

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.031>

上尿路尿路上皮癌预后分子的研究进展

吴西抗 综述 贺慧颖 审校

(北京大学医学部病理系/北京大学第三医院病理科, 北京 100083)

[摘要] 上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是一种在西方国家相对罕见的肿瘤, 约占尿路上皮癌的5%, 而UTUC在中国的发病率远高于西方国家。近年来对UTUC预后分子的研究有较大的进展, 包括Ki-67, P53和HER-2等在肿瘤病理实践中被广泛应用的分子, 还有不少有应用前景的膜受体和信号转导分子, 以及一些近期较热门的分子, 如PD-1和PDL-1等。

[关键词] 上尿路尿路上皮癌; 肿瘤进展; 预后分子

Advances in prognostic molecules of upper tract urothelial carcinoma

WU Xikang, HE Huiying

(Department of Pathology, Peking University Health Science Center/Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China)

Abstract Upper tract urothelial carcinoma (UTUC) is a relatively rare tumor in western countries, accounting for 5% of urothelial carcinoma, while the incidence of UTUC in China is much higher than that in western countries. In recent years, great progress has been made in the study of prognostic molecular of UTUC, including Ki-67, P53 and HER-2, which are widely used in pathological practice, as well as many promising membrane receptors, signal transduction molecules, and some popular molecules, such as PD-1 and PD-L1.

Keywords upper tract urothelial carcinoma; tumor progression; prognostic factors

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是一种相对罕见的、具有高复发率和进展率的侵袭性恶性肿瘤。占有尿路上皮恶性肿瘤的5%~10%, 在西方国家的发病率约为2/100 000^[1]。中国UTUC的流行病学和临床特点与西方国家有较大的差异: 1)UTUC相对常见, 约占尿路上皮癌的20%~30%; 2)UTUC更常见于女性, 男女比例为1:1.3; 3)发生于肾盂的UTUC发病率为西方国家的2倍; 4)相对于男性患者, 女

性患者UTUC具有高分期、体积大和高淋巴结转移率的特点^[2-6]。

已对膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BUC)分子标志物进行了广泛的研究, 并且有多种分子标志物被确认为BUC的独立预后分子^[7]。然而, 由于UTUC和BUC的致癌机制不同及两者在转移性病变的基因表达谱的差异^[8-11], BUC的预后分子并不能直接套用于UTUC。因此需要发现更多UTUC相对特异的预后分子, 以更好地

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-16

通信作者 (Corresponding author): 贺慧颖, Email: huiyinghe@bjmu.edu.cn

指导临床的管理和治疗。

1 UTUC 的相关基因和分子标志物

相对于BUC, 在UTUC中最常见的基因突变分别为*FGFR3* (74.1%; 92%低级别, 60%高级别), *KMT2D*(44.4%), *PIK3CA*(25.9%)和*TP53*(22.2%)。而在高级别UTUC和BUC的基因突变中, 最主要的差异在于*HRAS*(13.6% vs 1.0%; $P=0.001$), *TP53*(25.4% vs 57.8%; $P<0.001$)和*RBI*(0.0% vs 18.6%; $P<0.001$)。而在其他肿瘤常见的基因突变或分子改变也见于UTUC, 例如HER-2, Ki-67等^[8,10]。但并不是所有基因突变或分子改变均具有预后意义。

1.1 基因突变相关的预后分子

1.1.1 *TP53*

*TP53*是当前研究最广泛的一个抑癌基因, 50%以上的恶性肿瘤都有该基因的突变, 在UTUC中也不例外。Moss等^[8]对31名UTUC患者的标本进行二代测序发现, *P53*突变率为22.3%。Sfakianos等^[9]也报道了在59名高级别UTUC患者中, *P53*突变率为25.4%。绝大多数的研究均表明*P53*的突变与肿瘤进展相关, 突变者其往往肿瘤分期晚, 级别更高。

尽管如此, *P53*是否能作为一个独立的预后分子仍未知。Ku等^[12]发表的一篇Meta分析指出, *P53*过表达可能是影响UTUC患者预后的因素。然而, 对这些结果应该谨慎解读, 因为只有少数研究符合meta分析的纳入条件。最近的IHC研究^[13]检测了112例UTUC患者*P53*的表达, 发现*P53*高表达是无不良进展[危险比(HR)=3.74, $P=0.025$]和肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS; HR=5.87, $P=0.030$)的独立预测因素。

Kamijima等^[14]对69名UTUC患者的肿瘤组织进行免疫组织化学染色检测和生存分析, 指出*P53*的预后的价值有限。而不同的*P53*基因模式在UTUC中会导致不同的临床结局: A:T比T:A置换可能增加对侧UTUC的复发概率, 而其他类型的突变可能增加UTUC的膀胱复发概率。这提示*TP53*突变可作为预测复发的一个生物标志物^[15]。

1.1.2 成纤维细胞生长因子受体

成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast growth factor receptor 3, *FGFR3*)属于酪氨酸激酶家族, 参与调节细胞进程的多个方面, 如细胞生长、分化和血管生成等。UTUC和BUC具有相近的*FGFR*

