

肾癌卫星灶的研究进展

宋一萌¹ 周明新^{1△} 马潞林¹

[摘要] 肾癌卫星灶通常指在同一侧肾内有同时存在 2 个或 2 个以上的肿瘤,无论这些肿瘤是否是同一组织类型或是否是同时发现的。卫星灶又称为多中心肾癌,是由多个小结节组成,且多由原发灶转移而来。多中心肾癌的发病机制和形成机制目前尚无定论。本文将总结近年多中心肾癌研究,对肾癌卫星灶发病原理作一综述。

[关键词] 肾癌卫星灶;VHL 基因;FLCN 基因;保留肾单位手术;肾内转移

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.02.019

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Research progress of multifocal renal cell carcinoma

SONG Yimeng ZHOU Mingxin MA Lulin

(Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China)

Corresponding author: MA Lulin, E-mail: malulin@medmail.com.cn

Abstract Multicentricity of renal cell carcinoma is the presence of two or more tumors in the same side of kidney, regardless of histology or timing of detection. Multifocal renal carcinoma consists of multiple small nodules. Almost of them metastasize from the primary tumors. It is not well known that how the renal carcinoma happen or develop. Thus, here we summarize the studies of multifocal renal carcinoma, with the aim of reviewing the etiopathogenesis of multifocal renal carcinoma.

Key words multicentricity of renal cell carcinoma; VHL; FLCN; nephron-sparing surgery; intrarenal metastasis

肾癌卫星灶通常指在同一侧肾内有同时存在 2 个或 2 个以上的肿瘤,无论这些肿瘤是否是同一组织类型或是否是同时发现的^[1]。肾癌卫星灶又称为多中心肾癌,由多个小结节组成,类似卫星,故名卫星灶。目前关于多中心肾癌的流行病学尚缺乏权威资料,国外文献提示其发病率为 10%~15%^[2]。而肾癌卫星灶可能增加肿瘤的复发率^[3],因此,探讨肾癌多中心病灶的相关因素发生机制和对肾癌治疗方式的选择及减少肾癌卫星灶的发生率有着重要的意义。

1 肾癌卫星灶的影响因素

许多因素均可以影响肾癌卫星灶的形成。肾癌的分期以及病理类型密切相关,T 分期较高的肾癌^[4]以及乳头状肾癌更容易出现卫星灶^[5]。刘广华等^[6]也发现,未分化癌、高分级及高分期肿瘤的卫星灶比例较高。Richstone 等^[7]经过对 1 071 例标本进行多变量分析后,提示双侧肾癌、乳头状肾癌、进展期肾癌及淋巴结转移是多中心肾癌的好发因素。然而,也有研究表明血管浸润和包膜不完整是多中心肾癌的高危因素,而原发灶分级、分期、细胞类型及淋巴结浸润与多中心病灶无显著关系^[8]。另外,Tsivian 等^[9]发现有肾癌家族史的患者多中心肾癌的发生率较高,而 VHL 基因相关的家族遗传性肾癌中卫星灶也较多见^[10],提示肾癌卫星灶的发生与遗传因素有关。

2 肾癌卫星灶的发生机制

2.1 基因突变所致肾癌卫星灶原理

2.1.1 VHL 基因 VHL 基因异常是引起肾癌发生的重要因素。VHL 抑癌基因是一种抑癌基因,其定位于染色体 3p25-26,它的突变及等位基因的杂合子缺失是导致肾癌发生的重要因素。VHL 基因相关的肾细胞癌具有家族遗传性,特别是透明细胞癌,可由肾囊肿和肾实质发育而来。而 VHL 基因相关的家族遗传性肾癌往往存在多个病灶^[11]。患者常出现双侧多灶性肾癌,同时 VHL 基因的突变还会增加肾脏囊性病、嗜铬细胞瘤、视网膜血管瘤、肾上腺外节旁体瘤、纤维毛囊肿瘤等疾病的风险^[12,13]。因此,有学者建议对于双侧多中心肾癌的患者应进行基因检测以鉴别是否为遗传性肾癌^[14]。另外,不同 VHL 亚型肾癌发病率也不尽相同,1 型和 2B 型患肾癌的风险较高^[15]。

