

受体拮抗剂氯沙坦拮抗 Ang II 引起的痛觉过敏,在 CVLMAT₁R 低表达区注射 Ang II 不引起痛觉过敏,说明该受体在 CVLM 参与 Ang II 的痛觉过敏^[15]。

五、展 望

综上所述,血管紧张素 II 是疼痛介质或调质,参与疼痛调节。目前在外周参与疼痛的调解机制及细胞内信号转导机制不清楚,在中枢与疼痛相关的研究尚不充分。临床调查型试验研究显示其受体拮抗剂可以用于疼痛的治疗,但其具体的作用机制及意义仍不清楚,有待于进一步实验研究。慢性疼痛作为一种病症,当前尚无较好的治疗手段,一些用于治疗疼痛的药物,不是收效甚微就是不良反应很大,因此了解疼痛机制、开发新的用于镇痛的药物迫在眉睫,探索 Ang II 及其受体在疼痛中的作用为人们进一步深入阐明疼痛机制提供新的思路。

参考文献

- 1 Wright JW, Harding JW. Brain renin – angiotensin – a new look at an old system[J]. Prog Neurobiol, 2011, 95(1): 49 – 46
- 2 Wright JW, Harding JW. The brain renin – angiotensin system: a diversity of functions and implications for CNS diseases[J]. Pflugers Arch, 2013, 465(1): 133 – 151
- 3 Akazawa H, Yano M, Yabumoto C, *et al.* Angiotensin II type 1 and type 2 receptor – induced cell signaling[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19. PMID: 23176210
- 4 Williams FM, Scollen S, Cao D, *et al.* Genes contributing to pain sensitivity in the normal population: an exome sequencing study[J]. PLoS Genetics, 2012, 8: e1003095
- 5 Rice AS, Dworkin RH, McCarthy TD, *et al.* EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double – blind, placebo – controlled phase 2 clinical trial[J]. Lancet, 2014, 383(9929): 1637 – 1647
- 6 Patil J, Schwab A, Nussberger J, *et al.* Intraneuronal angiotensinergic system in rat and human dorsal root ganglia[J]. Regul Pept, 2010, 162

- (1 – 3): 90 – 98
- 7 Anand U, Facer P, Yiangou Y, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) localization and antagonist – mediated inhibition of capsaicin responses and neurite outgrowth in human and rat sensory neurons[J]. Eur J Pain, 2013, 17(7): 1012 – 1026
- 8 Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, *et al.* Mechanisms of the anti – inflammatory actions of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis[J]. Peptides, 2013, 46: 53 – 63
- 9 Chakrabarty A, Liao Z, Smith PG. Angiotensin II receptor type 2 activation is required for cutaneous sensory hyperinnervation and hypersensitivity in a rat hind paw model of inflammatory pain[J]. J Pain, 2013, 14(10): 1053 – 1065
- 10 Pavel J, Oroszova Z, Hricova L, *et al.* Effect of subpressor dose of angiotensin II on pain – related behavior in relation with neuronal injury and activation of satellite glial cells in the rat dorsal root ganglia[J]. Cell Mol Neurobiol, 2013, 33(5): 681 – 688
- 11 Smith MT, Woodruff TM, Wyse BD, *et al.* A small molecule angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) antagonist produces analgesia in a rat model of neuropathic pain by inhibition of p38 mitogen – activated protein kinase (MAPK) and p44/p42 MAPK activation in the dorsal root ganglia[J]. Pain Med, 2013, 14(10): 1557 – 1568
- 12 Yang Y, Wu H, Yan JQ, *et al.* Tumor necrosis factor – alpha inhibits angiotensin II receptor type 1 expression in dorsal root ganglion neurons via beta – catenin signaling[J]. Neuroscience, 2013, 248C: 383 – 391
- 13 Muralidharan A, Wyse BD, Smith MT. Analgesic efficacy and mode of action of a selective small molecule angiotensin II type 2 receptor antagonist in a rat model of prostate cancer – induced bone pain[J]. Pain Med, 2014, 15(1): 93 – 110
- 14 Pavel J, Tang H, Brimijoin S, *et al.* Expression and transport of Angiotensin II AT₁ receptors in spinal cord, dorsal root ganglia and sciatic nerve of the rat[J]. Brain Res, 2008, 1246: 111 – 122
- 15 Marques – Lopes J, Pinto M, Pinho D, *et al.* Microinjection of angiotensin II in the caudal ventrolateral medulla induces hyperalgesia[J]. Neuroscience, 2009, 158(4): 1301 – 1310