突变频率(UTUC: 46%, UCB: 48%)。在BUC中*FGFR3*突变与肿瘤的低级别和早分期密切相关, 与之类似, 在UTUC中, 具有*FGFR3*突变的患者具有分期早和进展风险低的特征, 往往预后较好^[16]。基于上述结果, 如果在活检标本中也得到验证, 则*FGFR*有可能作为一个潜在的标志物用于识别低风险患者, 并指导临床治疗。最近, Lyle等^[17]应用RT-PCR检测到在40%的UTUC肿瘤组织中*FGFR3*发生突变, 且与野生型*FGFR3*相比, *FGFR3*基因突变主要与非侵袭性肿瘤和总生存率(overall survival, OS)有关。但关于*FGFR3*在UTUC中预后价值的文献并不多, 还需要后续较多的研究进一步证实以上的发现。

1.2 蛋白水平的预后分子

1.2.1 细胞核表达分子

1.2.1.1 Ki-67

Ki-67是由*MKI67*基因编码的一种核蛋白, 广泛表达于细胞周期, 可在染色体周围形成“衣壳”以维持染色体的稳定性, 因此也被用作为肿瘤细胞的增殖标志物^[18]。在乳腺癌、子宫内膜癌和神经系统肿瘤等, Ki-67已被常规作为预后分子应用。

在过去的十几年中, 对Ki-67在UTUC中的表达意义和预后价值已有广泛的研究。Ki-67增殖指数高与病理分期和分级有关^[19]。Kamijima等^[14]对69名患者的UTUC组织进行免疫组织化学染色, 发现Ki-67过表达(cut-off值为10%)与肿瘤分期、分级和脉管侵犯密切相关。在生存分析中, Ki-67过表达的患者5年生存率为59.5%, 而低表达患者的5年生存率为83.7% ($P=0.0351$)。一项对107名接受根治性肾输尿管切除术(radical nephroureterectomy, RNU)治疗的UTUC患者标本进行的研究^[20]发现: Ki-67过表达(>20%肿瘤细胞核染色)是无病生存率(disease-free survival, DFS)和CSS的独立预后因素。而最近的多篇Meta分析表明: Ki-67的过表达(>20%肿瘤细胞核染色)与预后差和病变进展的危险度增加相关, 均提示Ki-67可作为UTUC的预后分子^[21-22]。

以上都是回顾性研究的结果, 进一步在101名UTUC患者的前瞻性研究中也证实了Ki-67能够作为独立的预后预测因子^[21]。值得注意的是, Joung等^[23]发现Ki-67过表达(cut-off值为10%)能够预测接受RNU的UTUC患者膀胱复发的风险。Long等^[24]也在320名患者的队列研究中证实了该结果。因此, Ki-67可用作RNU后膀胱复发的标志物, 从而指导临床诊疗。

1.2.1.2 Zeste 基因增强子同源物 2

Zeste 基因增强子同源物 2 (Enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 是一种多蛋白复合体, 具有将 H3K27 甲基化从而抑制转录的功能, EZH2 表达与多种类型肿瘤的侵袭性行为有关, 在 UCB 也有类似的报道。Hayashi 等^[25]指出高表达 EZH2 的 UTUC 患者具有更短的无转移生存率 (metastasis-free survival, MFS) 和 CSS, 提示 EZH2 可以作为一个新的 UTUC 预后分子。Singla 等^[26]对 376 名患者进行分析, 中位随访时间为 36 个月, 指出 EZH2 表达升高与高级别 UTUC 患者的不良病理特征和预后差相关。近期 Hayashi 等^[25]也发现: EZH2 高表达与预后不良、较低的 MFS 和 CSS 高度相关。EZH2 可以作为 UTUC 新的预后标志物和潜在的治疗靶点, 但是 EZH2 在 UTUC 中发病机制是否也是通过将 H3K27 甲基化, 从而使多个抑癌基因沉默来参与肿瘤的形成, 这一假设还有待进一步阐明^[26]。在前列腺腺泡腺癌中, Tamgue 等^[27]发现雷公藤内酯醇可以下调 EZH2 的表达及靶基因转录从而抑制前列腺腺泡腺癌细胞的生长。在 UTUC 中能否有相应的效果也是值得关注的。

1.2.1.3 叉头盒 A1

叉头盒 A1 (Forkhead Box A1, FOXA1) 又称肝细胞核因子 3- α (HNF-3A), 是一种由 FOXA1 基因编码的蛋白质。其生理功能为肝特异性转录物 (如白蛋白和转胸腺肽) 的转录激活因子。

Raman 等^[28]对 566 名 UTUC 患者 FOXA1 的表达情况进行分析, 发现 FOXA1 的低表达与患者的不良病理特征和生存期短有关。这些数据表明 FOXA1 的低表达可能是 UTUC 更具侵袭性的一个标志物。但该结论还需要后续更多的研究来验证。

1.2.1.4 信号转导子和转录激活子 3

信号转导子和转录激活子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是 STAT 蛋白家族的成员之一, 由 STAT3 基因编码。作为对细胞因子和生长因子的效应分子, STAT3 可被受体相关的 Janus 激酶 (JAK) 磷酸化, 形成同源或异二聚体, 并转运到细胞核, 在细胞核中充当转录激活因子从而介导多种基因的表达, 因此在细胞生长和凋亡等许多细胞过程中起关键作用。

