

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.016

儿童肾恶性横纹肌样瘤的临床及病理分析

周 军¹,段 玲^{2△},高 燕¹,阿智祥¹,谢余澄¹,李霁伟¹,武红芳¹

1. 云南省昆明市儿童医院病理科,云南昆明 650028;2. 云南省第二人民医院检验科,云南昆明 650034

摘 要:**目的** 探讨儿童肾恶性横纹肌样瘤的临床及病理特征、治疗方法及预后。**方法** 回顾性分析昆明市儿童医院 2006 年 1 月至 2019 年 10 月收治的 4 例肾恶性横纹肌样瘤患者的临床资料,对手术标本进行组织切片、光镜检查及免疫组织化学染色。**结果** 4 例患者中男 2 例,女 2 例;年龄 4 个月至 1 岁 8 个月,平均(10.50±6.81)个月;临床表现为腹部肿物及血尿,病理组织形态特征为具有大核仁、丰富细胞质的横纹肌样细胞和经典嗜酸性细胞质的包涵体。免疫组织化学示肿瘤细胞质强表达波形蛋白,灶状表达细胞角蛋白、上皮膜抗原、分化簇 99、分化簇 34、肾母细胞瘤抑制因子 1、神经特异蛋白 100、细胞周期素 D1,不表达肿瘤抑制基因、结蛋白和肌浆蛋白。**结论** 儿童肾恶性横纹肌样瘤是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤,易转移、易复发、预后差,治疗方式以手术根治肾切除术加化疗为主。

关键词:肾恶性横纹肌样瘤; 临床特征; 病理特征; 诊断治疗

中图分类号:R73 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)10-1404-04

Clinical and pathological analysis of malignant rhabdoid tumor of kidney in children

ZHOU Jun¹, DUAN Ling^{2△}, GAO Yan¹, A Zhixiang¹, XIE Yucheng¹, LI Jiwei¹, WU Hongfang¹

1. Department of Pathology, Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650028, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Yunnan Second People's Hospital,

Kunming, Yunnan 650034, China

Abstract:**Objective** To study the clinical and pathological features, treatment and prognosis of malignant rhabdoid tumor of kidney in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted in the clinical data of 4 patients with malignant rhabdoid tumor of kidney from January 2006 to October 2019 in Kunming Children's Hospital. Histological sections, light microscopy and immunohistochemical staining were performed. **Results** There were 2 males and 2 females in 4 cases of malignant rhabdoid tumor of kidney, they were 4—20 months with a average age of (10.50±6.81) months. The pathological features were rhabdoid cells with large nucleoli and abundant cytoplasm and inclusion bodies with classic eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemistry showed that Vimentin was strongly expressed in the cytoplasm of tumor cells, and cytokeratin, epithelial membrane antigen, differentiation cluster 99, differentiation cluster 34, Wilms tumor suppressor 1, nerve specific protein 100, CyclinD1 were focal expressed, but tumor suppressor gene, Desmin and Myogenin were not expressed. **Conclusion** Malignant rhabdoid tumor of kidney in children is a highly aggressive malignant tumor. The tumor is easy to metastasize and relapse and has a poor prognosis. Radical nephrectomy plus chemotherapy is the main treatment.

Key words: malignant rhabdoid tumor of the kidney; clinical characteristics; pathologic characteristics; diagnosis and treatment

肾恶性横纹肌样瘤(MRTK)是一种好发于婴幼儿的少见高度侵袭性恶性肿瘤^[1],在所有儿童恶性肿瘤中,肾脏肿瘤约占 7%,而 MRTK 仅约占儿童肾脏肿瘤的 0.9%~2.0%^[2]。本研究回顾性分析 4 例 MRTK 患者的临床和病理资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析昆明市儿童医院 2006

年 1 月至 2019 年 10 月收治的 4 例 MRTK 患者的临床和病理资料(表 1),其中男 2 例,女 2 例;年龄 4 个月至 1 岁 8 个月,平均(10.50±6.81)个月。临床表现:4 例均有不同程度的肉眼血尿,其中 1 例患儿从床上坠落导致血尿来医院就诊时发现肾脏包块。患儿血清学检查可见铁蛋白(Ferritin)和乳酸脱氢酶(LDH)不同程度增高。所有患儿行增强 CT 检查(图

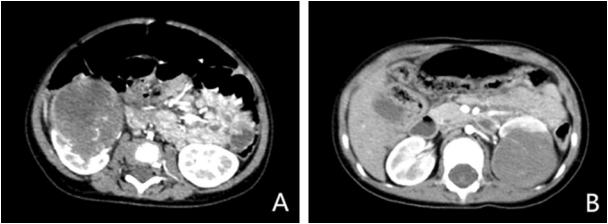
作者简介:周军,男,主管技师,主要从事儿童病理方面的研究。△ 通信作者,E-mail:7132301@qq.com。

本文引用格式:周军,段玲,高燕,等.儿童肾恶性横纹肌样瘤的临床及病理分析[J].检验医学与临床,2021,18(10):1404-1406.