(收稿日期: 2014 – 07 – 05)

(修回日期: 2014 – 09 – 01)

Xp11.2 易位/TFE – 3 基因融合相关性肾癌的病理学研究进展

魏建国 袁晓露 孙爱静

摘 要 Xp11.2 易位/TFE – 3 基因融合相关性肾癌是一种发病极为罕见的肾脏恶性肿瘤, 主要见于儿童和青年。它在遗

基金项目: 浙江省医学扶植重点建设学科计划项目 (GJSX – 010 – 004)

作者单位: 312030 浙江省绍兴市人民医院病理科 (魏建国、孙爱静); 湖北省孝感市中心医院病理科 (袁晓露)

通讯作者: 袁晓露, 主治医师, 电子信箱: yuanyuexiaolu@126.com

传学、发病机制、组织病理学、治疗及预后等方面都有其独特的一面。本文对其相关特点进行综述。

关键词 Xp11.2 易位/TFE3 肾癌 遗传学 病理学 研究进展
中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.046

Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌在 2004 年首次成为一个独立亚型,其共同特点是在 Xp11.2 染色体不同位点上发生易位,均产生了 TFE3 基因的融合,故而得名^[1]。Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌的遗传学特点、组织学、免疫表型、治疗和预后上都与其他肾癌有明显区别,笔者将重点对以上要点做综述,以加深对其认识。

一、遗传学特点与发病机制

TFE3(translocation facor E3)是碱性螺旋-环-螺旋家族转录因子(MiT)家族 4 个成员之一,另 3 个成员分别是 MITF、TFEB 和 TFEC。TFE3 基因位于 X 染色体短臂 11.22,长 14.78kb,以同源二聚体或异源二聚体的形式与 DNA 结合直接影响细胞周期调控^[2]。目前已证实,Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌产生的融合基因有 5 种(表 1),另有 t(X;3)(p11.2;q23)、t(X;19)(p11.2;q13.1)、t(X;10)(p11.2;q23)的罕见易位报道,但融合基因情况不明^[7,8]。

表 1 Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌产生的融合基因

融合基因	易位点	易位情况	参考文献
ASPSCR1-TFE3	t(X;17)(p11.2;q25)	常见	Hirobe 等 ^[3]
PRCC-TFE3	t(X;1)(p11.2;q21)	常见	Ellis 等 ^[4]
SFPQ-TFE3	t(X;1)(p11.2;p34)	常见	Clark 等 ^[5]
NonO-TFE3	Inv(X)(p11.2;q12)	罕见	Clark 等 ^[5]
CLTC-TFE3	t(X;17)(p11.2;q23)	罕见	Argani 等 ^[6]

ASPSCR1. alveolar soft part sarcoma chromosome region 1;PRCC. pa-pillary renal cell carcinoma;SFPQ. polypyrimidine tract binding proteinas-sociated splicing factor;NonO. non-POU domain-containing octamer-binding;CLTC. Clathrin heavy chain

TFE3 融合蛋白都保留了 TFE3 的 DNA 结合功能域,定位于细胞核,能发挥异常转录因子的作用,与自然产生的 TFE3 相比,TFE3 融合蛋白的表达水平异常增高,可能由于 TFE3 所融合的伴侣能广泛表达并且使它们的启动子参与影响融合蛋白的表达。Tsuda 等^[9]研究表明,TFE3 融合基因直接与 Met 启动子结合并强烈激活它,引起 Met 自动磷酸化激活肝细胞生长因子,进一步促进下游信号的活化,包括 PI₃K 以及 mTOR 途径,这些均与细胞的增殖和分化有关,以上

情况表明 Xp11.2 位点出现易位后,不仅 TFE3 的表达量出现变化,而且融合基因产物还可能参与下游信号途径的调节,与 Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌的发生、发展密切相关。