为确定磷酸化 STAT3 (p-Ser-STAT3) 与 UTUC 预后的关系, Li 等^[29]回顾性分析了 100 名 UTUC 患者, 发现 52% 的患者高表达 p-Ser-STAT3, 且 p-Ser-STAT3 高表达的患者无复发生存率 (relapse-free survival, RFS; $P=0.018$) 和 OS ($P=0.026$) 更差。并且在晚期 (T3/T4 期) 肿瘤中, p-Ser-STAT3

表达是 RFS (HR=5.91, $P=0.039$) 和 CSS (HR=8.83, $P=0.039$) 的唯一独立预后因素。因此推断 p-Ser-STAT3 的表达可作为 UTUC 肿瘤复发和生存的潜在预后指标, 尤其对于晚期患者。

近期发表的一篇多因素分析^[30]显示: 核内 STAT3 的高表达与肿瘤的病理分期、淋巴结转移、脉管浸润、肿瘤分级等因素均呈正相关。这也表明 STAT3 是一个促进 UTUC 进展的因素, 也可能是 UTUC 的一个重要的预后因素。研究^[31]发现一种多肽 [Ac-Y(p)LPQTV-NH₂] 可以降低 STAT3 的活性从而抑制肿瘤细胞的生长, 该多肽能否在 UTUC 中起相似的作用需进一步深入研究。

1.2.1.5 GATA 结合蛋白 3

GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA3) 为最有用的尿路上皮标志物之一。以往的研究多集中在 GATA3 在膀胱标本或有限数量的 UTUC 标本中的表达, 其在 UTUC 中的预后价值仍不确定。

Inoue 等^[32]发现: 与正常尿路上皮相比, 在 UTUC 肿瘤组织中 GATA3 的表达降低, 这提示 GATA3 可能作为肿瘤抑制因子参与 UC 的发生。虽然 GATA3 的表达与肿瘤的分级或分期之间没有很强的相关性, 但 GATA3 的缺失与患者预后差密切相关。近期研究^[33]也发现: 与 GATA3⁺/微卫星不稳定 (MSI) 的患者相比, GATA3⁻/微卫星稳定性 (MS) 的患者肿瘤 pT 分期高 ($P<0.001$)、预后差 (CSS: $P=0.019$, DFS: $P=0.016$)。

1.2.2 胞浆蛋白分子

1.2.2.1 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMPs) 是降解多种细胞外基质蛋白的蛋白酶家族的一员。肿瘤细胞的侵袭和转移依赖于周围基质成分的蛋白分解破坏。MMPs 在多种恶性肿瘤侵袭和进展中的作用已经得到很多共识^[34-36]。

在 UTUC, Nakanishi 等^[37]发现 MMP-2 水平与肿瘤分期之间存在相关性。在单因素分析中, 其表达与 OS 有关, 但在多因素分析中未达到统计学意义。随后, Miyata 等^[38]对 91 例接受 RNU 的 UTUC 患者肿瘤组织行 MMP-2 和 MMP-9 的测定, 结果表明它们与较高的病理 T 分期相关, 但并不是 CSS 的独立预后分子。而 Kamijima 等^[14]研究了 69 例 UTUC 病例, 但未观察到 MMP-2 和 MMP-9 表达与高危 UTUC 存在相关性。

Li 等^[39]的研究表明: 在 340 例 UTUC 患者和 295 例 BUC 患者中 MMP11 的高表达与 pT 进展、淋巴结转移、高组织学分级、血管和周围神经侵犯

均具有显著关联性。在多变量分析中, MMP11与CSS和发生转移独立相关。因此MMP2和MMP9作为UTUC预后标志物的价值有限。相比之下, MMP11可能是一种潜在的新的预后指标和治疗靶点。而Lv等^[40]建立了以透明质酸(HA)-紫杉醇(PTX)前药和马利马司他(马特)/ β -酪蛋白(CN)复合物组装的新型纳米平台(HPMCNP), 通过靶向细胞内而不是胞外MMPs治疗4T1转移癌模型。发现通过抑制细胞内MMPs, 可以有效地阻断肿瘤的转移和血管生成。这种药物能否应用到UTUC中也是值得研究的。

1.2.2.2 环氧合酶-2

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)具有环氧合酶和过氧化氢酶活性, 是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶。在病理生理中, COX-2除了在结肠中参与肿瘤的形成, 在很多类型的肿瘤中均表达上调。

Miyata等^[41]对101名UTUC患者进行分析, 发现COX-2表达(cut-off值: 5%)与肿瘤分级、pT分期呈正相关。在单因素分析中, 其表达与泌尿系外复发和生存率有关, 在多因素分析中, 为病因特异性生存(cause special survival)的独立预后分子。Jeon等^[19]随后对107名UTUC患者的COX-2表达(cut-off值: 10%)情况进行分析, 也得到了相似的结论。这些结果提示靶向针对COX-2可能是控制UTUC患者进展的较好的策略。

Kang等^[42]发现: 与COX-2在癌细胞中的表达相比, COX-2在间质细胞中的表达(cut-off值: 25%)与肿瘤分期、分级关系更为密切。因此肿瘤基质中COX-2的表达可作为UTUC患者侵袭性和不良预后的指标。近期Ke等^[43]也发现在167例UTUC患者中, 半数以上病例的间质细胞和肿瘤细胞中COX-2的表达均上调, COX-2在间质细胞中的阳性表达(cut-off值: 10%)可能是UTUC, 尤其是CSS和复发的一个潜在的预后标志物。