1),右肾体积增大,可见混杂密度灶,增强后见斑点样强化;左肾胞膜下见实质性成分为主的包块,内见小斑片状稍低密度灶,增强后内见条状小血管样强化。均提示肾脏肿瘤占位,术前临床诊断均考虑肾母细胞瘤。

表 1 4 例 MRTK 患者的临床和病理资料

编号	性别	年龄	主诉	部位	肿瘤大小	LDH (U/L)	治疗方法	病理诊断	转移情况	随访时间(月)	预后
1	男	8 个月	腹痛、血尿	左侧	12.0 cm×10.0 cm×7.0 cm	1 558	肾根治术+化疗	MRTK	肾周血管内瘤栓	11	死亡
2	女	1 岁 8 个月	血尿	左侧	7.5 cm×5.0 cm×4.5 cm	246	肾根治术+化疗	MRTK	无	25	存活
3	男	4 个月	腹痛、血尿	右侧	6.5 cm×5.0 cm×4.5 cm	850	肾根治术+化疗	MRTK	腔静脉旁淋巴结转移	2	死亡
4	女	10 个月	血尿	右侧	9.0 cm×7.5 cm×6.0 cm	1 225	放弃治疗	MRTK	无	8	死亡



注:A 为肿瘤位于右肾;B 为肿瘤位于左肾。

图 1 增强 CT 检查结果

1.2 病理检查 对 4 例患者的病理切片重新由经验丰富的高级职称病理医生显微镜下复片。采用 Envision 二步法进行免疫组织化学染色,乙二胺四乙酸高 pH 值 (pH9.0)、高温、高压修复,二氨基联苯胺 (DAB)显色。一抗采用细胞角蛋白 (CK)、上皮膜抗原 (EMA)、波形蛋白 (Vimentin)、分化簇 99 (CD99)、CD34、肾母细胞瘤抑癌因子 (WT1)、神经特异蛋白 100 (S100)、结蛋白 (Desmin)、细胞周期素 D1 (CyclinD1)、肌浆蛋白 (Myogenin)、肿瘤抑制基因 (INI1),所有抗体均购于 Gene 科技有限公司。

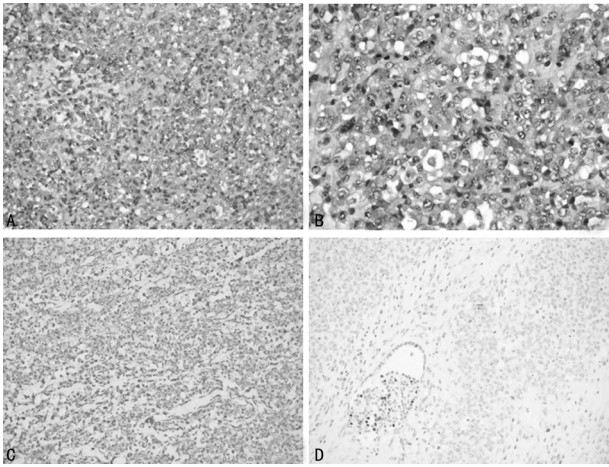
1.3 治疗方法及随访 4 例患者均采用肾脏肿瘤手术根治术,其中 1 例确诊后放弃治疗,余下 3 例均进行化疗,采用卡铂、依托泊苷、环磷酰胺等化疗药物。均通过查询门诊就诊资料、住院治疗资料及电话方式进行随访。

2 结 果

2.1 临床特征 4 例 MRTK 患儿中男性 2 例,女性 2 例,平均年龄(10.50±6.81)个月;2 例发生在左肾,2 例肿瘤位于右肾;4 例患儿均有肉眼血尿症状,2 例伴腹痛。其中 1 例发生坠落导致肿瘤破裂形成肉眼血尿入院就诊,4 例术前临床均诊断为肾母细胞瘤。MRTK 缺乏特异性的血清学肿瘤标志物,临床上通过检测 LDH 反映肿瘤负荷情况,本组患儿 LDH 水平为(969.75±562.54)U/L(参考范围 67~394 U/L),患儿均进行肾脏肿瘤根治术,术后 1 例病情急转,家属放弃治疗,3 例采用卡铂、依托泊苷、环磷酰胺等药物进行化疗。