VHL 蛋白可以与缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的 α 亚基结合,使其泛素化,进一步导致其降解^[16]。VHL 蛋白可与 ElonginB、ElonginC 和 CUL-2 相结合,从而形成一种 E3 泛素连接酶复合体。HIF 的 α 亚基可以被脯氨酰羟化酶羟化,进而被 E-3 泛素连接酶复合体泛素化,通过泛素-蛋白酶体途径而被降解,氧气是脯氨酰羟化酶的重要辅助因子,在正常含氧量条件下, HIF- α 亚

¹ 北京大学第三医院泌尿外科(北京,100191)

[△] 审校者

通信作者:马潞林, E-mail: malulin@medmail.com.cn

基可以迅速降解,但在低氧条件下,HIF的 α 亚基无法被脯氨酰羟化酶羟基化导致其不能被降解,HIF-1与HIF-2处于稳定状态,导致HIF蛋白在细胞内蓄积。HIF蛋白是一种重要的转录因子,参与血管内皮生长因子(VEGF)的转录过程。HIF高浓度的蓄积可导致VEGF表达的上调^[17,18]。

VHL蛋白还可以引起肿瘤生长因子- α (TGF- α)、血小板衍生生长因子(PDGF)、葡萄糖转运体(Glut1)、促红细胞生成素(EPO)以及肾透明细胞癌特异性肿瘤相关抗原碳酸酐酶9(CA-9)的表达上调^[19]。另外VHL蛋白还会影响细胞周期、血管生成以及纤粘连蛋白等重要基质分子的胞内加工等生理过程^[20~22]。VHL蛋白的这些功能均与肾癌的发生、发展密切相关。

2.1.2 FLCN 基因 FLCN基因定位在17号染色体短臂(17p11.2),其被认为是可以调节mTOR信号通路的一种抑癌基因,FLCN基因与遗传性肾癌密切相关,且这类肾癌常为多中心肾癌^[23]。FLCN基因编码一种抑癌蛋白卵巢滤泡激素(folliculin),其可以和FLCN相互作用蛋白(FNIP1)以及腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)结合,调节mTOR信号通路^[24]。mTOR在细胞增殖、细胞生存、血管形成、蛋白及脂质合成中起到重要的作用^[25]。此外,FLCN基因的突变还可使过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α (PPARGC1A)从而增强线粒体的功能和氧化代谢水平,为肾癌细胞的过度增生提供能量^[26]。

2.2 原发灶转移原理

肾癌卫星灶与主体肿瘤的关系存在争议,但多数认为是单一源性。首先,肾癌卫星灶往往与原发病灶具有相同的病理类型^[27]。同时对透明细胞癌的研究表明,在多中心肾癌中,癌灶往往具有相同的克隆起源,提示这些肾癌卫星灶可能是来源于原发灶的肾内转移^[28]。Junker等^[29]分析了多中心肾癌标本后发现原发灶与卫星灶具有相似的染色体畸变类型和恶性特征。同时,卫星灶与原发肿瘤中的P53、PCNA、bcl-2、VEGF等蛋白的表达水平接近,肿瘤分级与病理类型一致性较好。Schlichter等^[30]分析了多中心肾癌原发灶与卫星灶的肾癌细胞的端粒酶活性后,发现大多数卫星灶的端粒酶活性和原发灶相似,而相应的正常肾皮质组织则没有端粒酶活性。这些均说明卫星灶很有可能是主体肿瘤在肾脏内的播散转移。

此外,在多中心肾癌中,微血管瘤栓的发生比例明显高于单发肾癌,这说明肾脏原发肿瘤和卫星灶之间很有可能是通过血行转移进行传播的。肾癌微血管中的瘤栓脱落后,可随血流移动,当其栓塞在肾内的其它位置时,可进一步的增殖,形成新

