

· 综 述 ·

肌层浸润性膀胱癌分子预后标记物研究进展*

姚艳红 综述 王海涛 审校

摘要 膀胱癌是泌尿系统常见肿瘤,可分为非肌层浸润性膀胱癌、肌层浸润性膀胱癌和转移性膀胱癌。临床上患者多为非肌层浸润性膀胱癌,易于复发,复发后大多数细胞分化良好,预后佳。但10%~30%患者肿瘤复发时转变为具有侵袭性的浸润性膀胱癌,预后不良。目前临床上采用的分级分期方法很难准确预测具有复杂生物学行为的浸润性膀胱癌的预后。近年许多肿瘤标记物相继被发现并用于浸润性膀胱癌的诊断和预后判断。这些分子标记物不仅对浸润性膀胱癌患者预后的判断有提示作用,同时决定着患者是否适合行保留膀胱的放化疗、新辅助化疗和以铂类为基础的辅助化疗等治疗方式。本文对影响浸润性膀胱癌预后的分子标记物进行综述。

关键词 肌层浸润性膀胱癌 分子标记物 预后 个体化治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.01.015

Progress in prognostic biomarkers of muscle-invasive bladder cancer

Yanhong YAO, Haitao WANG

Corresponding author: Haitao Wang; E-mail: peterrock2000@126.com

Department of Interventional Therapy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

This work is supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071787) and the Tianjin Municipal Research Program for Basic Science and Leading Technology (No. 08JCYBJC05300)

Abstract Bladder cancer is one of the most common urothelial tumors. Bladder cancer can be categorized as non-muscular invasive bladder cancer, muscular-invasive bladder cancer (MIBC), or metastatic bladder cancer. Patients with non-muscular invasive bladder cancer suffer from a high rate of recurrence and disease progression (10% to 30%). Current staging and grading systems fail to provide accurate prognoses of most MIBCs, which have complicated biological behaviors. Over the past few years, comprehensive developments on molecular mechanisms concerning the onset and progression of tumors have enabled the discovery of a host of tumor molecular markers that could be used for the diagnosis and prognosis of MIBC. These markers may not only provide suggestions on the prognoses of MIBC patients but also help determine appropriate therapeutic methods, such as bladder-conserved chemo-radiotherapy, neo-adjuvant chemotherapy, and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. We aim to summarize the molecular markers that affect the prognosis of MIBCs in this review article.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, molecular markers, prognosis, individualized treatment

膀胱癌是泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤之一,2008年全世界新发膀胱癌386 300例,有150 200例死于膀胱癌^[1]。在男性肿瘤中,膀胱癌的发病率和死亡率分别居于第7和第9位。膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌(nonmuscle-invasive bladder cancer, NMIBC)、肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)和转移性膀胱癌,其中20%~30%的新发病例是MIBC^[2]。现就MIBC预后相关分子标记物的研究进展进行综述。

1 判断MIBC预后的分子标记物

目前已有相当数量的分子标记物可提示MIBC

的预后,这些分子指标的检测有助于为患者选择更合理的治疗方案。

1.1 hOGG1基因多态性

人类8-羟基鸟嘌呤DNA糖苷酶(human 8-oxoguanine DNA glycosylase, hOGG1)是hOGG1基因的表达产物,最主要的功能是修复DNA的氧化损伤,维护DNA的稳定性。hOGG1基因位于人染色体3p26.2,其第7外显子的326位点的Ser/Cys多态性可能导致DNA损伤修复功能降低,增加个体的肿瘤易感性。韩国学者进行的两项研究先后用RT-PCR检测113例MIBC患者的外周血和117例MIBC的肿瘤组织

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院介入治疗科,天津市肿瘤防治中心重点实验室(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金(编号:81071787)及天津市应用基础及前沿技术研究计划(编号:08JCYBJC05300)资助

通信作者:王海涛 peterrock2000@126.com

DNA,结果均提示hOGG1的Cys/Cys基因型对MIBC患者的肿瘤进展具有保护性意义(无进展生存的HR分别为0.284、0.314)^[3-4]。由此可见,hOGG1基因型很可能是MIBC患者的准确判断预后的基因标记物。我国进行的一个大样本病例对照研究发现相对于Cys/Cys基因型,hOGG1的Ser/Cys+Ser/Ser是膀胱癌发生的高危因素(校正OR=1.19,95%CI=1.01~1.41)^[5]。

1.2 钙黏素 mRNA 表达

钙黏素是介导细胞之间黏附的糖蛋白,细胞之间黏附的改变引起传导通路的改变,进而导致肿瘤的进展。Wallerand等^[6]对30例MIBC膀胱切除术后标本研究发现:神经性钙黏蛋白(N-cadherin)mRNA表达增多或上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)表达减少,总生存期(overall survival,OS)下降,同时伴有N-cadherin表达增多和E-cadherin表达减少的患者OS最短($P=0.0015$)。但Jager等^[7]检测92例MIBC患者术后的组织标本却发现:N-cadherin mRNA增多,疾病特异性生存率(disease-specific survival,DSS)却相应提高($P=0.02$)。钙黏素的增减似乎与MIBC预后相关,但关系如何有待进一步研究。

