原发性延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌 1 例报告

高海涛[1]，刘俊泽[1]，申宵茹[2]，胡　强[3*]
（1. 潍坊医学院临床医学院，山东潍坊 261000；2. 成都市第五人民医院肠胃外科，四川成都 610000；
3. 潍坊市人民医院小儿外科，山东潍坊 261000）

摘要：回顾性分析 1 例原发性延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌（fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma，FH-RCC）患者临床资料。患者为 22 岁男性，因体检发现左肾巨大囊实性肿物，行腹腔镜下根治性手术，术后基于病理检查、免疫组化检查确诊为 FH-RCC，术后予贝伐珠单抗联合厄洛替尼治疗。随访 3 个月，复查 CT 未见肿瘤复发或转移。该病例虽无遗传性平滑肌瘤和肾细胞癌综合征相关表现，但病理学特征典型，提示临床医师在接诊年轻肾肿瘤患者时，需警惕 FH-RCC 的可能，及时完善相关检测以明确诊断。对于 FH-RCC 患者，早期根治性手术切除肿瘤是目前改善预后的核心治疗手段，同时结合个体化靶向药物治疗，有望进一步抑制肿瘤进展、降低复发转移风险。

关键词：延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌；肾肿瘤；延胡索酸水合酶；肾癌根治术
中图分类号：R692　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2026）03-0324-003
引用：高海涛，刘俊泽，申宵茹，等. 原发性延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌 1 例报告[J]. 世界临床药物，2026，47（3）：324-326. DOI：10.13683/j.wph.2026.03.015

Primary fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: a case report

GAO Haitao[1], LIU Junze[1], SHEN Xiaoru[2], HU Qiang[3*]
（*1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China;*
2. Department of Gastrointestinal Surgery, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China;
3. Department of Pediatric Surgery, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, Shandong Province, China）

Key words: fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma; renal tumor; fumarase; radical nephrectomy for renal cancer

1　病历资料

患者，男，22 岁，2024 年 1 月 10 日因“左肾区囊实性肿物 12 d”于潍坊市人民医院接受诊疗，无任何伴随症状，查体未见阳性体征。入院 MR 检查结果示，左侧肾上腺显示欠清，左肾形态增大，实质内可见不规则稍长 T1、长 T2 异常信号影，信号分布不均，肿块大小约 16 cm×10 cm×13 cm，弥散部分受限，增强扫描明显不均匀强化；囊壁见结节状强化；腹膜后见增大淋巴结。CT 检查结果示，左侧肾上腺显示不清，左肾巨大囊实性肿物伴腹膜后多发淋巴结，肿物包绕肾动脉。

2　诊治经过

2024 年 1 月 13 日，患者接受腹腔镜下根治性肾切除术和腹膜后淋巴结清扫术。标本解剖结果示，肾脏存在囊实性肿物 1 枚，大小约 19.5 cm×12 cm×5.5 cm。其中，囊性区大小为 12 cm×11.5 cm，囊内为血性液体；实性区体积约 7.5 cm×5.5 cm×5.5 cm，切面灰白、灰红、质软，与肾被膜关系密切。肿物累及肾盂，带输尿管一段，长 1.5 cm，最大径 0.4 cm。标本伴囊性变及出血，未累及肾盂，累及肾被膜及肾周脂肪，脉管内见癌栓，未见明确神经

收稿日期：2024-11-28；**修回日期：**2025-09-12
作者简介：高海涛，硕士研究生，研究方向：泌尿系肿瘤。
通信作者：胡强，主任医师，研究方向：泌尿系肿瘤。

侵犯，未累及肾上腺，输尿管断端及血管断端净，送淋巴结（腹主动脉旁）内见癌转移，另见 1 枚癌结节及节细胞神经瘤。免疫组化结果显示，配对盒基因 8、α- 甲酰辅酶 A 消旋酶、E- 钙黏蛋白、琥珀酸脱氢酶 B 亚单位、肾细胞癌标记物阳性表达，延胡索酸水合酶（fumarate hydratase，FH）、白细胞分化抗原（cluster differentiation，CD）10、细胞角蛋白 7 及 CD117 阴性表达，波形蛋白少许阳性表达，碳酸酐酶Ⅸ、转录因子 E3 均为部分阳性表达，细胞增殖指数 Ki-67 约 20%。

