	x	<i>TSC1</i> c.231delC, p.Asn77Lysfs	Likely pathogenic
TSC-associated RCC	9	M	0.9 cm; papillary		<i>TSC2</i> c.826_827delAT, p.Met276Valfs** <i>TSC2</i> c.1119+1G>C§	Pathogenic VUS
"Oncocytoid RCC s/p neuroblastoma"	40	F	3.0 cm; h/o neuroblastoma at 6 mo of age, s/p adrenalectomy and radiation		<i>TSC2</i> c.731G>T, p.Cys244Phe <i>TSC2</i> c.1189C>T, p.Gln397†	VUS Likely pathogenic

结果

一、复习文献中10例ESC RCC:

- 女性6例，男性4例，中位年龄27岁（14~35岁）
- 组织学：实性和囊性结构，大量嗜酸性胞浆，颗粒点彩状，局灶性CK20阳性
- 10例ESC RCC中有5例为多灶性（1例双侧）、3例有恶性肿瘤病史、1例发生转移累及肺和肝；仅2例有随访资料，分别随访4.5个月和72个月后无病生存
- 所有患者均无TSC个人或家族史
- 8例患者检测组织蛋白酶K，5例阳性（62.5%）

➤ 前8例患者存在TSC1和/或TSC2基因突变

➤ 4种致病性：

TSC2 p. Y130X;

TSC2 splice acceptor variant c. 976-1G>A

TSC2 p. L361Sfs;

TSC1 p. Y761X

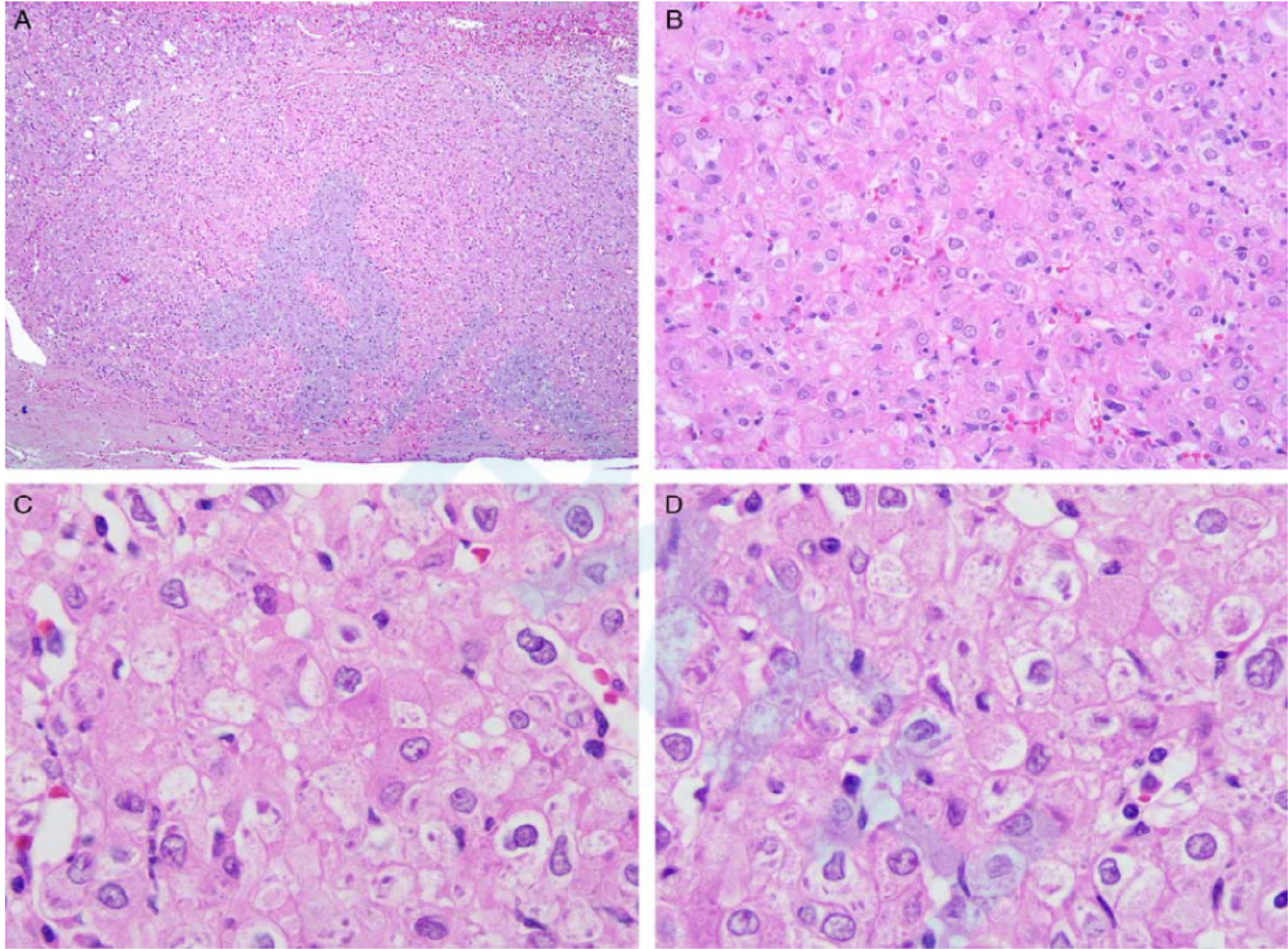
➤ 3种可能致病性： TSC2 p. L243Hfs;

TSC2 p. D1677Afs;

