

Combined Detection of the Expression and Guiding Significance of CK7, CK20, TP 53 gene, GATA 3, and Ki-67 in Ureteral Tumors

Baoxing Zhu Xinying Wang Zhiyong Wang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Ureteral tumor is rare in clinic, but in recent years, the improvement of detection level and the improvement of bladder cancer survival rate has gradually increased its proportion. Its pathological type is similar to renal pelvis cancer, mainly urothelial carcinoma (transitional cell carcinoma), so it is often collectively referred to as upper urothelial carcinoma (UTUC). Previous studies only focused on individual or partial markers, but lacked comprehensive and comprehensive analysis of them, and could not accurately predict the disease process and prognosis. To this end, we summarized the expression of CK7, CK20, TP53 genes, GATA3 and Ki-67 in ureteral tumors and their roles, in order to understand the association between the combined expression of these molecular markers and the biological properties of ureteral tumors.

Keywords

ureteral tumor; CK7; CK20; GATA3; TP53; Ki-67

联合检测 CK7、CK20、TP53 基因、GATA3、Ki-67 在输尿管肿瘤的表达及指导意义

朱宝兴 王新颖 王志勇*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

输尿管肿瘤 (ureteral tumor) 在临床上较为罕见, 而近年来, 检测水平的提升和膀胱癌生存率的改善使其比例逐步上升。它的病理类型与肾盂癌相似, 主要为尿路上皮癌 (移行细胞癌), 因此常被统称为上尿路上皮癌 (UTUC)。以往研究仅关注个别或部分的标志物, 但缺乏对其进行综合和全面的分析, 无法准确预测疾病过程和预后。为此, 我们整理了CK7、CK20、TP53基因、GATA3及Ki-67在输尿管肿瘤的表达情况及其作用, 以期了解这些分子标记物的联合表达与输尿管肿瘤生物学属性之间的关联。

关键词

输尿管肿瘤; CK7; CK20; GATA3; TP53; Ki-67

1 引言

输尿管肿瘤作为上尿路肿瘤的一部分, 和膀胱肿瘤相比, 其发病率极低, 输尿管肿瘤在临床上更为少见, 仅占尿路上皮癌 (UCs) 的 1/31。肿瘤可呈单发或者多发, 生长方式一般可分为乳头型及平坦型 (也可称无蒂或广基底型), 尿路上皮癌占比达 90% 以上, 而鳞状细胞癌与腺癌相对少见。同欧美相比, 国内 UTUC 患者往往分级更高, 分期更低^[1]。

【作者简介】朱宝兴 (1996-), 男, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事泌尿系肿瘤研究。

【通讯作者】王志勇 (1966-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事泌尿系肿瘤研究。

和膀胱上皮肿瘤相比, 肾盂和输尿管的肌层相对薄弱, 肿瘤早期即可发生肌层侵犯, 约 60% 的 UTUC 在诊断时都已经具备侵袭性, 预后相对更差^[2]。由于输尿管肿瘤肌层薄弱, 影像学 (CT 等) 检查难以精确评估是否存在肌层浸润, 故单纯依靠 TNM 分期指导输尿管肿瘤手术方式缺乏精准性、及时性。临床上因医患双方的影响因素, 最终随机选择的输尿管肿瘤手术方式是否有助于患者的预后生存, 目前在文献中报道较少。对于预测尿路上皮癌 (UTUC) 发展进程和预后的分子标志物暂未明确, 相应的有效治疗靶点及药物也迫切需要开发。为此, 我们在回顾分析输尿管肿瘤患者术后生存状况的同时, 探讨了人类细胞角蛋白 CK7、CK20、GATA3、Ki-67、肿瘤抑癌基因 P53 (tumor suppressor gene p53, TP53) 在输尿管肿瘤组织中的表达情况, 旨在评估