2.2 病理诊断及免疫组织化学染色 该组患儿的病

理诊断最终确诊为 MRTK,病理检查大体特征:肿瘤通常体积较大,无包膜,边界不清,质地较软;切面灰红色或灰褐色,常伴有出血和坏死。HE 染色形态特征:肿瘤由形态较一致的多角形弥漫排列的增殖横纹肌样细胞组成,细胞核大而圆,呈泡状,核仁明显;细胞质内嗜伊红色性表达丰富,可见大圆形特异性嗜酸性包涵体(图 2A、2B),肿瘤常伴有出血和坏死。免疫组织化学染色:本组 4 例 Vimentin (+),INI1、Myogenin 和 Desmin(—),CD99、CD34、WT1、S100、CyclinD1、CK、EMA 均呈不同程度阳性表达,分别为 2、1、1、3、2、3、2 例,见图 2C、2D。



注:A 为 HE 染色示多角形弥漫排列的增殖横纹肌样细胞,细胞核大而圆,呈泡状,核仁明显,×200;B 为 HE 染色示细胞质内嗜伊红色性表达丰富,可见大圆形特异性嗜酸性包涵体,×400;C 为免疫组织化学染色示肿瘤细胞 Vimentin(+),×200,EnVision 法;D 为免疫组织化学染色示肿瘤细胞 INI1(—),血管内皮细胞和淋巴细胞(+),×200,EnVision 法。

图 2 HE 染色及免疫组织化学染色病理诊断

2.3 随访结果 本组 4 例患儿,1 例确诊后放弃治疗,8 个月后死亡,余下 3 例均获得随访,随访时间 2~25 个月,平均(11.50±9.75)个月。由于本组患儿年龄均较小,化疗期间患儿均不同程度出现骨髓抑制和感染性发热,临床给予血小板输注及氟氯西林钠抗感染对症处理。本组 3 例死亡患儿均在确诊后 1 年内死亡,而且都是低龄儿童。

3 讨 论

MRTK 是一种可能起源于胚胎干细胞或生殖细胞的少见高度恶性肿瘤^[3],曾一度被认为是肾母细胞瘤的特殊亚型。HAAS 等^[4]于 1981 年正式将其定义为独立类型肿瘤,并命名为 MRTK。

MRTK 临床特点:多发于婴幼儿,95%发生于 3 岁以下,平均年龄 11 个月,男性稍多,男女比例 1.5:1.0^[5],MRTK 临床上无特异性表现,主要表现为肉眼血尿。本研究 4 例因肉眼血尿就诊,其他亦可表现为腹胀、腹痛等非特异性症状。MRTK 转移率较高,可能出现一些转移引起的症状。有研究发现,80%的患者发生转移,常见于肾周淋巴结、脉管等,亦可见于肺、肝、脑、淋巴结和骨骼等^[6]。部分患者伴有高钙血症,血清 LDH 和 Ferritin 明显增高。MRTK 在影像上与 Wilms 瘤很难分辨,所以 MRTK 术前常被误诊为 Wilms 瘤。

MRTK 病理特点:MRTK 的诊断主要还是依靠病理学检查,肿瘤大体标本无包膜,切面呈鱼肉样,多有出血、坏死及囊性变,呈浸润性生长,与肾实质无明显的分界。镜下典型特征表现为形态较为一致的多角形肿瘤细胞弥漫分布,细胞中等大小,具有大核仁、丰富细胞质的横纹肌样细胞和经典嗜酸性细胞质的包涵体。免疫组织化学染色透明包涵体强表达 Vimentin、灶性表达 CK、EMA,部分肿瘤还不同程度表达 S100、CD99、CD34、WT1 等,不表达 INI1、Desmin、Myogenin 和 CyclinD1。分子遗传学研究显示,MRTK 均有 22q11.2 的 SMARCB1/INI1 基因缺失和突变^[7]。INI1 基因为肿瘤抑制基因,其编码的 INI1 蛋白是哺乳动物 SWI/SNF 复合物的组分,以三磷酸腺苷依赖的方式改变染色体结构,此基因失活可能通过其作用于染色体结构而改变基因表达,促进肿瘤形成^[8-9],MRTK 因 INI1/SMARCB1 基因缺失,用单抗 INI1/hSNF5 染色,肿瘤细胞阴性。