TSC1 p. L853Cfs

➤ 第10例未检测TSC基因突变

图1

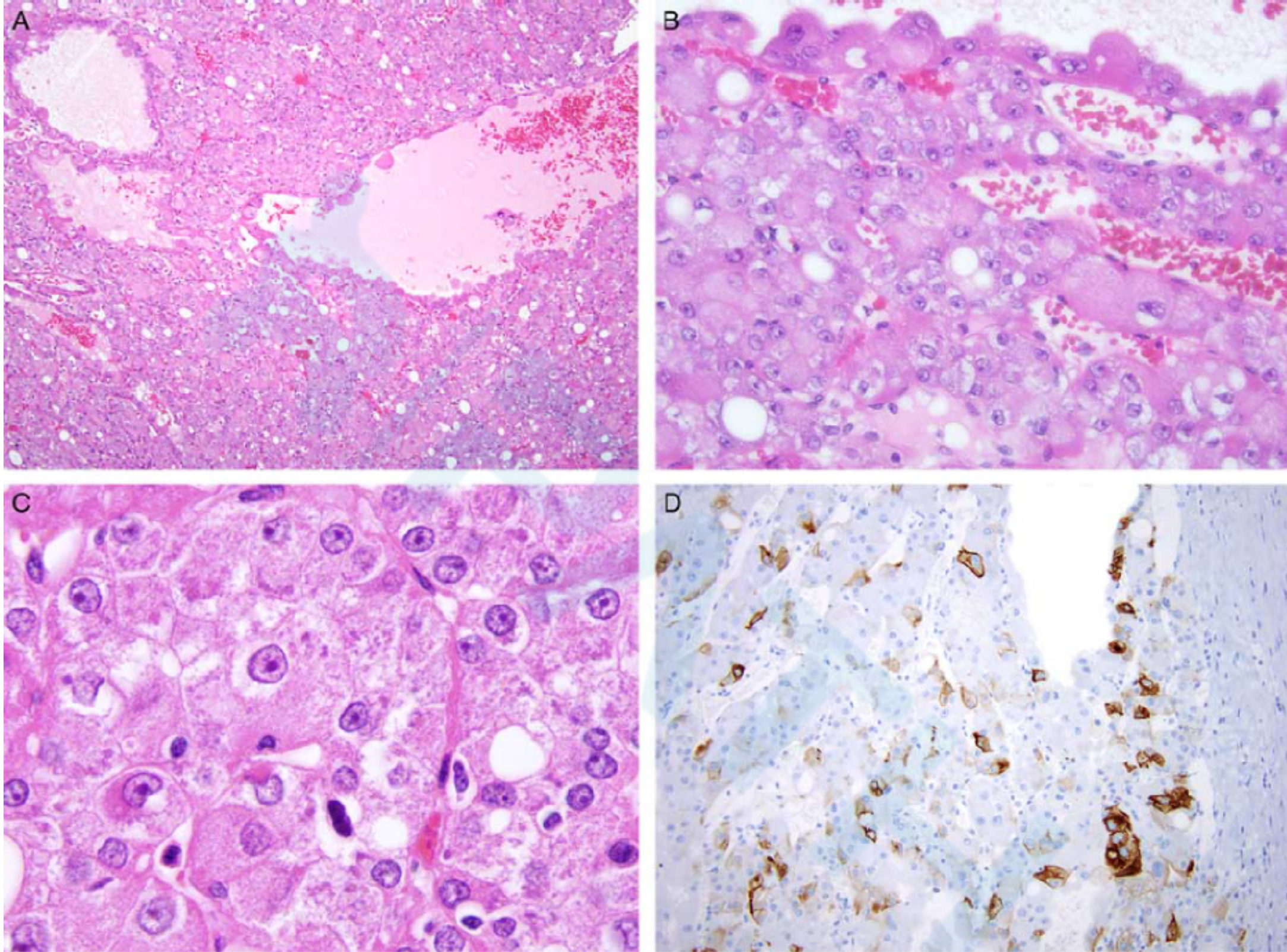


复习文献中的第4例ESC RCC，存在TSC基因突变：

A、B：25岁男性，肾脏肿块5cm，儿童期有膀胱癌病史，镜下以实性结构为主；

C、D：瘤细胞边界清楚，大量嗜酸性胞浆，明显的颗粒点彩状胞浆

图2



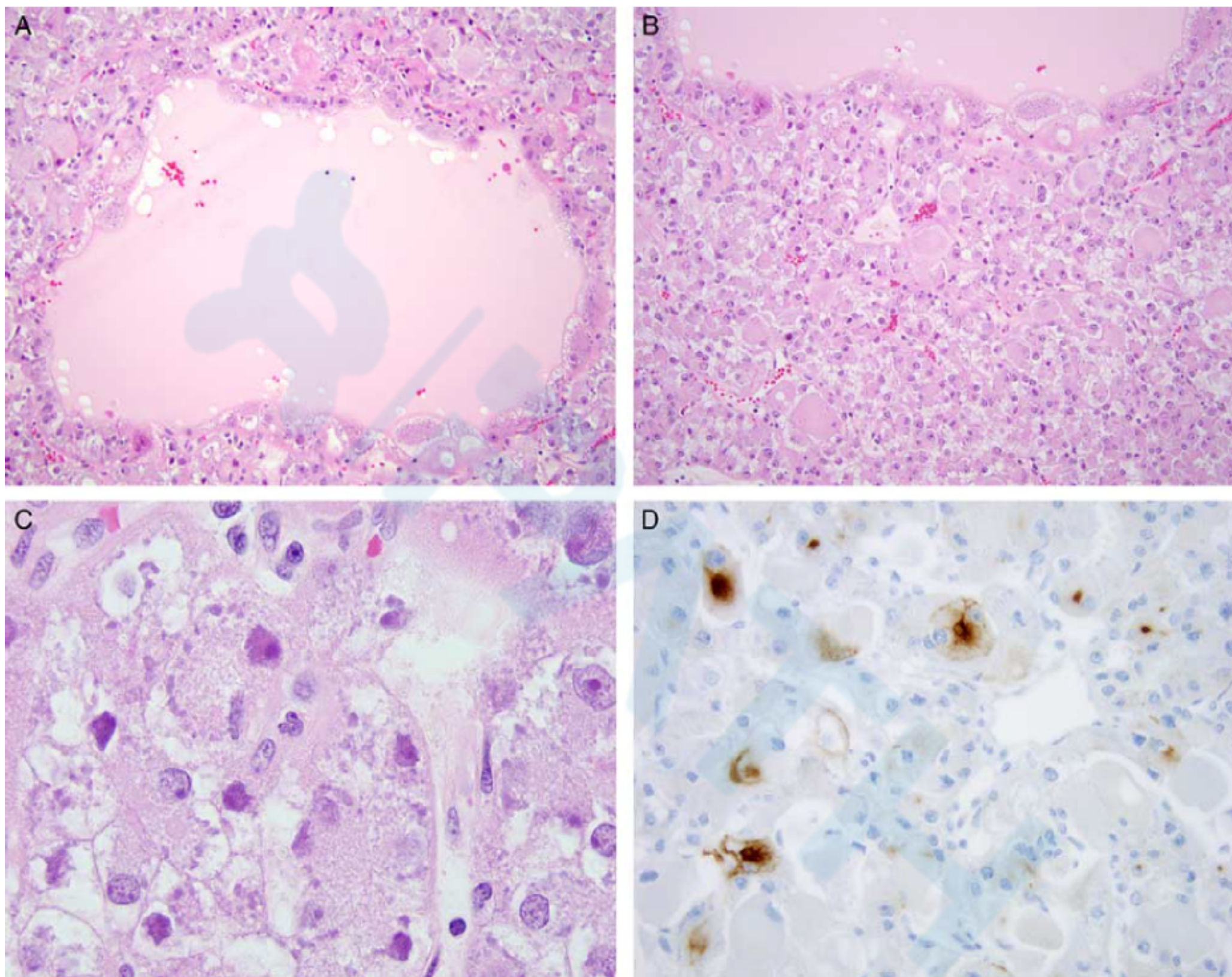
复习文献中的第10例ESC RCC，未检测TSC基因：A、B，14岁女性，肾脏多发性囊性肿块，有镰刀型贫血病史；实性和囊性结构，大量胞浆；C，粉红颗粒状胞浆，颗粒点彩状；D：CK20灶性阳性

