

- pathways for the expression of proinflammatory cytokines and nitric oxide [J]. *J Biol Chem* 2005, 280(9): 8617-8627.
- [45] Pombo DJ, Lawrence G, Hirunpetcharat C, *et al.* Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with *Plasmodium falciparum* [J]. *Lancet*, 2002, 360(9333): 610-617.
- [46] Stevenson MM, Riley EM. Innate immunity to malaria [J]. *Nat Rev Immunol* 2004, 4(3): 169-180.
- [47] Luty AJ, Lell B, Schmidt-Ott R. Interferon-gamma responses are associated with resistance to reinfection with *Plasmodium falciparum* in young African children [J]. *J Infect Dis*, 1999, 179

- (4): 980-988.
- [48] Carnaud C, Lee D, Donnars O, *et al.* Cutting edge. Cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells [J]. *J Immunol*, 1999, 163(9): 4647-4650.
- [49] Omer FM, Kurtzhals JA, Riley EM. Maintaining the immunological balance in parasitic infections: a role for TGF- β [J]. *Parasitol Today* 2000, 16(1): 18-23.
- [50] O'Garra A, Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control [J]. *Nat Med* 2004, 10(8): 801-805.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2011)03-0323-04

· 综述 ·

WWOX 抑癌基因及其与恶性肿瘤的研究进展

王 军 综述 彭开桂 审校

[关键词] 肿瘤; WWOX 抑癌基因; 凋亡; 染色体脆性位点; 综述
[中国图书资料分类法分类号] R 73 [文献标识码] A

在恶性肿瘤的发生中,抑癌基因的失活或缺失具有重要作用。脆性位点是染色体的一个基本特征,它最活跃、最不稳定,在特殊条件易发生基因断裂、重排和重组,被认为与肿瘤的生长抑制有关。WW 结构域氧化还原酶(WW domain containing oxidoreductase, WWOX)基因是 2000 年由 Bednarek 等^[1]在染色体普通脆性位点(common fragile sites, CFSs) FRA16D(16q23.3~24.1)区域克隆出的新基因。该基因近年研究发现与乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的发生、发展密切相关,被认为是一个新的候选抑癌基因。本文就 WWOX 基因与恶性肿瘤的研究进展作一综述。

1 WWOX 基因的结构及特征

WWOX 基因全长约 1.1 Mb,位于 16q23.3~24.1 区域,跨越微卫星体标记 D16S515-D16S504,包含常见的脆性位点 FRA16D,所以别名为脆性位点 FRA16D 氧化还原酶。WWOX 基因由 9 个外显子组成,其外显子本身并不大,但其内含子 5 和 8 非常大,仅内含子 8 就有 779 639 bp。WWOX 开放阅读框架长约 1 245 bp,编码由 414 个氨基酸残基组成的分子量 46 000 的单链蛋白,其氨基末端的 88 个氨基酸与 WW 域蛋白家族的序列同源。WWOX 基因含有两个 N 端 WW 结构域和一个 C 端的短链氧化还原酶结构域(SDR)。在两个 WW 结构域之间还含有一个核定位信号序列,定向诱变此序列可取消 WWOX 的核转位。WW 区域是指两个糖基化的色氨酸区域,大概含有 40 个氨基酸,均包含高度保守的脯氨酸和色氨酸残基,能与特殊的富含脯氨酸的配体相结合,起着调节蛋白-蛋白之间的相互作用,其本质是传递信号转导信息。C 端氧化还原酶结构域位于羧基端,具有短链脱氢酶/还原酶结构域是 SDR 酶家族的结构特征。SDR 家

族是在功能上多样性的一组酶类,其中重要一类是羟化类固醇脱氢酶,该酶常与类固醇的新陈代谢有关,例如性激素的分泌。Aqeilan 等^[2]在研究性激素相关器官如乳腺、前列腺、睾丸后得出 WWOX 氨基酸序列与 SDR 家族的蛋白同源,WWOX 脱氢酶结构域具有 SDR 的特点,进而提示 WWOX 是一种性激素新陈代谢的酶,在睾丸、卵巢和乳腺等性器官 WWOX 的表达是正向调节,同样在性激素依赖的肿瘤如乳腺癌、前列腺癌中起着举足轻重的作用。

2 WWOX 基因的生物学作用及机制

WWOX 肿瘤抑制作用的机制可能与 p73、激活蛋白 2 γ (activator protein-2 γ , Ap-2 γ)、正性联合蛋白(yes-associated protein, YAP)等细胞凋亡相关因子及外界致癌因素有关。