的肿瘤灶,导致多中心肾癌的发生。

2.3 保留肾单位手术残留病灶

除了上述原理外,还有一些情况可能会产生多中心肾癌,那便是保留肾单位手术(nephron sparing surgery, NSS)的残留病灶。NSS可以更好地保留肾功能,随着对肾癌研究的深入及外科手术技术的发展, NSS目前已经被广泛的应用在肾癌的治疗中。目前NSS已经被列为T_{1a}期肾癌的首选治疗,而对于T_{1b}期的肾癌,在技术允许的情况下,也推荐使用NSS治疗^[31]。相比于根治性肾切除术, NSS在获得相同预后的基础上,能够降低患者远期慢性肾功能不全的发生率进而改善远期生存率^[32]。然而NSS治疗肾癌有一定的复发率,分析表明NSS总的局部复发风险为0~10%,其复发风险与原发灶的大小密切相关,肿瘤 ≤ 4 cm时其NSS术后5年及10年生存率明显高于 > 4 cm的肾癌^[33]。其他可以增加NSS手术后肾癌复发风险的因素还包括高肿瘤分期、手术切缘阳性、双侧肾癌等^[34~36]。其中NSS术后切缘的阳性率为0~7%^[37]。NSS时,如果未能完全切除原发灶,则很可能导致肾癌的局部复发,而如果原发病灶有多点残留,则有可能形成多个复发灶,这些复发病灶将有可能被视为多中心肾癌。

3 结语与展望

肾癌卫星灶是肾癌的一种特殊表现形式,由于其可能增加肾癌的复发率,所以在临床工作中必须引起重视,现有的参考文献提示,乳头状肾癌、未分化癌、高分级及高分期肾癌、直径 > 4 cm假包膜不完整及存在血管浸润的肾癌中卫星灶的发生率较高。肾癌卫星灶的发生机制尚不十分清楚。这使多中心肾癌的诊断、检测和治疗都存在着不小的困难。目前来看,基因遗传学说、血管转移学说、手术残留学说几种机制的单一或联合效应可能是导致肾癌卫星灶发生的主要原因,但更具体的发病机制尚需依赖更加深入和精准的分子生物学研究。

[参考文献]

- 1 Sorbellini M, Bratslavsky G. Decreasing the indications for radical nephrectomy: a study of multifocal renal cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2012, 2: 84.
- 2 Cairns P. Renal cell carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2010, 9(1-6): 461-473.
- 3 Bratslavsky G, Linehan W M. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma[J]. Nat Rev Urol, 2010, 7(5): 267-275.
- 4 Siracusano S, Novara G, Antonelli A, et al. Prognostic role of tumour multifocality in renal cell carcinoma[J]. BJU Int, 2012, 110(11b): E443-E448.
- 5 Dell'Atti L. Spontaneous rupture of the kidney affected by multifocal papillary renal cell carcinoma[J]. Rare