二、6例未曾报道过的ESC RCC:

- 6例患者均为女性，年龄42-66岁，均无TSC皮肤红斑
- 其中5例无血管平滑肌脂肪瘤形态、无皮肤病灶、无癫痫史，也排除了MIT家族易位RCC，表现为典型的ESC RCC特征：
实性和囊性结构，大量嗜酸性胞浆，颗粒点彩状
4例CK20局灶性阳性
5例组织蛋白酶K局灶阳性，TFE3、TFEB基因重排阴性
- 第6例病例最初归类为乳头状RCC，有明显乳头状结构，也存在颗粒点彩状胞浆，且CK20局灶阳性

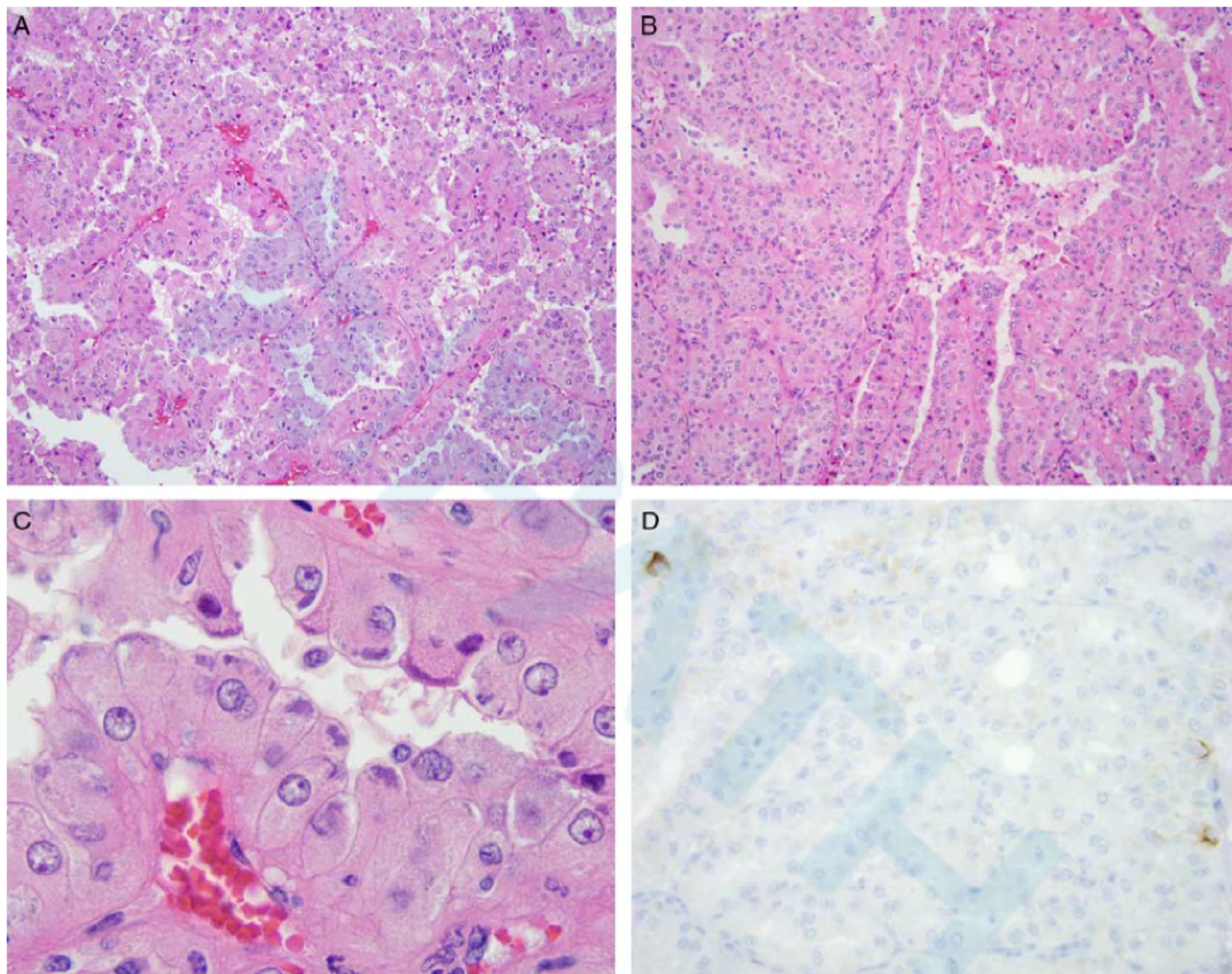
- 6例均存在TSC1和（或）TSC2基因突变，检测8种
- 1种致病性：TSC2 p. G1577Afs
- 6种可能致病性：TSC1 p. L612X15, 16 TSC2 p. V1139Lfs6
TSC2 p. I64Dfs6 TSC1 p. K148Nfs6, 13
TSC1 p. H660Rfs6 TSC1 p. S838Rfs
- 1种发生率非常低：TSC1 p. D426Y, 0.003%