肿瘤分子标记物的联合表达与输尿管肿瘤生物学特性的相关性。

2 手术方式

如前所述, UTUC 是一种较为罕见的泌尿系统恶性肿瘤, 发病机制不明确, 其特点是侵袭性强, 隐匿性强, 复发率高, 生存预后差。输尿管肿瘤的治疗措施基本上以手术治疗为主。每一种手术方法都有其优点和缺点, 选择哪种手术方法作为新的治疗标准存在很大争议。最新版 EAU 指南延续了对输尿管肿瘤患者进行了风险分层, 将同时具备肿瘤单发、肿瘤直径 < 2cm、细胞学或活检病理提示低级别、影像学检查为非肌层浸润性肿瘤的患者划分为低危输尿管肿瘤; 将有肾积水、肿瘤多发、肿瘤直径 ≥ 2cm、细胞学或活检病理提示高级别、既往存在高级别膀胱肿瘤病史、合并有尿路上皮癌以外病理类型的患者划分为高危输尿管肿瘤^[3]。对于高危输尿管肿瘤, 标准治疗方案依然是根治性肾输尿管切除术 (radical nephroureterectomy, RNU), 然而发现超过半数的患者在术后可能因肌层浸润或局部淋巴结转移导致严重的复发问题^[4]。因此, 对于低危、孤立性肾脏、强烈要求保肾、双侧同步性疾病、肾功能受损或排除根治性手术的合并症的患者, 首选保留肾脏手术 (kidney-sparing surgery, KSS), 如 Seisen 等^[5] 的研究, URS 的 KSS 获得了更突出的地位, 保肾手术可降低根治性手术相关的发病率 (如肾功能丧失), 同时不影响肿瘤预后, 因为生存率与 RNU 后相似, 并且在所有低风险病例中, 无论对侧肾脏的状况如何, 都应首先考虑这一选择, 然而缺乏关于长期肿瘤和功能结果的最佳治疗策略的高水平证据。前瞻性随机试验在低流行率疾病中通常是无效的。此外, 由于该病罕见且发病较晚, 具有标准化治疗方案和长期随访数据的研究很少^[6]。

3 分子标记物

3.1 CK7 与 CK20

人体含二十种细胞角蛋白, 依据其相对分子量及等电点的差异划分为两类, 一为酸性细胞角蛋白 (包含 CK9-20 共十个成员, 分子量较小), 二为碱性细胞角蛋白 (包含 CK1-8 七个成员, 分子量较大)。细胞角蛋白 (cytokeratin, CK), 即上皮细胞中的中间丝蛋白, 广泛存在于几乎所有上皮细胞中, 对上皮源性的恶性肿瘤具有很高的敏感性^[7]。在细胞癌变及肿瘤形成与进展的过程中, CK 在上皮源性恶性肿瘤或转移瘤中均有较高水平表达, 然而其在间质组织却几乎无表达。因此, CK 被视为具有多重作用的上皮肿瘤发生调节剂^[8]。其中 CK7 和 CK20 均在尿路上皮中表达。在 Dum 等^[9] 的研究中发现: CK7 和 CK20 是高度不平等的免疫组织化学标志物, 它们的组织特异性显著不同, CK7 的组织特异性远低于 CK20, 在正常尿路上皮中可见强 CK7 免疫染色, CK20 在尿路上皮肿瘤中常常表现上调, 这很可能预示着其阳性与肿瘤的不良预后有关。研究揭示, CK7 蛋

白在尿路上皮癌和正常膀胱粘膜中的表达并无显著区别^[10]。Sanguedolce 等^[11] 人则认为 CK20 的弥漫性和强表达与肿瘤的严重程度相关, 即 CK20 的分级和分期越高, 检出率越低。