1.2.2.3 血管抑制素-1

血管抑制素-1(vasohibin-1, VASH1)是由VASH1基因编码的蛋白质, 是一种在内皮细胞中特异性表达的血管生成分子, 可以被VEGF和FGF-2上调。VASH1仅表达于肿瘤基质中的血管内皮细胞^[44]。

通过研究171名UTUC患者VASH1免疫组织化学表达和微血管密度(microvascular density, MVD)的关系, Miyazaki等^[45]发现MVD和VASH1之间存在显著正相关。VASH1水平升高与较高的病理T分期和高级别肿瘤明显相关。通过多变量分析,

VASH1高表达是肿瘤复发和CSS的独立预后分子。但该结论有待进一步扩大样本进行验证。

1.2.3 细胞膜受体分子

1.2.3.1 人类表皮生长因子受体2(HER-2)

HER-2基因, 也称为*c-erbB-2*基因, 位于染色体17q12-21.32上, 编码HER-2蛋白。在很多肿瘤中, HER-2表达被认为与疾病进展和预后差有关。在UC中HER-2的表达率为5%~15%, 提示HER-2过表达具有一定的预后意义。HER-2在UTUC中预后价值的研究还比较有限。

Aumayr等^[46]对81名UTUC患者的肿瘤组织进行HER-2免疫组织化学和FISH检测, 显示HER-2的阳性率、过表达(包括2+和3+)率和扩增率分别为33.3%, 17.3%和9.88%。且HER-2的阳性表达与HER-2扩增具有显著相关性($P < 0.001$), HER-2扩增常见于高级别病变($P = 0.001$)。在单因素方差分析中, HER-2阳性者具有更差的预后。Crinquette等^[47]报道在UTUC中HER-2的过表达率和扩增率分别为16%和7%, 且HER-2过表达和扩增更常见于肿瘤级别高和分期高的患者。Langner等^[48]的研究也证实了该结果。

Sasaki等^[49]分析171名UTUC患者发现: HER-2过表达和扩增更常见于肿瘤级别高的患者, 且HER-2阳性者其短期复发率更高, 提示HER-2可作为短期复发的一个独立预测因子。在一项包括732名患者的研究中HER-2的过表达率为35.8%, 过表达也主要见于分期高和级别高的患者。通过多变量分析, HER-2过表达仍与疾病复发和CSS相关。因此HER-2可能是肿瘤风险分层的良好标志物, 也是某些UTUC肿瘤的治疗靶点^[50]。

1.2.3.2 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 也称为HER-1或ErbB1, 是具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白。EGFR在细胞生理过程中发挥重要的调节作用, 如EGFR的活化可激活其酪氨酸激酶活性并启动下游信号转导级联, 促进DNA合成和细胞增殖。在UCB中, EGFR过表达的患者具有组织学级别高和预后差的特征^[51]。

关于EGFR在UTUC中预后作用的研究并不多。在一项单中心研究中, Tsai等^[52]在9.5%的UTUC肿瘤中检测到ErbB1。Leibl等^[53]分析了接受RNU治疗的268名UTUC患者EGFR的蛋白表达情况, 发现55%的病例具有EGFR免疫组织化学染色阳性, 远高于之前的研究。并且EGFR阳性与较高的肿瘤分期和分级相关, 其强度与单变量而非多变量分析中出现转移相关。

早在1995年, Imai等^[54]对30名UTUC患者进行研究, 平均随访时间为666 d, 发现EGFR过表达或表达增高与UTUC膀胱复发率增高呈正相关($P < 0.05$)。Long等^[24]最近分析了320名UTUC患者, 发现EGFR阳性是RNU后膀胱癌复发的独立危险因素。因此, 与Ki-67和HER-2一样, EGFR表达可用作根治术后膀胱复发的标志物。

1.2.3.3 E-钙黏连蛋白(E-cadherin)

在很多肿瘤中, E-cadherin表达缺失提示肿瘤具有更强的侵袭性, 例如胃低黏附性癌。但在UTUC中, E-cadherin与预后的关系还存在争议。

研究^[55]表明E-cadherin的预后价值是相对有限的。Muramaki等^[56]的研究也支持该结论。然而Fromont等^[57]对62名UTUC患者的研究发现: E-cadherin可以作为UTUC DFS和OS的独立预后分子, E-cadherin低表达有助于筛选出复发风险增高和预后差的患者。另外Stojnev等^[58]还发现E-cadherin的低表达($P < 0.001$)可以预测脉管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)的存在。与此不同的是, Reis等^[59]用20例UTUC组织进行免疫组织化学分析, 发现E-cadherin强表达者DFS为49.1个月, 中度表达者为83.9个月($P = 0.011$)。首次证明E-cadherin的免疫表达与肿瘤复发和DFS有关。

为阐述E-cadherin表达缺失或低表达是否具有临床意义, 在一项多协会研究中, Favaretto等^[60]对678名接受RNU的UTUC患者标本进行免疫组织化学染色, 结果发现: 在单因素分析中, E-cadherin的低表达与临床预后差、病理学级别更高有关。然而在多因素分析中, E-cadherin并不足以作为一个独立的预后分子, 限制了其临床应用的价值。同时他们指出, 如果能在活检标本中进一步确认E-cadherin与肿瘤进展的关系, 会有助于指导临床治疗方案的选择。