1.3 IMP3

胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor-II mRNA binding protein 3,IMP3)的表达是胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白家族(IMP1,IMP2和IMP3)中的一个成员。是一种在人胚胎组织,以及在胰腺癌、肾癌、肺癌、胃癌、结肠癌等恶性肿瘤中呈高表达,而在成人良性组织中低表达或不表达的癌胚抗原^[8]。郑俊彪等^[9]采用免疫组织化学法检测102例膀胱组织和25例正常组织中IMP3蛋白的表达,发现MIBC中IMP3蛋白表达明显高于NMIBC($P<0.01$)。一项多中心研究采用组织芯片免疫组织化学方法和RT-PCR观察167例MIBC的IMP3蛋白表达。研究表明IMP3蛋白表达患者术后无瘤生存率和总生存率明显降低,IMP3蛋白表达水平是影响DSS(HR=2.58; $P=0.004$)和OS(HR=2.07; $P=0.020$)的独立预后因素^[10]。严东旺等^[11]发现IMP3 mRNA和蛋白表达的结肠癌患者的DSS(HR=1.92; $P<0.05$)和OS(HR=2.37; $P<0.05$)也显著降低。由上可见,IMP3可能在肿瘤的发生发展中起重要作用,可能是预测术后转移复发的标记物。

1.4 多分子标记物联合检测判断预后

越来越多的研究显示,多分子标记物联合检测能更准确的判断预后。是否存在淋巴结转移以及淋巴结转移的累及程度是预测MIBC患者预后的最重要指标之一。Smith等^[12]建立了联合检测20个基因的基因表达模型(gene expression model,GEM)来预

测MIBC患者是否存在淋巴结转移。多因素回归分析表明:GEM是MIBC淋巴结转移风险的独立预测因子($P=0.019$)。另一项研究运用基因芯片技术在128例MIBC中检测出1320个基因与MIBC的进展相关,并从中进一步确定IL1B、S100A8、S100A9和EGFR 4个基因是MIBC进展的关键调控基因,对包括年龄、性别、肿瘤分级、临床分期、淋巴结转移、辅助化疗、根治性膀胱切除术、4个基因联合表达等因素进行多因素分析,证明4个基因联合表达是MIBC患者临床肿瘤进展的独立预后因子(HR=6.24, $P=0.009$)^[13]。多分子标记物联合检测在准确判断预后方面应用前景广阔。

2 指导治疗的疗效预测标记物

由于肿瘤异质性、种族和个体的差异,MIBC对放疗的有效率及不良反应各不相同,仅依赖群体研究结果的标准化治疗难以完全指导临床实践,在疗效预测标记物指导下的个体化治疗将被日益重视。

2.1 保留膀胱治疗的分子标记物

放疗或者放化疗联合是保留膀胱功能的治疗方式,通过检测某些分子标记物来确定放化疗适合的人群成为研究的热点。MRE11-RAD50-NBS1(MRN)复合体能监测和修复放疗引起的DNA双链的损伤。线粒体重组基因11(meiotic recombination 11,MRE11)是MRN复合体的关键蛋白之一。MRE11的表达情况与放疗患者的DSS呈正相关,MRE11高表达患者接受放疗的3年DSS显著高于接受手术治疗的患者(70% vs. 54%, $P=0.021$)^[14]。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1,ERCC1)是人类首个克隆获得的DNA损伤修复基因,在核苷酸切除修复系统(NER)中起限速或调节作用。Kawashima等^[15]应用免疫组织化学方法进行了一项ERCC1表达情况和放化疗疗效之间关系的研究表明:86%(12/14)的ERCC1阴性患者经放化疗完全缓解,而仅25%(2/8)的ERCC1阳性患者经放化疗能完全缓解,两者相比具有显著性差异($P=0.008$)。结果表明,MRE11和ERCC1有望成为决定患者是否行放化疗的分子标记物。

2.2 新辅助化疗的分子标记物

新辅助化疗是在确定性局部治疗(如手术或放疗)之前采用的一种辅助性化疗,已在多种肿瘤中广泛应用。但新辅助化疗在MIBC的治疗上是否优于单纯手术或放疗尚存在争议。文献报道^[16]乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1,BRCA1)低表达的卵巢癌和NSCLC行含铂辅助化疗疗效良好,Font等^[17]研究发现BRCA1低表达的MIBC对含铂的新辅助化疗高度敏感,中位生存期和5年生存率显

著高于BRCA1高表达的MIBC患者(168个月 vs. 34个月, 64% vs. 12%, $P=0.002$), 显示其在指导MIBC新辅助化疗中的潜在价值。