二、临床与病理学特点

与普通类型肾癌不同的是,Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌在肾肿瘤里的发病比例不超过 1%,主要见于儿童和年轻人。Camparo 等^[10]发现,年龄在 30 岁以下的患者约占所有病例的 70%,平均发病年龄在 24.7 岁,男性与女性比例为 2:5。该病多见于年轻女性,患者一般以腰腹部疼痛或血尿症状就诊,也有偶然发现的情况,部分患者还出现尿路感染,消瘦等伴发症状^[11-13]。该肿瘤往往确诊时,近半数就已经出现淋巴结转移,远处转移的部位主要包括肝、肺、骨、脑,也有转移至胎盘的罕见报道^[14-17]。

该肿瘤直径 2~20cm,多呈黄褐色,质地软,可见坏死、出血、钙化、骨化甚至囊性变,但这些并不能与普通型肾癌区别开来。肿瘤细胞排列成实性巢状、乳头状和假乳头状、腺泡状结构,瘤细胞胞质丰富,透明或嗜酸性,核仁明显,在癌巢的周边可见较多的砂砾体,肿瘤可见坏死和出血^[18]。Rao 等^[19]通过对 17 例形态学特点归纳发现 47% 的病例具有巢状为主型的结构,12% 的具有乳头状为主型的结构,35% 的两者兼有;肿瘤细胞学特点以透明细胞为主的占 53%,以嗜酸性为主的仅为 6%,两者都有的占 41%。其他特点如显著的细胞核仁、坏死、砂砾体、玻璃样变间质、色素、胆固醇结晶、泡沫样巨噬细胞依次为 88%、59%、47%、47%、29%、18%、12%。Argani 等^[20]研究显示,组织学特点可能和融合基因亚型有关,ASPL-TFE3 型由透明或嗜酸性细胞构成的巢状及乳头状结构内可见较多砂砾体和玻璃样变的结节。PRCC-TFE3 型多见实性巢状结构,瘤细胞具有更多的透明胞质特点,砂砾体也少见,细胞核仁不明显。PSF-TFE3 型里多形性瘤细胞可具有鞋钉样特点,而具有 t(X;3)(p11.2;q23)易位的可能与 ASPL-TFE3 在形态学上有更多重叠^[3,4]。但以上形态学研究分析表明,无论哪类基因融合亚型都没有绝对组织学特异性,因此确诊仍需要进一步免疫组化和(或)分子生

物学(RT-PCR、FISH)检测来确定是否有TFE3表达。肿瘤细胞核TFE3强阳性表达对确诊具有决定性作用,TFE3免疫组化的敏感度为97.5%,特异性为99.6%。Cathepsin K也是对诊断很有帮助的抗体,Martignoni等^[21]报道Cathepsin K阳性率为54.5%,但在ASPL-TFE3型里则完全阴性表达(0/8),而PRCC-TFE3型里阳性率高达85.7%(12/14),产生此差异的原因尚不清楚。Rao等^[19]的研究中,Cathepsin K的阳性率为41%,联合使用TFE3和Cathepsin K,可以将确诊率从59%提高到76%;其他的免疫标记CD10、p504s、Melan-A、E-cadherin、Vimentin、HMB45、EMA、AE1/AE3、CK7的阳性率分别为100%、100%、89%、66%、65%、46%、32%、25%和17%。

三、诊断与鉴别诊断

诊断Xp11.2易位/TFE-3基因融合相关性肾癌主要考虑4个方面:①发病年龄;②临床病史;③组织病理学结构及细胞学特点;④TFE3的免疫组化和(或)分子检测。然而,TFE3免疫组化染色结果有时并非完全可靠,假阳性或假阴性的结果不在少数。假阳性的出现可能有以下几种原因:①与自动免疫组化仪的使用有关,因为30min的孵育方式可能提高了TFE3的敏感度而降低了特异性^[21];②抗体浓度过高;③弱阳性TFE3可能是由于全长TFE3蛋白表达而非易位导致的嵌合蛋白表达^[22]。笔者推荐使用严格的TFE3阳性判定标准,即TFE3染色细胞核着色从0~++++:0为阴性,浅棕色为+,棕色为++,深棕色为+++。在低倍视野下($\times 40$),超过30%的瘤细胞核染色强度++~+++视为TFE3阳性表达,胞质阳性为非特异性着色。假阴性的结果可能有以下两点原因:①组织固定不佳或修复液的pH值不适合造成;②并非所有TFE3免疫组化都阳性表达^[19]。为了避免假阳性或假阴性的结果,对于可疑病例建议使用TFE3的分子生物学检测。但是分子生物学检测常需要新鲜标本,对人员要求很高,因此很难普及。如果条件允许,借鉴Rao等^[19]用FISH检测细胞分裂间期的TFE3断裂基因的方法,可以更准确的协助诊断这种罕见的肾细胞癌。