结合病理检查和免疫组化检查结果，医师判断该患者符合 FH 缺陷型肾细胞癌（fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma，FH-RCC）。鉴于该结果，术后再次对患者进行全面评估：家族无肿瘤病史，患者无皮肤平滑肌瘤病史，患者母系亲属中无子宫肌瘤相关病史；影像学检查未见其他部位受累。

自 2024 年 2 月，患者术后接受贝伐珠单抗联合厄洛替尼辅助治疗，贝伐珠单抗 400 mg 静脉滴注，每 3 周 1 次；厄洛替尼 150 mg 口服，一日 1 次。治疗期间，患者未出现明显不良反应。术后 3 个月（2024 年 4 月 15 日），复查 CT 未见肿瘤复发及转移。

3 讨论

遗传性平滑肌瘤和肾细胞癌综合征（hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma，HLRCC）是一种常染色体显性疾病，以子宫和皮肤肌瘤为特征，可增加患者侵袭性肾癌的易感性 [1]。FH-RCC 是由 *FH* 基因胚系突变或体细胞突变驱动引发的肾细胞癌，罕见且极具侵袭性，易出现早期转移 [2-3]。研究 [4] 显示，仅存在 *FH* 基因体细胞突变而无胚系突变的 FH-RCC，具有和 HLRCC 相似的侵袭性与早期转移潜能，但无相关症状。

FH-RCC 发病较早，临床表现和影像学表现不典型，病理形态多变，临床确诊常需依赖 *FH* 缺陷的免疫组化。FH-RCC 肿瘤细胞形态多样，在病理组织切片中可同时发现梭形细胞、上皮样细胞等多种形态的肿瘤细胞，部分区域可见细胞排列紊乱，呈不规则巢状或条索状结构，易与其他类型的肾细胞癌或肉瘤样病变混淆，一定程度增加了诊断难度 [5-6]。对于疑似 FH-RCC 病例，即使 FH 免疫组化阳性，若存在年轻时（＜ 45 岁）发病、特殊肿瘤形态或家族遗传倾向等高危因素，仍需行基因检测以明确诊断 [7]。虽然联合检测 FH 与 2- 琥珀酰半胱氨酸［S-（2-succino）-cysteine，2SC］可提升诊断准确性（诊断敏感性超 90%），但目前商用抗 2SC 抗体尚未普及，多数医疗机构无法开展该检测，故本病例仅行 FH 单抗体免疫组化检测。

在诊治本病例过程中，为降低漏诊风险，医生结合了发病年龄、肿瘤形态、家族史及影像学表现等因素进行综合考量。本例患者为 22 岁年轻男性，就诊时肿瘤最大直接径达 16 cm，且已出现腹膜后淋巴结转移。国内队列研究 [8] 显示，肿瘤最大径＜ 10 cm 的患者（≤ cT2a 期）术后病理分期升级（≥ pT3a 期）比例高达 50%，同期北美区域占比达 65%。本例患者的术前影像学评估结果虽提示腹膜后淋巴结增大，但并未充分预判到脉管内癌栓的存在，提示需警惕 FH-RCC 隐匿性进展的可能。此外，FH-RCC 常合并囊实性变，术中囊肿破裂风险较高，可能增加肿瘤种植转移风险。研究 [9] 显示，即使原发灶体积较小，FH-RCC 仍可发生局部侵袭和远处转移。因此，根治性切除手术应作为该类肿瘤的首选治疗方式。

2018 年指南推荐，贝伐珠单抗联合厄洛替尼（erlotinib-bevacizumab，E-B）方案可用于晚期 HLRCC 患者的治疗 [10]，临床应用效果佳 [11]。近年来，靶向联合免疫治疗在 FH-RCC 中亦显示出良好前景，主要包括 E-B 方案、抗血管靶向药物联合免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂联合抗血管靶向治疗 [12]。研究 [13] 显示，在 FH-RCC 患者中，酪氨

酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）疗效优于mTOR抑制剂或免疫治疗单药。此外，TKI和ICI联合方案的效果被证实优于E-B方案，提示该方案可能为转移性FH-RCC提供更优的生存获益[14]。本例患者存在腹膜后淋巴结转移及脉管内癌栓，提示肿瘤已具备转移潜能。在术后辅助治疗中，医生考虑患者年仅22岁，TKI和ICI联合方案的远期不良影响和潜在不良反应尚缺乏长期随访数据，而E-B方案在国内可及性高，且已有充分循证医学证据支持其在HLRCC相关肾细胞癌中的疗效，并且作为口服靶向治疗对患者生活质量影响较小，依从性可能更高，最后选择E-B方案。患者随访复查CT未见复发及转移，一般情况良好，初步显示治疗有效，但随访时间尚不足以评估远期疗效，未来仍需密切监测，警惕迟发性复发或转移的可能。

4 结论与展望

FH-RCC临床罕见，恶性程度高，易早期转移。对于年轻肾肿瘤患者（尤其是45岁以下），即使无明确家族史及HLRCC相关临床表现，临床医生也应保持高度警惕，不能轻易排除FH-RCC的可能性。早期根治性切除术后根据病理高危因素选择靶向或靶免联合辅助治疗，有望改善FH-RCC患者预后。未来可建立多中心登记系统，以便积累更多真实世界数据，为治疗策略的优化提供依据。

参考文献：

[1] PEREZ M, BAK DW, BERGHOLTZ SE, *et al*. Heterogeneous adaptation of cysteine reactivity to a covalent oncometabolite[J]. J Biol Chem, 2020, 295(39): 13410-13418.

[2] CATARINA T, QUENTAL MS, BRANDAO JR, *et al*. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer-recognizing patterns may save lives[J]. J Kidney Cancer VHL, 2022, 9(2): 27-31.

[3] MOHANTY SK, LOBO A, CHENG L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges[J]. Hum Pathol, 2023, 136: 123-143.

[4] MERINO MJ, DIKOGLU E, GURRAM S, *et al*. Abstract 2556: the somatic variant of HLRCC, an unrecognized type of RCC[J]. Cancer Res, 2021, 81(13-Sup): 2556-2556.

[5] ONO A, NAKAMURA M, TAKADA T, *et al*. Bilateral fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome[J]. IJU Case Rep, 2024, 7(2): 144-147.

[6] SUN G, ZHANG X, LIANG J, *et al*. Integrated molecular characterization of fumarate hydratase - deficient renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(6): 1734-1743.

[7] MANNAN R, WANG X, BAWA PS, *et al*. Characterization of protein S-(2-succino)-cysteine(2SC) succination as a biomarker for fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Hum Pathol, 2023, 134: 102-113.

[8] PINTO JV, SOUSA MM, SILVEIRA H, *et al*. Comparison of clinical and pathological staging in patients with head and neck cancer after neck dissection[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2023, 27(4): e571-e578.

[9] LAUNONEN V, VIERIMAA O, KIURU M, *et al*. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(6): 3387-3392.

[10] BENSON AB, VENOOK AP, AL-HAWARY MM, *et al*. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 874-901.

[11] CHOI Y, KEAM B, KIM M, *et al*. Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in korean patients[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(4): 1549-1556.

[12] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会少见肾癌协作组. 延胡索酸水合酶缺陷型肾细胞癌临床诊治共识[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(11): 961-968.

[13] CARRIL-AJURIA L, COLOMBA E, CERBONE L, *et al*. Response to systemic therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2021, 151: 106-114.

[14] XU Y, KONG W, CAO M, *et al*. Genomic profiling and response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma[J]. Eur Urol, 2023, 83(2): 163-172.

（编辑：虞 瑛）