3.2 TP53 基因

肿瘤抑癌基因 p53 (tumor suppressor gene p53, TP53) 是最常见的突变基因之一, 它被誉为基因组的护卫队, 在防止肿瘤转化和促进肿瘤恶化上起着举足轻重的作用^[12]。TP53 基因通过其不同的功能来保持细胞周期的稳定, 调控细胞凋亡以及维护基因组的完整性: 当 DNA 受损时, 抑癌蛋白 p53 会开始聚集并触发 DNA 修复过程, 从而使 p53 蛋白浓度上升, 进而促使癌细胞走向凋亡之路。细胞周期调节剂 p53 在 UTUC 中的预后意义之前已被研究, 但结果相互矛盾。Missaoui 等^[13] 研究中 p53 表达与较短的 RFS、分期、阳性手术切缘显著相关, 此外, p53 可能是预测复发模式的一个有用的标记物, 除了肿瘤分级和生长方式外, 还可能是预测 UTUC 预后的一个指标。据了解, TP53 高表达与肿瘤侵袭特性有关联。当 p53 蛋白表达水平增高时, 肿瘤复发机率会相应增大, 而在病情后期和高级别肿瘤患者群体中, TP53 基因突变频率更高, 也意味着预后情况更为不佳^[14]。这与 Chen 等^[15] 的研究结果一致: TP53 基因高表达与肿瘤的侵袭性特征有关, 并与患者预后不良相关。而 Fromont G 等研究表示 P53 在 UTUC 中没有预后价值。目前, 突变型 TP53 蛋白的功能丧失和功能恢复大都被证明在促进各种组织的肿瘤发生中起重要作用。当前研究发现, TP53 蛋白的突变类型已经在多种细胞和组织的瘤变过程中担当重要角色。因此, 对于那些尚无明确功能解释的 TP53 突变, 无疑为我们深入探究 UTUC 的发生与发展, 理解它们的分子作用机理以及细胞学功能带来了全新的视角和研究道路。

3.3 GATA3

GATA3 (GATA-binding protein 3, GATA3) 是转录因子 GATA 家族中的一员。具有 C4 锌指结构的共同识别区域, 可以促进类固醇激素受体 DNA 序列的转录。具有调控细胞的生长及促进细胞分化的作用。转录因子 GATA3 的免疫组织化学已被广泛用作诊断外科病理学实践中有前途的尿路上皮标志物。而 GATA3 表达与尿路上皮癌临床病理特征的关系目前存在争议。Miyamoto H 等表示与非肿瘤性尿路上皮组织相比, 在尿路上皮癌中 GATA3 的表达显著下调。GATA3 阳性尿路上皮癌患者的疾病进展风险和癌症特异性死亡率显著降低。GATA3 能直接参与和调控肿瘤细胞的增殖、分化与凋亡, 以下调转移基因、上调转移抑制基因的方式有效防止肿瘤的恶性转移^[16]。在正常组织中, GATA3 拥有较高的表达率。然而, 随着肿瘤发展程度的升高 (分期、分级), GATA3 的表达将会呈现出逐级下降的趋势。因此, 我们可以使用 GATA3 这样的特点来作为免疫组化指标, 评估肿瘤的演进状况^[17]。然而 Nandi 等研究发现, 在高级别浸润性尿路上皮癌中 GATA3 高表达, 其与肿瘤浸润程度密

切相关,并且与一些预后较好的指标相关,因此还需要更多的临床随访资料论证。

3.4 Ki-67

Ki-67 抗原是一种与细胞周期关系密切的增殖细胞核蛋白,该基因位于 10 号染色体^[18]。是一种呈现细胞增殖的核蛋白,在恶性肿瘤中特别活跃,经过充分研究的、很有前途的膀胱尿路上皮癌生物标志物,先前被证明可以提高对器官局限性膀胱癌患者根治性膀胱切除术后复发风险和癌症特异性死亡的预测,可通过免疫组化检测到,并被广泛研究为 UTUC 的潜在生物标记物。Krabbe L M 等^[19]验证 ki-67 为高级别上尿路上皮癌摘除手术治疗的患者的无复发生存期和癌症特异性生存期的独立预测因子。考虑到每个模型产生的结果都各不相同,以及大部分研究的回顾性分析具有一定局限性,我们认为,把来自不同来源的预测标志物整合成多变量预后模型要比单独考察某个标志物更为恰当。