2.1 WWOX 与 p73 的关系 Aqeilan 等^[3]研究发现,WWOX 通过它的第一个 WW 区域与 p73 基因的 PPPY 序列相互作用,酪氨酸激酶 Src 与磷酸化 WWOX 的 Tyr33 作用后可以增强与 p73 的结合, p73 与 p53 在结构和功能上是一致的,都是肿瘤抑制蛋白, p73 不仅能识别和结合 p53 靶向基因主要包括 p21^{Waf1/Cip1}、BAX 启动子区域的 p53 反应元件,而且能不同程度上反式激活这些靶基因的转录活性等。p73 主要存在于细胞核内, WWOX 主要存在于细胞质内, WWOX 的高表达触发 p73 从细胞核到细胞质的转移,提高 p73 基因促细胞凋亡作用,因此,肿瘤细胞 WWOX 的丢失导致细胞核内 p73 基因的促细胞凋亡作用的下降。WOX1 是 WWOX 在鼠类的直系同源基因,在 JNK1、p53 等介导的压力刺激感应下的凋亡所必需的,在 TRADD(TNF receptor1-associated death domain protein)介导的细胞死亡中 WOX1 与 p53 还具有协同作用^[4]。

2.2 WWOX 与 Ap-2 γ 的关系 Aqeilan 等^[5]报道 WWOX 通过它的第一个 WW 区域与 Ap-2 γ 的 PPPY 基因相结合,当 WWOX 表达后促发细胞核内 Ap-2 γ 重新分布,使 Ap-2 γ 移位至细胞质并与其结合,抑制 Ap-2 γ 进入核内而减弱 Ap-2 γ 的

[收稿日期] 2010-01-22

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 放疗科 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王 军(1982-),男,硕士研究生。

转录作用,从而抑制 Ap-2 γ 的癌基因活性而发挥抑制肿瘤作用。WFOX 的第一 WW 区域的第 33 位酪氨酸的变化或者在 Ap-2 γ 中的富集脯氨酸区域的改变均可以显著降低这种功能。这表明 WFOX 通过隔离作用将 Ap-2 γ 阻拦在胞质中并抑制其致癌作用。

2.3 WFOX 与 YAP 的关系 YES 相关蛋白 YAP 也含有 WW 区域。而且证明它能与 p73 相互作用并增强其转录活性。YAP 与 WFOX 竞争结合 ErbB-4,调节转录功能活性, YAP 能够与 ErbB-4 受体酪氨酸激酶相结合,调节 ErbB-4 的转录功能。YAP 充当 ErbB-4 羧基端片段(CTE)的转录辅激活因子的作用。WFOX 抑制 ErbB-4 的 CTE 的转录激活因子的作用是通过与 YAP 竞争的方式实现的,并呈现剂量依赖性。而且 WFOX 可以和 p73 共同抑制 YAP,从而影响 YAP 的转录活性。这些资料表明 WFOX 和 YAP 竞争与 ErbB-4 受体相结合,以这种方式抑制 YAP 的功能,并影响 ErbB-4 转录活性^[6]。

2.4 WFOX 与环境的关系 FRA16D 脆性位点含有若干个长散布重复序列,结构不稳定,在受到某些环境和饮食因素如紫外线、黄曲霉素、乙醇、咖啡因、乙型肝炎病毒等各种诱导剂和致癌物作用下,易造成染色体断裂、重排和重组,同时脆性位点可发生迟复制,最终导致不复制或逃避正常的复制关卡,易于形成断裂,并且在早期就可能产生影响,产生变异的 WFOX 或导致 WFOX 的减少,甚至未表达,从而影响它对细胞正常调节功能^[7]。

3 WFOX 基因的遗传学改变和失活

3.1 WFOX 基因改变和失活的遗传学机制 WFOX 基因遗传学机制有 WFOX 等位基因的纯合性缺失、杂合性缺失、半合子缺失、染色体易位及各种异常转录本的形成,很少发生点突变。Pimenta 等^[8]发现口腔鳞状上皮细胞癌(OSCC)患者中有 50%(10/20)的 WFOX 基因改变,用巢式 RT-PCR 发现 35%(7/20)的 OSCC 有 mRNA 改变,其中 2 例转录翻译时产物完全缺失,其余是 WFOX 等位基因外显子 6~8 外显子的杂合性缺失和纯合性缺失,故可能与断裂位点连锁性缺失有关。Western blot 和免疫组织化学分析显示 WFOX 表达降低,且存在新的体细胞突变(S329F),这些结果提示 WFOX 在 OSCC 中频繁突变,与口腔肿瘤的发生有关,并且可能是癌变过程中起的促进作用。半合子缺失会引起 WFOX 单倍剂量不足,并且 WFOX 基因的异常转录本常伴有编码短链氧化还原酶结构域的外显子 6~8 的丢失,由此形成的 WFOX 异形体与野生型 WFOX 有所不同,甚至可以与野生型 WFOX 竞争结合其他蛋白,从而抑制后者的正常功能。