1.2.3.4 凝血酶敏感蛋白-1

凝血酶敏感蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)是由THBS1基因编码的一种蛋白质, 属于二硫键同体蛋白的一个亚基, 是各种生理和病理条件下血管生成的有效抑制剂。

早期研究^[61-62]表明TSP-1在UCB中的表达与MVD呈负相关, 提示TSP-1的低表达与尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)的侵袭性增强和预后差有关。研究^[63]对97例接受RNU的UTUC患者进行了单中心回顾性分析, 发现位于TSP-1 C末端结构域的4N1K的表达, 在体内和体外模型中均可抑制血管生成。Kanda等^[64]发现4N1K低表达或缺乏与肿瘤病理分期高及级别高有关。在生存分析

中, 4N1K在单因素分析中是DFS和CSS的负性预后分子, 而不是多因素分析的预后分子。因此, 基于以上结果, TSP-1/4N1K在UTUC中的预后价值有限^[62]。

1.2.3.5 PD-1和PD-L1

针对程序性死亡-1(PD-1)受体/PD-1配体(PD-L1)途径的免疫治疗在多种恶性肿瘤中有着良好的应用前景。然而, PD-L1在UTUC中的表达对预后的意义尚不十分清楚。

Zhang等^[65]发现PD-L1在肿瘤细胞上的表达(cut-off值: 5%)是短CSS的独立预后分子, 而在肿瘤浸润性单核细胞(tumor-infiltrating mononuclear cells, TIMCs)上的PD-L1表达是较长CSS的独立预后分子。Krabbe等^[66]对423名高级别UTUC患者进行分析, 发现PD-1和PD-L1阳性率(cut-off值均为1%)分别为37.2%和26.2%。PD-L1阳性与pT分期低相关, PD-1阳性与不良病理特征显著相关, 并且是提示预后不良的独立因素。而肿瘤细胞PD-L1的阳性表达是提示器官局限性患者的预后良好的独立指标。Miyama等^[67]报道: 与伴有低血小板计数的UTUC患者相比, 血小板计数增高的UTUC患者中PD-L1阳性与MFS缩短和OS缩短显著相关。这提示患者血小板计数可能改变PD-L1状态对UTUC肿瘤细胞生物学行为产生影响。针对PD-L1的靶向药已用于治疗多种肿瘤, 特别是肺癌和乳腺癌^[68-69], 而在膀胱尿路上皮癌也有相应的报道^[70], 但在UTUC中尚未报道。

1.2.4 体液中的预后分子

1.2.4.1 血浆miRNA

MicroRNAs(miRNAs)是一类进化上保守的小非编码RNA。MiRNAs通过靶向mRNA转录的3'非翻译区域在转录后水平调控基因表达, 从而影响蛋白质翻译, miRNAs已成为针对广泛生物学过程的强有力的调节因子^[71]。

正常尿路上皮和UTUC的血浆miRNA的表达存在差异。在UTUC中, miR-21, miR-96, miR-135, miR-141, miR-182, miR-205, miR-429和miR-520 B表达明显增高。此外, miR-205在低分化UTUC中上调。血清循环RNA分析显示UTUC患者的miR-141增加, miR-10a和miR-135水平较低^[72]。

对miRNA在预测UTUC预后的作用有较多的组织学研究。Izquierdo等^[73]发现26种miRNAs在进展性和非进展性UTUC患者的标本中表达异常, 并选取其中5种用于后续研究。在回归分析中发现miR-31和miR-149的表达与肿瘤进展和肿瘤分期独立相关, miR-149的表达与CSS独立相关。这些miRNA

的表达评分有助于区分患者进展(HR=4.78, $P<0.001$)和死亡的概率(HR=276, $P=0.004$)。2017年Izquierdo等^[74]在对包含103名UTUC患者的多因素分析中, miR-31-5p的表达是肿瘤进展的独立预后因素, 并认为miR-31-5p可能是UTUC进展的一个有用的预测指标。

然而对血浆miRNA的研究是有限的, Ke等^[75]发现: 相比于非癌性尿路上皮, 循环miR-210在UTUC中的表达是升高的($P<0.001$), 且在高分期和高级别的肿瘤中也有上调(P 分别为0.020和0.049)。MiR-210不但参与UTUC的癌变过程, 还与肿瘤的进展有关。Montalbo等^[76]对33名UTUC患者血浆中miR-151b进行分析, 显示miR-151b能区分患者肿瘤进展的概率, 且CSS差异显著。虽然这些数据需要外部验证, 但血清中的miRNA可能是UTUC患者的一个有价值的预后预测指标。特别是血清miR-151b的差异表达可作为UTUC的一种无创预后指标。

1.2.4.2 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是从原发肿瘤中进入血管或淋巴管的细胞, 并存在于血液循环中。在CTCs中, 一个亚组构成了随后远处器官中肿瘤(转移)生长的“种子”, 这是导