2.3 含铂方案辅助化疗的分子标记物

多重耐药基因1(multidrug resistance gene 1, MDR1)和ERCC1是MIBC患者接受含铂辅助化疗的两个重要预后标记物。MDR1可造成耐药细胞系在化疗期间扩增, 从而减少药敏细胞, 导致大多数MIBC患者对含铂辅助化疗方案反应率降低。核苷酸切除修复是重要的DNA损伤修复途径, 而其中的ERCC1参与了铂类药物所造成的DNA损伤修复。所以ERCC1的低表达会降低铂类所致DNA损伤的修复, 从而放大铂类的抗肿瘤效果, 而其高表达可能会引起铂类耐药。Hoffmann等^[18]对接受含铂辅助化疗的局部浸润性膀胱癌患者进行的一项研究表明: 与MDR1高表达组相比, MDR1低表达组的PFS($HR=0.28, P=0.002$)和OS($HR=0.25, P=0.0006$)均显著延长。另有研究^[19-20]分别报道了接受含铂辅助化疗的MIBC和转移性膀胱癌患者的ERCC1表达与预后的关系, 两个研究中ERCC1低表达患者的预后均显著改善($P=0.03$)。这些研究表明MDR1和/或ERCC1低表达MIBC患者对含铂辅助化疗敏感, 接受含铂辅助化疗可能明显改善预后。

3 小结

总之, 肿瘤的发生发展是一个复杂的生物学行为, 潜在的分子异常对肿瘤的进展和预后具有显著影响。分子标记物的合理选择与应用, 对MIBC的预后判断和治疗方式的选择具有重要的提示意义。随着肿瘤基因研究的不断深入, 分子标记物的研究成果必将极大促进MIBC患者个体化治疗的实施。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come[J]? CA Cancer J Clin, 2010, 60(4):244-272.
- Kim EJ, Yan C, Ha YS, et al. Analysis of hOGG1 genotype as a prognostic marker for muscle invasive bladder cancer: a novel approach using peptide nucleic acid-mediated, real-time PCR clamping[J]. Urol Oncol, 2012, 30(5):673-679.
- Ha YS, Yan C, Kim IY, et al. Tissue hOGG1 genotype predicts bladder cancer prognosis: a novel approach using a peptide nucleic acid clamping method[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(6):1775-1781.
- Ma L, Chu H, Wang M, et al. hOGG1 Ser326Cys polymorphism is associated with risk of bladder cancer in a Chinese population: A case-control study[J]. Cancer Sci, 2012, 103(7):1215-1220.
- Wallerand H, Cai Y, Wainberg ZA, et al. Phospho-Akt pathway activation and inhibition depends on N-cadherin or phospho-EGFR expression in invasive human bladder cancer cell lines[J]. Urol Oncol, 2010, 28(2):180-188.

- Jäger T, Becker M, Eisenhardt A, et al. The prognostic value of cadherin switch in bladder cancer[J]. Oncol Rep, 2010, 23(4):1125-1132.
- Li C, Rock KL, Woda BA, et al. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16(INK4a) expression[J]. Mod Pathol, 2007, 20(2):242-247.
- 郑俊彪, 李建辉, 蒋海锋, 等. IMP3在膀胱癌中表达及与临床病理特征的关系[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(4):533-535.
- Szarvas T, vom Dorp F, Niedworok C, et al. High insulin-like growth factor mRNA-binding protein 3 (IMP3) protein expression is associated with poor survival in muscle-invasive bladder cancer[J]. BJU Int, 2012, 110(6 Pt B):E308-317.
- 严东旺, 李大卫, 周崇治, 等. 胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白-3在结肠癌中的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(8):1046-1048.
- Smith SC, Baras AS, Dancik G, et al. A 20-gene model for molecular nodal staging of bladder cancer: development and prospective assessment[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2):137-143.
- Kim WJ, Kim SK, Jeong P, et al. A four-gene signature predicts disease progression in muscle invasive bladder cancer[J]. Mol Med, 2011, 17(5-6):478-485.
- Choudhury A, Nelson LD, Teo MT, et al. MRE11 expression is predictive of cause-specific survival following radical radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(18):7017-7026.
- Kawashima A, Nakayama M, Kakuta Y, et al. Excision repair cross-complementing group 1 may predict the efficacy of chemoradiation therapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(8):2561-2569.
- Stordal B, Davey R. A systematic review of genes involved in the inverse resistance relationship between cisplatin and paclitaxel chemotherapy: role of BRCA1[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2009, 9(3):354-365.
- Font A, Taron M, Gago JL, et al. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(1):139-144.
- Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy[J]. Neoplasia, 2010, 12(8):628-636.
- Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2007, 18(3):522-528.
- Kim KH, Do IG, Kim HS, et al. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) expression in advanced urothelial carcinoma patients receiving cisplatin-based chemotherapy[J]. APMIS, 2010, 118(12):941-948.

(2012-08-16收稿)

(2012-12-26修回)

(本文编辑:张佖)