4 结语

在目前的诊疗过程中,UTUC 并未使用标志物来协助制定个性化的治疗方案。这主要是由于缺乏大规模、多中心的实证研究证明个别标志物的实际价值。CK7、CK20、TP53 基因、GATA3、Ki-67 等生物标志物,除了需在多元建模中突显独立的意义,以期在临床实践中发挥价值外,更需从统计角度提升多参数预判模型的表现,使其更具说服力。

参考文献

[1] 张宁,崔剑锋,李岩,等.上尿路尿路上皮癌预后生物标志物的研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2019,34(2):119-123.

[2] Szarvas T, Módos O, Horváth A, et al. Why are upper tract urothelial carcinoma two different diseases?[J]. *Translational andrology and urology*, 2016,5(5): 636-647.

[3] Rouprêt M, Seisen T, Birtle A J, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update[J]. *European Urology*, 2023,84(1): 49-64.

[4] Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update[J]. *European urology*, 2021, 79(1): 62-79.

[5] Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig J L, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU non-muscle invasive bladder cancer guidelines panel[J]. *European urology*, 2016, 70(6): 1052-1068.

[6] Hendriks N, Baard J, Beerlage H P, et al. Survival and Long-term Effects of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy on Kidney Function in Patients with Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma[J]. *European Urology Open Science*, 2022, 40: 104-111.

[7] 刘鑫,王一星,李冠宏,等.Cytokeratin和CD133在肺腺癌患者外周血中的联合检测及临床病理分析[J].第三军医大学学报,2017, 39(20):2004-2009.

[8] Karantza V. Keratins in health and cancer: more than mere epithelial cell markers[J]. *Oncogene*, 2011, 30(2): 127-138.

[9] Dum D, Menz A, Völkel C, et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in cancer: A tissue microarray study on 15,424 cancers[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2022,126: 104762.

[10] 颜明根,马小兵,张勇,等.细胞凋亡调控因子-2、p53基因、细胞增殖因子-67、细胞角蛋白-7在腺性膀胱炎与膀胱上皮癌组织中表达的研究[J].海军医学杂志,2015,36(2):101-103+109.

[11] Sanguedolce F, Russo D, Calò B, et al. Diagnostic and prognostic roles of CK20 in the pathology of urothelial lesions. A systematic review[J]. *Pathology-Research and Practice*, 2019, 215(6): 152413.

[12] Mei Y, Liang D, Wang T, et al. Gaining insights into relevance across cancers based on mutation features of TP53 gene[J]. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2021, 28: 101165.

[13] Missaoui N, Bdioui A, Baccouche A, et al. Significance of p53, p27, Ki-67, E-cadherin, and HER2 expression in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 2020, 32(1): 1-8.

[14] Dueñas M, Pérez-Figueroa A, Oliveira C, et al. Gene expression analyses in non muscle invasive bladder cancer reveals a role for alternative splicing and Tp53 status[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 10362.

[15] Chen L, Liu Y, Zhang Q, et al. p53/PCDH17/Beclin-1 proteins as prognostic predictors for urinary bladder cancer[J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(25): 6207.

[16] Mollica Govoni V, Pigoli C, Brambilla E, et al. GATA-3, Caveolin-1 and KI- 67 Expressions and Their Correlations with Histopathological Variables in Canine Bladder Urothelial Carcinoma[J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2022, 191: 31.

[17] Mehrazin R. Editorial Comment on Plasmacytoid Variant Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinicopathological Features and Survival Outcomes[J]. *Journal of Urology*, 2020, 204(3): 413.

[18] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation[J]. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*, 1983, 31(1): 13-20.

[19] Krabbe L M, Bagrodia A, Haddad A Q, 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]. *The Journal of urology*, 2015, 193(5): 1486-1493.