致绝大多数癌症相关死亡的机制。对CTCs的检测和分析可以帮助判断患者的预后, 并确定合适的治疗方法。

在很多肿瘤中, 已证明CTCs与肿瘤的预后和复发密切相关, 但在UTUC中, 对CTCs和预后关系的研究则相对较少。Zhang等^[77]研究发现CTCs阳性与OS(HR=3.98, 95%CI: 2.20~7.21), PFS(HR=2.22, 95%CI: 1.80~2.73)和CSS(HR=5.18, 95%CI: 2.21~12.13)有显著相关性。Meta分析表明: 外周血CTCs的存在是UC患者预后不良的独立预测指标。它也可以作为一种非侵入性的方法来确认癌症的诊断。但还需要更多的研究来进一步探索这一标志物在临床实践中的作用。

2 结语

UTUC是一种具有多种基因改变的高度异质性肿瘤, 尽管已经发现了多种具有一定的预后价值的分子标志物(表1), 但目前肿瘤分期和分级仍然是最重要的预后因素。鉴于中国UTUC的发病情况, 未来还需要更多的研究去验证和筛选出特别是对国人来说更具临床意义的独立预后分子, 以更好地指导临床治疗。

表1 UTUC预后分子的预后价值

Table 1 Value of molecules in prognosis of UTUC

预后分子	病理学指标	膀胱复发	RFS	CSS	OS
P53	高级别、pT 分期高		多变量	多变量	多变量
FGFR3	低级别、pT 分期低				
Ki-67	高级别、pT 分期高、脉管侵犯	多变量	多变量	多变量	
EZH2	高级别、pT 分期高			单变量	
FOXA1	高级别				
STAT3	高级别、pT 分期高、脉管侵犯、淋巴结转移		单变量	单变量	
MMPs	高级别、pT 分期高、脉管侵犯、淋巴结转移		多变量	多变量	单变量
COX-2	高级别、pT 分期高	单变量		多变量	
VASH1	高级别、pT 分期高			多变量	
HER-2	高级别、pT 分期高、脉管侵犯、淋巴结转移	多变量	多变量	多变量	多变量
EGFR	高级别、pT 分期高	多变量	单变量		
E-cadherin	高级别				单变量
TSP-1	高级别、pT 分期高		单变量	单变量	
PD-L1	高级别、pT 分期高			单变量	单变量
miRNA	高级别、pT 分期高				
CTCs	高级别、pT 分期高			单变量	单变量

参考文献

1. Rouprêt M, Babjuk M, Comperat E, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(6): 1059-1071.
2. Chen XP, Xiong GY, Li XS, et al. Predictive factors for worse pathological outcomes of upper tract urothelial carcinoma: experience from a nationwide high-volume centre in China[J]. *BJU Int*, 2013, 112(7): 917-924.
3. Chou YH, Huang C H. Unusual clinical presentation of upper urothelial carcinoma in Taiwan[J]. *Cancer*, 1999, 85(6): 1342-1344.
4. Li CC, Chang TH, Wu WJ, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(5): 1127-1134.
5. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. *Urology*, 2010, 75(2): 321-327.
6. Yang MH, Chen KK, Yen CC, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan[J]. *Urology*, 2002, 59(5): 681-687.
7. Sapre N, Herle P, Anderson PD, et al. Molecular biomarkers for predicting outcomes in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Pathology*, 2014, 46(4): 274-282.
8. Moss TJ, Qi Y, Xi L, et al. Comprehensive Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma [J]. *European Urology*, 2017, 72(4): 641-649.
9. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic characterization of upper tract urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(6): 970-977.
10. Winters BR, De Sarkar N, Arora S, et al. Genomic distinctions between metastatic lower and upper tract urothelial carcinoma revealed through rapid autopsy[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(13): 128728.
11. Yates DR, Catto JWF. Distinct patterns and behaviour of urothelial carcinoma with respect to anatomical location: how molecular biomarkers can augment clinico-pathological predictors in upper urinary tract tumours[J]. *World J Urol*, 2013, 31(1): 21-29.
12. Ku JH, Byun SS, Jeong H, et al. The role of p53 on survival of upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(3): 221-228.
13. Lee YC, Wu WJ, Li WM, et al. Prognostic value of p53 protein overexpression in upper tract urothelial carcinomas in Taiwan [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 1091-1098.
14. Kamijima S, Tobe T, Suyama T, et al. The prognostic value of p53, Ki-67 and matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter[J]. *Int J Urol*, 2005, 12(11): 941-947.
15. Chen CH, Dickman KG, Huang CY, et al. Recurrence pattern and TP53 mutation in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45225-45236.
16. van Oers JMM, Zwarthoff EC, Rehman I, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumours[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(3): 650-657.
17. Lyle SR, Hsieh CC, Fernandez CA, et al. Molecular grading of tumors of the upper urothelial tract using FGFR3 mutation status identifies patients with favorable prognosis[J]. *Res Rep Urol*, 2012, 4: 65-69.
18. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker[J]. *Chromosoma*, 2018, 127(2): 175-186.
19. Jeon HG, Jeong IG, Bae J, et al. Expression of Ki-67 and COX-2 in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Urology*, 2010, 76(2): 513.e7-513.e12.
20. Krabbe LM, Bagrodia A, Haddad A, et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 in patients with high-grade urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *J Urol*, 2015, 193(5): 1486-1493.
21. Fan B, Zhang HS, Jin HD, et al. Is overexpression of Ki-67 a prognostic biomarker of upper tract urinary carcinoma? A retrospective cohort study and Meta-analysis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1613-1625.
22. Lei Y, Li ZB, Qi L, et al. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in upper urinary-tract urothelial carcinomas: A systematic review and Meta-analysis[J]. *J Endourol*, 2015, 29(11): 1302-1308.
23. Joung JY, Yang SO, Jeong IG, et al. Identification of immunohistochemical factors that predict the synchronous or metachronous development of bladder tumors in patients with upper urinary tract tumors[J]. *Urol Int*, 2008, 81(3): 306-311.
24. Long X, Zu XB, Li Y, et al. Epidermal growth factor receptor and ki-67 as predictive biomarkers identify patients who will be more sensitive to intravesical instillations for the prevention of bladder cancer recurrence after radical nephroureterectomy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166884.
25. Hayashi A, Morikawa T, Kawai T, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EZH2 expression in upper urinary tract carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(4): 463-471.
26. Singla N, Krabbe LM, Aydin AM, et al. Multi-institutional evaluation of the prognostic significance of EZH2 expression in high-grade upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(7): 343.e1-343.e8.
27. Tamgue O, Chai CS, Hao L, et al. Triptolide inhibits histone methyltransferase EZH2 and modulates the expression of its target genes in prostate cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10): 5663-5669.
28. Raman JD, Warrick JI, Caruso C, et al. Altered expression of the