Xp11.2易位/TFE-3基因融合相关性肾癌需和以下几种肾脏肿瘤鉴别:(1)透明细胞性肾细胞癌,主要见于中老年人,25岁以下者罕见,最常见腺泡状结构,瘤细胞胞质透明;瘤细胞低分子量CK、CK8/18、Vimentin阳性;高分子量CK几乎均阴性,大多数

透明细胞性肾细胞癌CD10和EMA阳性。TFE3、CK、EMA、Vimentin这一组抗体可以用于两者的鉴别。(2)乳头状肾细胞癌,患者平均发病年龄与透明性肾细胞癌类似,大多见于中老年人,I型乳头状肾癌癌巢内可见体积较小的上皮细胞单层排列构成乳头状和小管结构,乳头内衬纤细的纤维血管轴心,其中可有泡沫细胞;II型乳头状肾癌癌细胞较大,呈假复层排列,胞质丰富嗜酸性,无砂砾体、腺泡状结构。乳头状肾细胞癌免疫组化CK7阳性。(3)肾脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤,增生的上皮样细胞有丰富的颗粒状胞质,呈巢状和片状排列,肿瘤细胞圆形或多角形,细胞核较大,核仁清楚,免疫组化HMB45、MelanA阳性。

四、治疗和预后

患者除了接受患侧肾脏根治性切除术以外,大多辅以生物治疗(主要包括细胞因子IFN- α 、白介素-2等)或靶向药物治疗(舒尼替尼、血管内皮生长因子抗体及雷帕霉素靶蛋白抑制剂等)。青少年患者在接受手术和(或)后续的药物治疗效果较好,即使临床分期较高且有远处脏器转移,也显示出了完全缓解^[23,24]。但在中老年患者中,部分报道药物治疗无法控制肿瘤进展^[25]。一般而言,年轻患者预后较好,而中老年患者预后不佳。

Klatte等^[24]报道了1位5岁男性患者,临床分期为T₃aN₂M₁(肝转移),接受IFN- α 治疗持续4.5年,显示出了完全缓解,并且在随访中,患者状况尚好。Malouf等^[26]报道21例已有转移的患者接受VEGF/mTOR化疗的组里,1/3的患者对化疗客观有效且中位总体生存期为27个月,小于33岁的患者接受化疗后治疗有效者(完全缓解+部分缓解+病情稳定)。但部分报道显示细胞因子或靶向治疗药物均无法控制肿瘤进展,同时舒尼替尼还可能引发舒尼替尼相关肾病综合征,导致肾衰竭和蛋白尿,VEGF抗体治疗也有可能出现类似情况,因此在进行舒尼替尼治疗时,应进行常规监测血清肌酐和尿蛋白。

五、展望

尽管许多病例存在较多相似的组织学结构和细胞学特点,却表现出完全不同的治疗反应和预后,说明该肿瘤具有很强的异质性。相关研究还表明,不同融合基因亚型可能具有不同的生存预后,让我们有理由认为不同的TFE3融合基因在肿瘤的演化及进展过程中可能扮演不同的角色,这需要进一步探究其分子机制以寻找最佳药物作用靶点。随着研究的进展,