MRTK 的鉴别诊断:MRTK 应与肾母细胞瘤、透明细胞肉瘤、肾细胞癌等鉴别,其关键是 MRTK 有 INI1 的表达缺失。肾母细胞瘤一般有巢状的原始胚芽组织或原始的肾小管及肾小球成分。透明细胞肉瘤肿瘤细胞胞质淡染,核仁小,染色质呈颗粒状,黏液多亦可以见到鸡爪样分支血管,这些形态特征有利于鉴别于 MRTK。肾细胞癌在儿童中最常见的亚型是 Xp11.2 转录因子 E3(TFE3)相关性肾细胞癌,其特征是 Xp11.2 染色体上的 TFE3 基因易位。组织学特征为透明细胞组成的乳头状结构,细胞核大,可见核仁,间质可见玻璃样变性,免疫组织化学显示该肿瘤可见细胞核 TFE3 阳性^[10]。

MRTK 的治疗和预后:治疗采用以手术为主,化

疗、选择性放疗及骨髓干细胞移植为辅的综合性治疗,随着分子生物学的发展及针对性靶向药物的研制^[11-12],有望给该肿瘤患者带来新的希望。MRTK 是一种高度恶性的肿瘤,总体来说预后不佳,转移率和病死率高。患儿的生存期与肿瘤分期及就诊年龄大小有明显相关性^[13-14],80%的患者为Ⅲ、Ⅳ期,对化疗不敏感,80%的患者 1 年内死于肿瘤^[15]。本研究随访时间为 2~25 个月,1 例生存,余 3 例死亡。

总之,儿童 MRTK 好发于婴儿,多因血尿就诊,有高度侵袭性,进展迅速,诊断主要依靠病理检查,总体上对化疗、放疗均不敏感,预后极差。

参考文献

- [1] FURTWINGLER R, KAGER L, MELCHIOR P, et al. High-dose treatment for malignant rhabdoid tumor of the kidney: no evidence for improved survival-the gesellschaft fur padiatrische onkologie und hamatologie(GPOH)experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(1): 26746.
- [2] FARMAKIS S, SIEGEL M. Rhabdoid tumor: an aggressive renal medullary tumor of childhood[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(1): 44-46.
- [3] SZYMANSKI K, TABIB C, IDREES M, et al. Synchronous perivesical and renal malignant rhabdoid tumor in a 9-year-old boy: a case report and review of literature[J]. *Urology*, 2013, 82(5): 1158-1160.
- [4] HAAS J E, PALMER N F, WEINBERG A G, et al. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children[J]. *Hum Pathol*, 1981, 12(7): 646-657.
- [5] 赖日权, 郜红艺, 王风华, 等. 儿童肿瘤病理学诊断图谱[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 86-89.
- [6] AHMED H U, ARYA M, LEVITT G, et al. Part I: primary malignant non-Wilms' renal tumours in children[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(8): 730-737.
- [7] WANG X, LEE R S, ALVER B H, et al. SMARCB1-mediated SWI/SNF complex function is essential for enhancer regulation[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 289-295.
- [8] HABERLER C, LAGGNER U, SLAVC I, et al. Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant pediatric CNS tumors: lack of INI1 in atypical teratoid/rhabdoid tumors and in a fraction of primitive neuroectodermal tumors without rhabdoid phenotype[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(11): 1462-1468.
- [9] JUDKINS A R, MAUGER J, HT A, et al. Immunohistochemical analysis of hSNF/INI1 in pediatric CNS neoplasms[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(5): 644-650.
- [10] GAILLOT-DURAND L, CHEVALLIER M, COLOMBEL M, et al. Diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinomas in adult patients under 50 years: (下转第 1409 页)