- transcription factor forkhead box A1 (FOXA1) is associated with poor prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *Urology*, 2016, 94: 314.e1-314.e7.
29. Li WM, Huang CN, Lee YC, et al. Over-expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts poor prognosis in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(13): 1360-1367.
30. Matsuzaki K, Fujita K, Hayashi Y, et al. STAT3 expression is a prognostic marker in upper urinary tract urothelial carcinoma [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201256.
31. McMurray JS, Mandal PK, Liao WS, et al. inhibition of stat3 by cell-permeable peptidomimetic prodrugs targeted to its SH2 domain [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 611: 545-546.
32. Inoue S, Fujita K, Ide H, et al. Gata3 Immunohistochemistry in urothelial carcinoma of the upper urinary tract as a urothelial marker as well as a prognosticator[J]. *J Urology*, 2017, 197(4): E945-E946.
33. Wang Y, Zhang J, Wang Y, et al. Expression status of GATA3 and mismatch repair proteins in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Front Med*, 2019, [Epub ahead of print].
34. Ellenrieder V, Alber B, Lacher U, et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression[J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(1): 14-20.
35. Lokeshwar BL, Selzer MG, Block NL, et al. Secretion of matrix metalloproteinases and their inhibitors (tissue inhibitor of metalloproteinases) by human prostate in explant cultures - reduced tissue inhibitor of metalloproteinase secretion by malignant-tissues[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(19): 4493-4498.
36. Yang Y, Li X, Du J, et al. Involvement of microRNAs-MMPs-E-cadherin in the migration and invasion of gastric cancer cells infected with *Helicobacter pylori*[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(2): 196-204.
37. Nakanishi K, Kawai T, Sato H, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and of membrane-type-1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract[J]. *Hum Pathol*, 2000, 31(2): 193-200.
38. Miyata Y, Kanda S, Nomata K, et al. Expression of metalloproteinase-2, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in transitional cell carcinoma of upper urinary tract: correlation with tumor stage and survival[J]. *Urology*, 2004, 63(3): 602-608.
39. Li WM, Wei YC, Huang CN, et al. Matrix metalloproteinase-11 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in urothelial carcinomas[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(6): 700-707.
40. Lv Y, Zhao X, Zhu L, et al. Targeting intracellular MMPs efficiently inhibits tumor metastasis and angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10): 2830-2845.
41. Miyata Y, Kanda S, Nomata K, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and EP4 receptor in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract[J]. *J Urol*, 2005, 173(1): 56-60.
42. Kang CH, Chiang PH, Huang SC. Correlation of COX-2 expression in stromal cells with high stage, high grade, and poor prognosis in urothelial carcinoma of upper urinary tracts[J]. *Urology*, 2008, 72(1): 153-157.
43. Ke HL, Tu HP, Lin HH, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) up-regulation is a prognostic marker for poor clinical outcome of upper tract urothelial cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9): 4111-4116.
44. Hosaka T, Kimura H, Heishi T, et al. Vasohibin-1 expression in endothelium of tumor blood vessels regulates angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(1): 430-439.
45. Miyazaki Y, Kosaka T, Mikami S, et al. The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(15): 4145-4153.
46. Aumayr K, Klatte T, Neudert B, et al. HER2 and TOP2A gene amplification and protein expression in upper tract urothelial carcinomas[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(3): 575-581.
47. Vershasselt-Crinquette M, Colin P, Ouzzane A, et al. Assessment of human epidermal growth factor receptor 2 status in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a study using dual-color in situ hybridization and immunohistochemistry[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012, 20(4): 363-366.
48. Langner C, Gross C, Rehak P, et al. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract transitional cell carcinoma: Systematic analysis applying tissue microarray technique[J]. *Urology*, 2005, 65(1): 176-180.
49. Sasaki Y, Sasaki T, Kawai T, et al. HER2 protein overexpression and gene amplification in upper urinary tract urothelial carcinoma-an analysis of 171 patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 699-708.
50. Soria F, Moschini M, Haitel A, et al. HER2 overexpression is associated with worse outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC)[J]. *World J Urol*, 2017, 35(2): 251-259.
51. Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth-factor receptor in bladder-cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (C-ErbB-2, P53) expression and long-term prognosis[J]. *Brit J Cancer*, 1994, 69(6): 1120-1125.
52. Tsai YS, Tzai TS, Chow NH, et al. Frequency and clinicopathologic correlates of ErbB1, ErbB2, and ErbB3 immunoreactivity in urothelial tumors of upper urinary tract[J]. *Urology*, 2005, 66(6): 1197-1202.
53. Leibl S, Zigeuner R, Hutterer G, et al. EGFR expression in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease progression and metaplastic morphology[J]. *APMIS*, 2008, 116(1): 27-32.
54. Imai T, Kimura M, Takeda M, et al. Significance of epidermal growth-factor receptor and C-ErbB-2 protein expression in transitional-cell