Xp11.2 易位/TFE-3 基因融合相关性肾癌的分子基因检测可能会逐渐成为常规手段,为靶向治疗提供依据。

参考文献

- 1 Song HC, Sun N, Zhang WP, *et al.* Biological characteristics of pediatric renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(4): 539-542
- 2 Muller-Hocker J, Babaryka G, Schmid I, *et al.* Overexpression of cyclinD1, D3, and p21 in an infantile renal carcinoma with Xp11.2/TFE3-gene fusion[J]. Pathol Res Pract, 2008, 204(8): 589-597
- 3 Hirobe M, Masumori N, Tanaka T, *et al.* Establishment of an ASPL-TFE3 renal cell carcinoma cell line (S-TFE)[J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14(6): 502-510
- 4 Ellis CL, Eble JN, Subhawong AP, *et al.* Clinical heterogeneity of Xp11 translocation renal cell carcinoma: impact of fusion subtype, age, and stage[J]. Mod Pathol, 2014, 27(6): 875-886
- 5 Clark J, Lu YJ, Sidhar SK, *et al.* Fusion of splicing factor genes PSF and NonO (p54nrb) to the TFE3 gene in papillary renal cell carcinoma[J]. Oncogene, 1997, 15(18): 2233-2239
- 6 Argani P, Lui MY, Couturier J, *et al.* A novel CLTC-TFE3 gene fusion in pediatric renal adenocarcinoma with t(X;17)(p11.2;q23)[J]. Oncogene, 2003, 22(34): 5374-5378
- 7 Zhong M, De Angelo P, Osborne L, *et al.* Dual-color, break-apart FISH assay on paraffin embedded tissues as an adjunct to diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34: 757-766
- 8 Armah HB, Parwani AV, Surti U, *et al.* Xp11.2 translocation renal cell carcinoma occurring during pregnancy with a novel translocation involving chromosome 19: a case report with review of the literature[J]. Diagn Pathol, 2009, 4(1): 1-15
- 9 Tsuda M, Davis IJ, Argani P, *et al.* TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition[J]. Cancer Res, 2007, 67(3): 919-929
- 10 Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, *et al.* Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(5): 656-670
- 11 Kmetec A, Jeruc J. Xp 11.2 translocation renal carcinoma in young adults; recently classified distinct subtype[J]. Radiol Oncol, 2014, 48(2): 197-202
- 12 Zou H, Kang X, Pang LJ, *et al.* Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: a clinicopathological and comparative genomic hybridization study[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 15; 7(1): 236-245
- 13 Winarti NW, Argani P, De Marzo AM, *et al.* Pediatric renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion[J].

Int J Surg Pathol, 2008, 16(1): 66-72

- 14 陈远钦,康德鹏,邱建龙。因外伤意外发现的 Xp11.2 易位/TFE3 基因融合相关性肾癌伴淋巴结转移一例[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(2): 123-124
- 15 Hung CC, Pan CC, Lin CC, *et al.* XP11.2 translocation renal cell carcinoma: clinical experience of Taipei Veterans General Hospital[J]. J Chin Med Assoc, 2011, 74(11): 500-504
- 16 Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, *et al.* Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2010, 116(22): 5219-5225
- 17 Bovio IM, Allan RW, Oliai BR, *et al.* Xp11.2 translocation renal carcinoma with placental metastasis: a case report[J]. Int J Surg Pathol, 2011, 19(1): 80-83
- 18 魏建国,姚育英,孙爱静。Xp11.2 异位/TFE-3 基因融合相关性肾癌一例[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(8): 640
- 19 Rao Q, Williamson SR, Zhang S, *et al.* TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(6): 804-815
- 20 Argani P, Aulmann S, Illei PB, *et al.* A distinctive subset of PComa harbors TFE3 gene fusions[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(10): 1395-1406
- 21 Martignoni G, Gobbo S, Camparo P, *et al.* Differential expression of cathepsin K in neoplasms harboring TFE3 gene fusions[J]. Mod Pathol, 2011, 24(10): 1313-1319
- 22 Zhong M, De Angelo P, Osborne L. Translocation renal cell carcinomas in adults: a single-institution experience[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(5): 654-662
- 23 Hanamornroongruang S, Treetipsatit J, Pongtanakul B, *et al.* A 13-year-old female with Xp11.2 translocation renal cell carcinoma; the first case diagnosed at Siriraj Hospital[J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(7): 964-968
- 24 Klatte T, Streubel B, Wrba F, *et al.* Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 137(5): 761-768
- 25 Morii A, Fujiuchi Y, Nomoto K, *et al.* Rapidly progressing renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations: a case report[J]. J Med Case Rep, 2012, 6(1): 164
- 26 Malouf GG, Camparo P, Oudard S, *et al.* Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network[J]. Ann Oncol, 2010, 21: 1834-1838

(收稿日期:2014-08-11)

(修回日期:2014-09-09)