- Tumors, 2014, 6(4): 5568.
- 6 刘广华, 李汉忠, 夏溟, 等. 多中心肾癌发生机制探讨[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(8): 579—581.
 - 7 Richstone L, Scherr D S, Reuter V R, et al. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival[J]. J Urol, 2004, 171(2 Pt 1): 615—620.
 - 8 王瑛, 范志强, 刘利敏, 等. 肾癌多中心病灶的危险因素[J]. 临床医学工程, 2012, 19(5): 774—775.
 - 9 Tsivian M, Moreira D M, Caso J R, et al. Predicting Occult Multifocality of Renal Cell Carcinoma[J]. Eur Urol, 2010, 58(1): 118—126.
 - 10 Byler T K, Bratslavsky G. Hereditary renal cell carcinoma; genetics, clinical features, and surgical considerations[J]. World J Urol, 2014, 32(3): 623—630.
 - 11 Bausch B, Jilg C, Glasker S, et al. Renal cancer in von Hippel-Lindau disease and related syndromes[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(9): 529—538.
 - 12 Linehan W M, Srinivasan R, Schmidt L S. The genetic basis of kidney cancer; a metabolic disease[J]. Nat Rev Urol, 2010, 7(5): 277—285.
 - 13 Linehan W M. The genetic basis of kidney cancer; implications for management and use of targeted therapeutic approaches[J]. Eur Urol, 2012, 61(5): 896—898.
 - 14 汪鑫, 胡晓轶, 王杭, 等. 多灶性肾细胞癌 24 例临床分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(3): 212—216.
 - 15 Park B K, Kim C K, Park S Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease: indications, techniques, complications, and outcomes[J]. Acta Radiol, 2013, 54(4): 418—427.
 - 16 Kaelin W J. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(2 Pt 2): 680s—684s.
 - 17 De Bels D, Corazza F, Balestra C. Oxygen sensing, homeostasis, and disease[J]. N Engl J Med, 2011, 365(19): 1845, 1846.
 - 18 Maher E R, Neumann H P, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(6): 617—623.
 - 19 Kondo K, Klco J, Nakamura E, et al. Inhibition of HIF is necessary for tumor suppression by the von Hippel-Lindau protein[J]. Cancer Cell, 2002, 1(3): 237—246.
 - 20 Essers P B, Klasson T D, Pereboom T C, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor regulates programmed cell death 5-mediated degradation of Mdm2[J]. Oncogene, 2015, 34(6): 771—779.
 - 21 Chen S, Sanford C A, Sun J, et al. VHL and PTEN loss coordinate to promote mouse liver vascular lesions[J]. Angiogenesis, 2010, 13(1): 59—69.
 - 22 Zhou Q, Pardo A, Konigshoff M, et al. Role of von Hippel-Lindau protein in fibroblast proliferation and fibrosis[J]. FASEB J, 2011, 25(9): 3032—3044.
 - 23 Yamada Y, Sakamoto S, Furuya M, et al. Case of bilateral and multifocal renal cell carcinoma associated with Birt-Hogg-Dube syndrome[J]. Int J Urol, 2015, 22(2): 230—231.
 - 24 Schmidt L S, Linehan W M. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dube syndrome[J]. Nat Rev Urol, 2015, 12(10): 558—569.
 - 25 Kassem L, Abdel-Rahman O. Targeting mTOR pathway in gynecological malignancies: Biological rationale and systematic review of published data[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 108: 1—12.
 - 26 Hasumi H, Baba M, Hasumi Y, et al. Regulation of mitochondrial oxidative metabolism by tumor suppressor FLCN[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(22): 1750—1764.
 - 27 Sargin S Y, Ekmekcioglu O, Arpali E, et al. Multifocality incidence and accompanying clinicopathological factors in renal cell carcinoma[J]. Urol Int, 2009, 82(3): 324—329.
 - 28 Kongnyuy M, Lawindy S, Martinez D, et al. A Rare Case of the Simultaneous, Multifocal, Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Ipsilateral Left Testes, Bladder, and Stomach[J]. Case Rep Urol, 2016, 2016: 1829025.
 - 29 Junker K, Schlichter A, Hindermann W, et al. Genetic characterization of multifocal tumor growth in renal cell carcinoma[J]. Kidney Int, 1999, 56(4): 1291—1294.
 - 30 Schlichter A, Fiedler W, Junker K, et al. Determination of telomerase activity in multifocal renal cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 1999, 15(3): 577—581.
 - 31 Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update[J]. Eur Urol, 2015, 67(5): 913—924.
 - 32 Venkatramani V, Swain S, Satyanarayana R, et al. Current Status of Nephron-Sparing Surgery (NSS) in the Management of Renal Tumours[J]. Indian J Surg Oncol, 2017, 8(2): 150—155.
 - 33 Uzzo R G, Novick A C. Nephron sparing surgery for renal tumors; indications, techniques and outcomes[J]. J Urol, 2001, 166(1): 6—18.
 - 34 Metwalli A R, Linehan W M. Nephron-sparing surgery for multifocal and hereditary renal tumors[J]. Curr Opin Urol, 2014, 24(5): 466—473.
 - 35 Zargar-Shoshtari K, Kim T, Simon R, et al. Surveillance Following Nephron-Sparing Surgery: An Assessment of Recurrence Patterns and Surveillance Costs[J]. Urology, 2015, 86(2): 321—326.
 - 36 Lopez-Costea M A, Bonet X, Perez-Reggeti J, et al. Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(5): 681—686.
 - 37 Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma; incidence, clinical impact, and management[J]. Clin Genitourin Cancer, 2013, 11(1): 5—9.