价、携带污染率、批内精密度和批间精密度、线性与临床可报告范围、生物参考区间的验证。首先,在性能验证前通过对实验室环境,如环境温度(18℃)、湿度(35%)、电源(220V),试剂量的检查及项目空白值的检测是保证仪器正常运行的前提;其次,验证了 RBC、BACT、WBC 的携带污染率分别为 RBC(—0.02%)、BACT(0.02%)、WBC(0.00%)均小于对应的 0.05%,因 UF-4000 尿液有形成分分析仪说明书中未对 EC 和 CAST 做具体要求,因此没做这 2 个项目的验证,再次通过批内精密度验证,RBC(2.10%)、WBC(1.80%)、EC(18.90%)、CAST(24.80%)和 BACT(4.20%),以及批间精密度验证 RBC(2.79%)、WBC(2.86%)、EC(12.81%)、CAST(14.19%)和 BACT(4.12%)均符合仪器要求范围。另外,还进行了线性与临床可报告范围验证,RBC(斜率=1.038 8, $r^2=1.000 0$,可报告范围为 0.0~948 8.0 个/ μL)、WBC(斜率=1.002 6, $r^2=1.000 0$,可报告范围为 0.0~10 410.4 个/ μL)、BACT(斜率=1.628 5, $r^2=0.994 1$,可报告范围为 0.0~7 488.0 个/ μL)的范围内存性好,检测参数均符合 Sysmex 仪器说明书。最后对生物参考区间进行了验证,验证的 20 份标本结果均在生物参考区间内。自 UF-4000 尿液有形成分分析仪装机应用以来,仪器的稳定性能为临床诊断和治疗提供了重要的参考依据,但在应用实践中有以下 3 点需要注意:(1)如果遇到标本外观十分清亮,尤其是一些患者为了憋尿进行 B 超检查,刚饮用了大量的水造成尿液稀释,有些项目无法检测,在标本接收时需与患者做好沟通,建议患者间隔一段时间后再留取标本进行检测;(2)如果遇到标本外观十分浑浊的可疑菌尿感染高值患者标本时,标本需要稀释后检测,并且标本检测后要及时进行管道的清洗维护,以免影响后续标本结果的准确性;(3)目前,自动化仪器还不能完全替代显微镜镜检,各个实验室应根据各自的实际情况制订尿液有形成分的显微镜复检程序并进行确认。

综上所述,本研究通过对科室新购置的 Sysmex

UF-4000 尿液有形成分分析仪性能进行验证,发现各项性能均符合该仪器所要求,该仪器可用于临床尿液有形成分的分析。

参考文献

[1] 方欢英,杨术生,董争华,等. 尿路感染信息及细菌信息在尿路感染筛查中的应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2017,40(9):724-726.

[2] 郑向萍. 全自动尿沉渣分析仪结合尿干化学分析法诊断肾小球性血尿[J]. 中国实用医刊, 2018,45(16):30-32.

[3] 赵雅楠. 多仪器联合分析尿液的应用价值分析[J]. 中国医疗器械信息, 2019,25(14):97-98.

[4] 张喜钦,龚彩平,王蔚莎,等. 快速尿道感染检测的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2019,42(5):375-380.

[5] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在体液学检验领域的应用说明:CNAS-CL02-A001:2018[S]. 北京:中国计量出版社, 2018.

[6] 李春芸,陈春燕,陈彬,等. 全自动尿沉渣分析仪计数体液细胞的性能评价[J]. 中国医学装备, 2019,16(4):45-48.

[7] 肖春海,梁爽,黄敏洁,等. 罗氏 U701 和希森美康 UF-1000i 两种尿沉渣分析仪不同分析原理检测细菌结果差异性比较[J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(4):132-134.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, third edition: EP28-A3C [J]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.

[9] 段敏,赵海建,王薇,等. 临床检验项目参考区间验证的建议[J]. 临床检验杂志, 2018,36(3):204-206.

[10] RITA D R, SHAMANTA G, GIADA L, et al. Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram negative bacteria in urine cultures [J]. Clin Chim Acta, 2018,11(484):171-178.

[11] 殷贤斌,朱晓丽,黄小玲,等. 尿液有形成分分析仪及其在尿常规自动化分析中的应用进展[J]. 医疗卫生装备, 2019,40(5):96-102.

(收稿日期:2020-07-21

修回日期:2021-01-13)

(上接第 1406 页)

interest and pitfalls of automated immunohistochemical detection of TFE3 protein[J]. Pathol Res Pract, 2013, 209(2):83-89.

[11] NEMES K, FRÜHWALD M C. Emerging therapeutic targets for the treatment of malignant rhabdoid tumors [J]. Expert Opin Ther Targets, 2018,22(4):365-379.

[12] 张树栋,马璐. EAU 2016 肾肿瘤研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016,37(10):401-402.

[13] 立华,张娟,张谦,等. 儿童恶性肾横纹肌样瘤临床病理特

征及诊治分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2015,36(10):787-790.

[14] CHUN H, LIM E L, HERAVI-MOUSSAVI A A, et al. Genome-wide profiles of extra-cranial malignant rhabdoid tumors reveal heterogeneity and dysregulated developmental pathways[J]. Cancer Cell, 2016,29(3):394-406.

[15] 赖日权,郜红艺,王风华,等. 儿童肿瘤病理学诊断图谱 [M]. 北京:科学出版社, 2016:283-285.

(收稿日期:2020-08-04

修回日期:2020-12-11)