图3



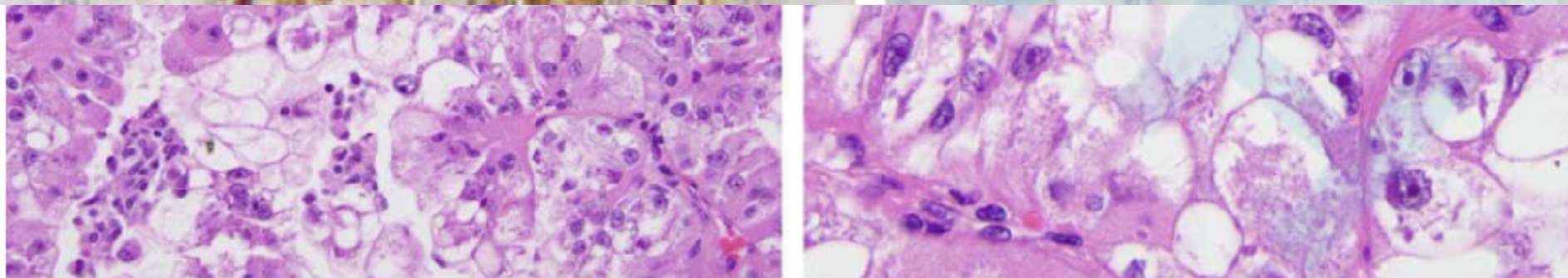
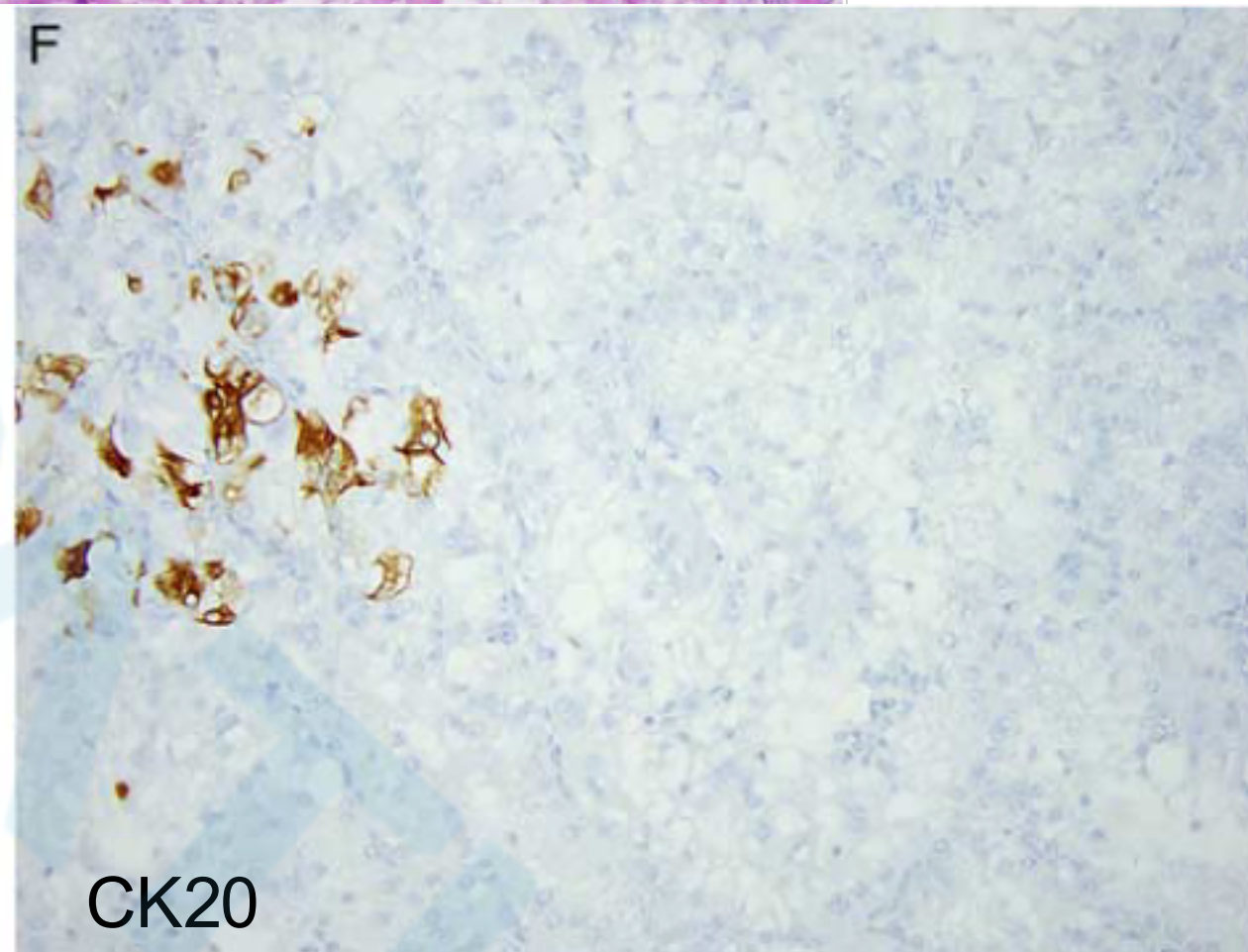
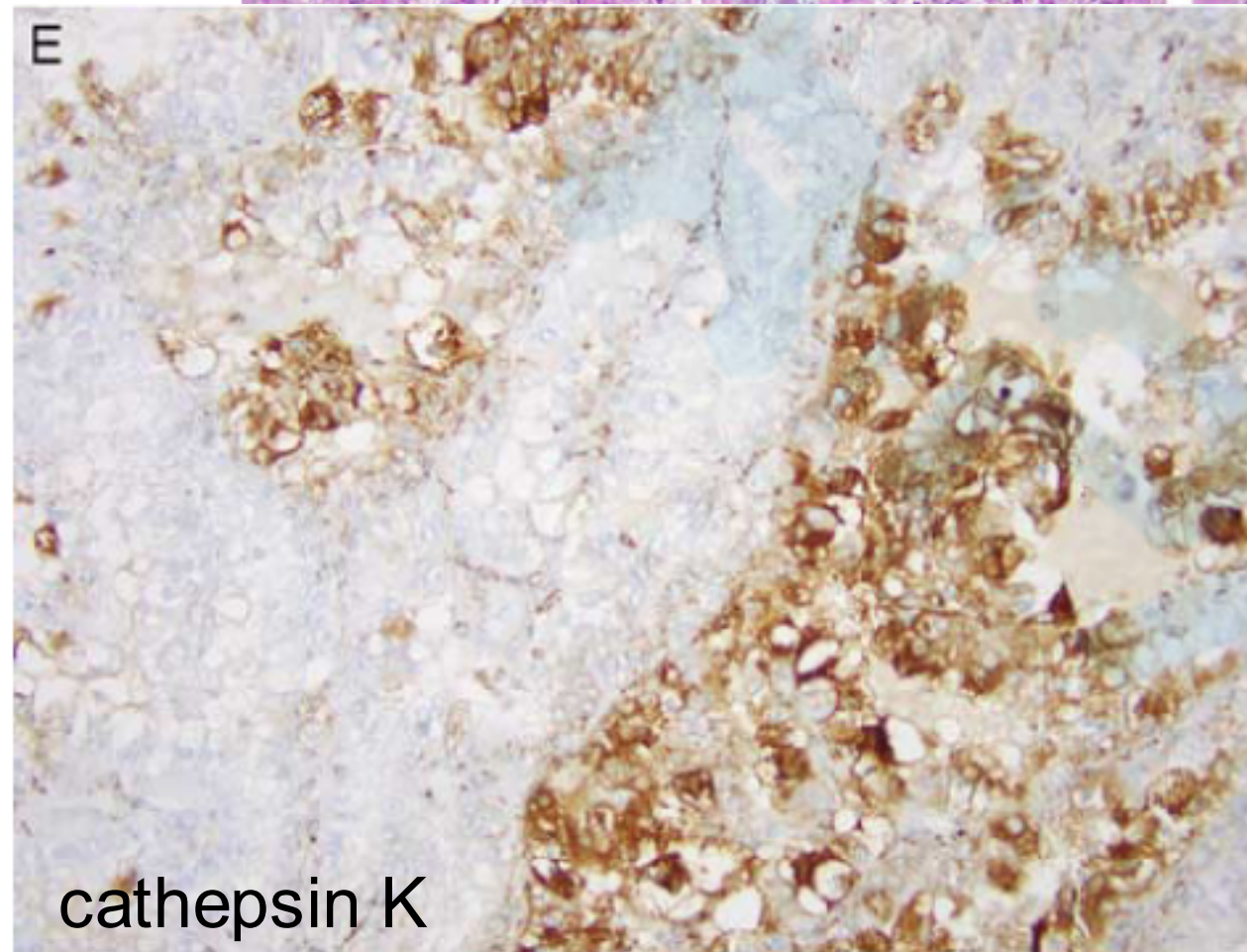
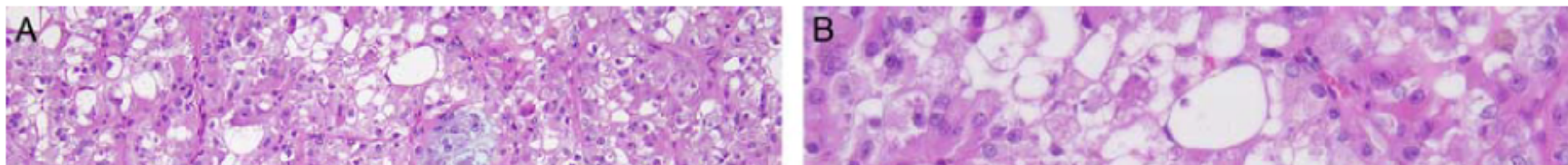
（新）第3例ESC RCC，2种TSC2基因突变：52岁女性，肾脏肿瘤，伴血尿；A、B，实性和囊性结构，囊内衬大细胞；C，大量嗜酸性胞浆，明显颗粒点彩状；D：点灶状CK20阳性

图4



(新) 第4例ESC RCC，乳头状结构为主伴2种TSC1基因突变：47岁女性，1.8cm肾脏肿瘤，A，乳头状结构为主；B，实性区域<1%；C，大量嗜酸性颗粒状胞浆，颗粒点彩状；D：点灶状CK20阳性