- cancer of the upper urinary-tract for tumor recurrence at the urinary-bladder[J]. *Brit J Cancer*, 1995, 71(1): 69-72.
55. Nakanishi K, Kawai T, Torikata C, et al. E-cadherin expression in upper-urinary-tract carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 1997, 74(4): 446-449.
 56. Muramaki M, Miyake H, Terakawa T, et al. Expression profile of E-cadherin and N-cadherin in urothelial carcinoma of the upper urinary tract is associated with disease recurrence in patients undergoing nephroureterectomy[J]. *Urology*, 2011, 78(6): 1443.e7-1443.e12.
 57. Fromont G, Roupert M, Amira N, et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2005, 48(5): 764-770.
 58. Stojnev S, Krstic M, Velickovic LJ, et al. Impact of Ki-67 and E-cadherin expression on lymphovascular invasion in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2015, 72(11): 982-988
 59. Reis ST, Leite KRM, Neto AM, et al. Immune expression of E-cadherin and alpha, beta and gamma-Catenin adhesion molecules and prognosis for upper urinary tract urothelial carcinomas[J]. *Int Braz J Urol*, 2012, 38(4): 466-473.
 60. Favaretto R L, Bahadori A, Mathieu R, et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study[J]. *World J Urol*, 2017, 35(1): 113-120.
 61. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. Angiogenesis in bladder-cancer - relationship between microvessel density and tumor prognosis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(21): 1603-1612.
 62. Goddard JC, Sutton CD, Jones JL, et al. Reduced thrombospondin-1 at presentation predicts disease progression in superficial bladder cancer[J]. *European Urology*, 2002, 42(5): 464-468.
 63. Miyata Y, Watanabe S, Kanetake H, et al. Thrombospondin-1-derived 4N1K peptide expression is negatively associated with malignant aggressiveness and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 372.
 64. Kanda S, Shono T, Tomasini-Johansson B, et al. Role of thrombospondin-1-derived peptide, 4N1K, in FGF-2-induced angiogenesis[J]. *Exp Cell Res*, 1999, 252(2): 262-272.
 65. Zhang B, Yu W, Feng X R, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression on tumor cells and tumor-infiltrating mononuclear cells in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(5): 94.
 66. Krabbe LM, Heitplatz B, Hutchinson RC, et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with high-grade urothelial carcinoma of the upper urinary tract[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6): 1253-1262.
 67. Miyama Y, Morikawa T, Miyakawa J, et al. The prognostic value of PD-L1 expression in upper tract urothelial carcinoma varies according to platelet count[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4330-4338.
 68. Sgambato A, Casaluze F, Sacco PC, et al. Anti PD-1 and PDL-1 immunotherapy in the treatment of advanced non- small cell lung cancer (NSCLC): a review on toxicity profile and its management[J]. *Curr Drug Saf*, 2016, 11(1): 62-68.
 69. Dong B, Ding Y, Huang Q, et al. Different triple-negative breast cancer tumor cell lysates (TCLs) induce discrepant anti-tumor immunity by PD1/PDL-1 interaction [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(S00-515).
 70. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 558-562.
 71. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease?[J]. *Circ Res*, 2012, 110(3): 483-495.
 72. Kriebel S, Schmidt D, Holdenrieder S, et al. Analysis of tissue and serum microRNA expression in patients with upper urinary tract urothelial cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117284.
 73. Izquierdo L, Ingelmo-Torres M, Mallofre C, et al. Prognostic value of microRNA expression pattern in upper tract urothelial carcinoma[J]. *BJU Int*, 2014, 113(5): 813-821.
 74. Izquierdo L, Montalbo R, Ingelmo-Torres M, et al. Prognostic microRNAs in upper tract urothelial carcinoma: multicenter and international validation study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51522-51529.
 75. Ke HL, Li WM, Lin HH, et al. Hypoxia-regulated microRNA-210 overexpression is associated with tumor development and progression in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(6): 578-584.
 76. Montalbo R, Izquierdo L, Ingelmo-Torres M, et al. Prognostic value of circulating microRNAs in upper tract urinary carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(24): 16691-16700.
 77. Zhang Z, Fan W, Deng Q, et al. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis of 30 published studies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59527-59538.

本文引用：吴西抗, 贺慧颖. 上尿路尿路上皮癌预后分子的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 734-742. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.031

Cite this article as: WU Xikang, HE Huiying. Advances in prognostic molecules of upper tract urothelial carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 734-742. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.031