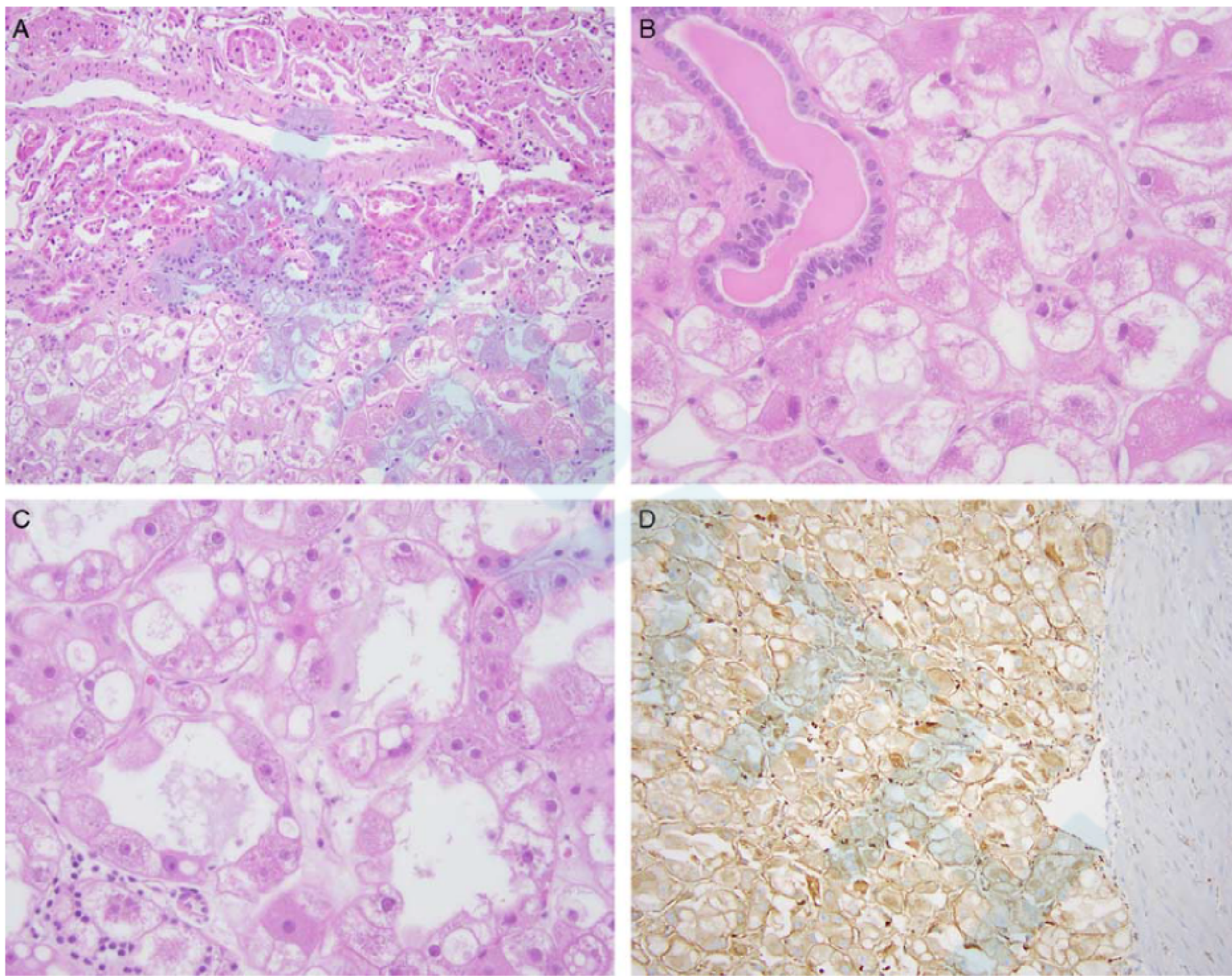
三、TSC相关RCC



TSC相关RCC，TSC2的生殖细胞系和体细胞系均突变，9岁男性患者，9mm肾肿瘤。A、B，乳头状结构为主，伴少部分实性区，胞浆从透明到嗜酸性颗粒状；C，局灶呈双相性，提示为MIT家族易位癌；D：透明到嗜酸性胞浆，颗粒点彩状

四、未分类的RCC，伴ESC特征

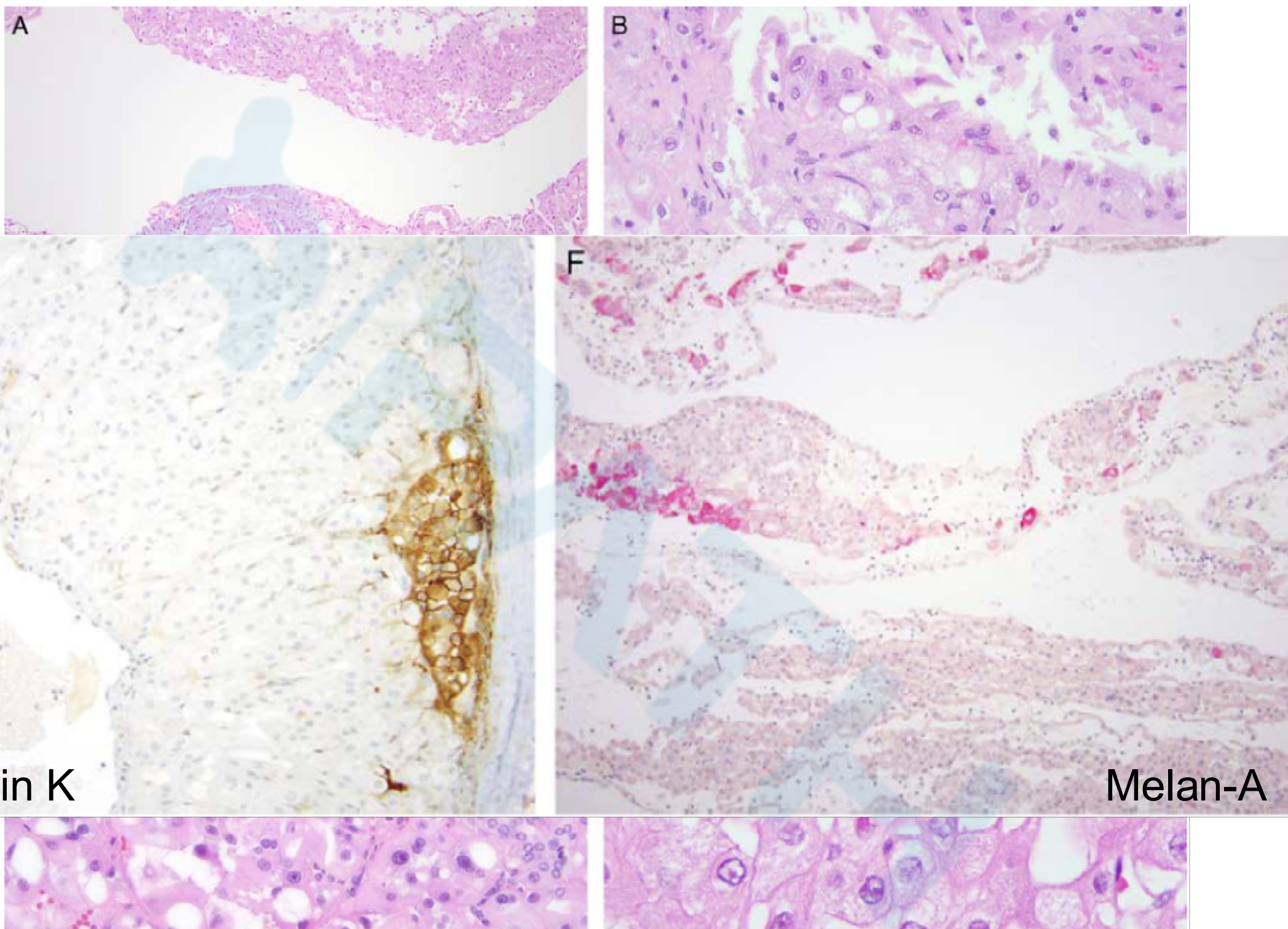
图6



未分类的RCC，伴ESC特征，有TSC1基因突变，15岁女性患者，肾肿瘤伴恶心。A、B，正常肾小管嵌入；C，细胞膜明显，类似于植物细胞，突出的胞浆空泡、核仁明显；D：组织蛋白酶K 部分区域强阳性

未分类的RCC，伴ESC特征

图7



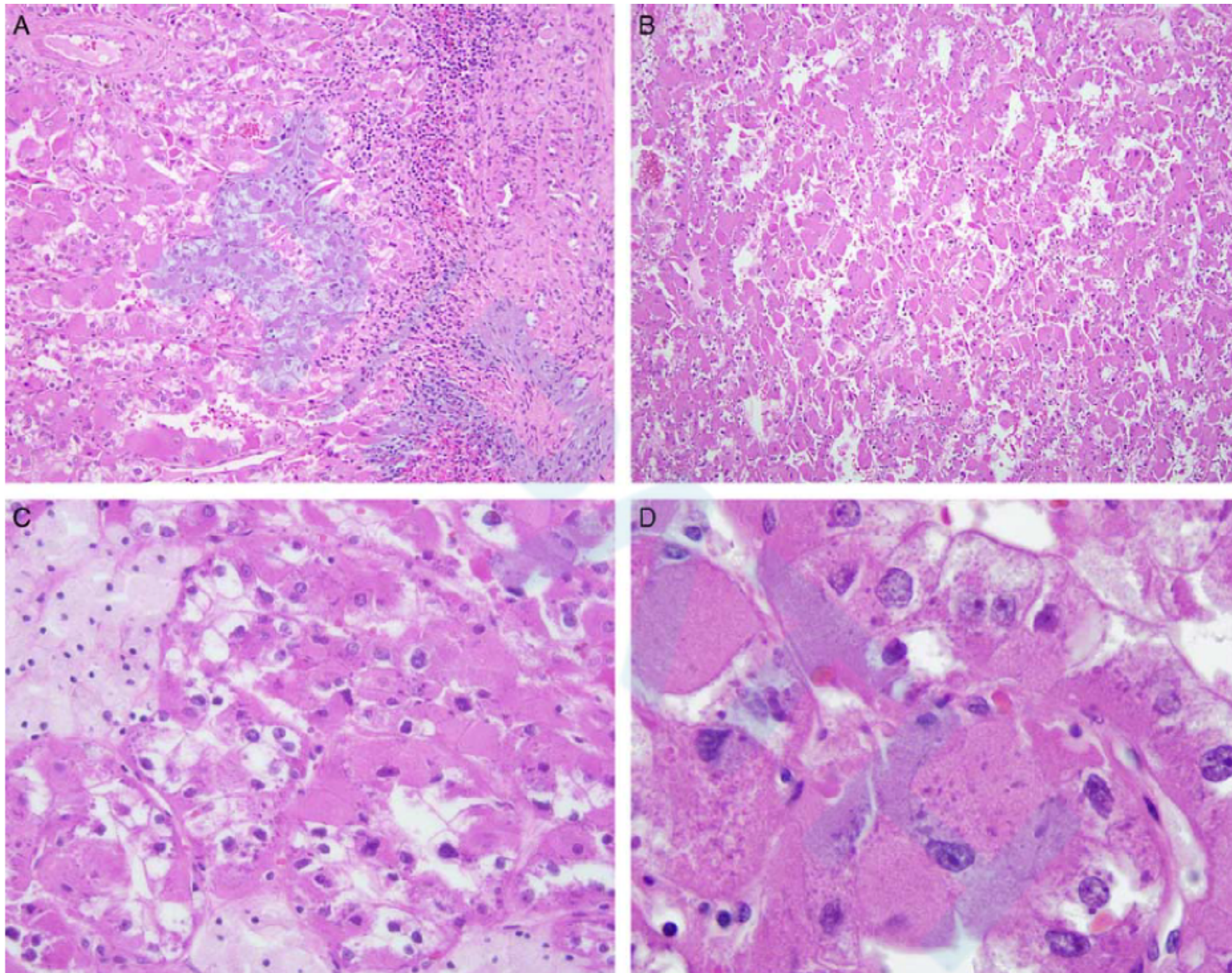
未分类的RCC，伴ESC特征，有2种TSC2基因突变，15岁女性患者，肾肿瘤。

A、B，实性和囊性结构，颗粒状嗜酸性胞浆；

C，局灶性细胞核仁明显；D：细胞边界清楚，似植物细胞

五、所谓的“神经母细胞瘤后嗜酸细胞性RCC”

图8



所谓的“神经母细胞瘤后嗜酸细胞性RCC”，有2种TSC2基因突变，40岁女性患者，6个月时因神经母细胞瘤行手术切除及放疗。A，大部分肿瘤区域被包裹，少部分区域直接与肾实质相邻；B，乳头状结构；C，泡沫细胞；D：大量胞浆，颗粒点彩状

- 复习文献中7/10例、新选取的6例ESC RCC、3例未分类ESC样RCC及肾母细胞瘤后嗜酸细胞性RCC均**存在TSC1和/或TSC2基因突变**，其他17种RCC相关基因无改变 (PTEN, MTOR, FH, VHL, NF2, BAP1, PBRM1, CDKN2A, SETD2, SMARCA4, SMARCB1, TCEB1, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KDM5C, and KDM6A)
- 另外，16例阴性对照病例（4例嗜酸细胞腺瘤、4例嫌色细胞性RCC、4例透明细胞性RCC、3例乳头状RCC、1例透明细胞乳头状RC）**未发现TSC1和/或TSC2基因突变**

讨论

- 结节性硬化症（TSC）为TSC1/TSC2基因突变导致的常染色体显性遗传疾病

TSC1基因：位于染色体9q34，含23个外显子，**编码错构瘤蛋白**

TSC2基因：位于染色体16p13，含41个外显子，**编码马铃薯蛋白**

- 上述两种蛋白可形成一种复合体，参与调节细胞的增殖、生长、黏附及囊泡运输等

- 由于TSC1/TSC2基因异常导致这两种蛋白功能异常，从而影响正常细胞的生成、分化和移行过程，病理主要表现为**细胞的形态、数量、位置以及结构排列异常而形成瘤样病变**
- 目前已发现300多种TSC1突变和800多种TSC2突变

本文证实了ESC RCC存在TSC突变，16例阴性对照病例无TSC突变，在其他类型肾细胞癌中发生率非常低

TABLE 2. TSC Mutations in Renal Cell Carcinoma Detected in the AACR Project GENIE Public Cohort

	Renal Oncocytoma (n = 23)	Clear Cell RCC (n = 463)	Renal Angiomyolipoma (n = 13)	Unclassified RCC (n = 72)	Papillary RCC (n = 96)	RCC, Not Otherwise Specified (n = 145)	Chromophobe RCC (n = 51)	Renal Medullary Carcinoma (n = 43)	Renal Small Cell Carcinoma (n = 1)
Total <i>TSC</i> -mutated	2 (8.7)	35 (7.6)	13 (100)	11 (15.3)	7 (7.3)	6 (4.1)	3 (5.9)	1 (2.3)	1 (100)

TABLE 3. Previously Reported TSC Mutations in RCC

	Chromophobe RCC (n = 164)	Clear Cell RCC (n = 578)	Clear Cell RCC With Sarcomaoid Features (n = 106)	Renal Non-Clear Cell RCC (n = 146)* ²³	High-grade Unclassified RCC (n = 62) ²⁸
Total <i>TSC</i> -mutated cases/ pts (n [%])	4 (2.4)	12 (2.1)	2 (1.9)	5 (3.4)	7 (11.3)
<i>TSC1</i> -mutated	3 (1.8)	3 (0.5)	1 (0.9)	3 (2.1)	4 (6.5)
<i>TSC2</i> -mutated	1 (0.6)	9 (1.6)	1 (0.9)	2 (1.4)	3 (4.8)
Reported <i>TSC1</i> mutations	n = 3	n = 3	n = 1	n = 3	n = 4
Frameshift	1	1	0	0	2
Nonsense	1	0	0	0	1
Splice site	1	0	0	0	0
Missense	0	2	1	3	1
Reported <i>TSC2</i> mutations	n = 1	n = 10	n = 1	n = 3	n = 4
Frameshift	0	0	1	1	0
Nonsense	0	5	0	1	2
Splice site	0	1	0	0	0
Missense	1	4	0	1	2

ESC RCCI临床情况扩展，伴TSC突变：

- 1、发生于年轻患者，2例为青少年
- 2、发生于男性患者
- 3、发生转移
- 4、5例为多灶性病变
- 5、局灶性组织蛋白酶K阳性

ESC RCC形态范围扩展：

- 1、新选取的第4例ESC RCC：乳头状结构为主，最初分类为乳头状RCC，重新回顾发现有颗粒点彩状胞浆，CK20局灶阳性，小片实性管状结构，以上特征更支持为典型的ESC RCC
 - 2、2例未分类ESC样RCC，细胞边界清楚，缺乏颗粒点彩状胞浆，但TSC突变可与嫌色细胞性RCC鉴别
 - 3、1例病例局灶性表达MelanA，局灶性核仁明显
 - 4、1例病例出现明显的胞浆空泡
- 根据形态学及TSC突变，强烈支持为ESC RCC，TSC突变在ESC RCC中发生率>90%，其他RCC<5%

总结

- 本文证明了在ESC RCC的扩展谱中一致性**存在TSC突变**
- 支持ESC RCC的发病机制与TSC相关的RCC的转移能力散发对应
- 扩展了ESC RCC的临床表现，包括男性和多灶性病变
- 发现1例与ESC RCC重叠的发生于神经母细胞瘤后的RCC患者，所谓的“神经母细胞瘤后发生的嗜酸细胞性RCC”

谢谢大家！