3.2 WFOX 基因改变和失活的表观遗传学机制 基因启动子和第一外显子胞嘧啶-磷酸-鸟苷(cytosine phosphate guanosine, CpG)岛甲基化是抑癌基因失活的重要机制,其中正常组织中基因启动子区域 CpG 岛常处于非甲基化状态,而在肿瘤细胞内常处于超甲基化状态。CpG 岛的高甲基化是肿瘤中存在的普遍现象,是除突变和缺失外肿瘤中抑癌基因失活的第三种机制^[9]。

Iliopoulos 等^[10]通过甲基化特异性 PCR 检测肺鳞状细胞癌组织及其癌旁组织、侵袭性乳腺癌及其癌旁组织、膀胱癌

组织,发现 WFOX 在肿瘤中的表达减少和 DNA 甲基化有关。不同肿瘤组织和邻近的癌旁组织甲基化的不同,提示 WFOX 超甲基化分析能够作为肿瘤的 DNA 甲基化标志物。

抑癌基因启动子区域的 CpG 岛甲基化和组蛋白去乙酰化使得基因染色体结构改变,转录因子无法结合,转录被阻滞;值得注意的是这些改变可通过去甲基化因子和组蛋白去乙酰化抑制剂逆转。Qin 等^[11]发现与正常前列腺细胞 PWR-1E 对比,前列腺癌细胞株(LNCaP, DU145 和 PC-3)中 WFOX 的 mRNA 和蛋白表达显著下降,其中通过免疫组织化学染色法发现约 84%的 WFOX 表达下降,这是由于在 WFOX 启动子区的 DNA 甲基化所致。通过 DNA 甲基转移酶抑制剂 5-aza-2'-deoxycytidine 配合曲古抑菌素 A 即组蛋白去乙酰化酶抑制剂处理后 WFOX mRNA 的阳性率和蛋白表达水平显著增加,这在 DU145 细胞株中尤其明显。用高效价腺病毒载体(Ad-WFOX)转染入 DU145 细胞株中,通过内源性凋亡依赖途径,抑制细胞集落形成。通过新的甲基转移酶抑制剂 AZA 恢复内源性 WFOX 表达,导致细胞凋亡,肿瘤生长停滞。这些基础研究显示,通过基因表观遗传的修饰,恢复肿瘤抑制基因的表达来治疗肿瘤的可能性。

4 WFOX 与恶性肿瘤的相关性

4.1 WFOX 和乳腺癌 Bednarek 等^[12]用 Northern Blot 和 RT-PCR 的方法检测发现,乳腺癌细胞系中有不同水平的 WFOX 表达,与细胞系的恶性程度呈负相关。稳定表达 WFOX 可以显著降低 MD-MB-435 和 T47D 细胞系中肿瘤细胞在软琼脂的集落形成数量。将高表达的 WFOX 转染入乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 中可以显著减少裸鼠的肿瘤发生率。并且发现 WFOX 与雌激素受体状态有关。在 ER(+)的 MCF7 细胞系中(含野生型 p53 基因人乳腺癌) WFOX 的 mRNA 和蛋白产物水平较高,而在 ER(-)的人乳腺癌高转移细胞株 MDA435 和 MDA231 中几乎检测不出 WFOX 水平。Nunez 等^[13]研究发现正常的乳腺上皮组织中 WFOX 正常表达,浸润性乳腺癌中 34% 完全检测不出,另外 26% 弱阳性。同时在乳腺癌中 WFOX 的表达与 ER 状态关系密切,46% ER(-)浸润性乳腺癌中 WFOX 失表达,而相应 ER(+)的病例只占 27%。雌二醇在绝经后乳腺癌组织中的浓度要远远高于同龄正常人群的血液和组织内的实验指标,其原因是乳腺癌患者体内大部分的雌二醇是由肿瘤组织内合成的。说明 WFOX 的表达下降可能与类固醇激素的水平有关,通过类固醇和激素受体途径和其它蛋白直接或间接相互作用。因此,在绝经后妇女中,乳腺腺体组织内异常的雌激素原位合成,可能是导致 WFOX 基因异常表达、进而造成乳腺癌发生的原因之一。

4.2 WFOX 和卵巢癌 Nunez 等^[14]通过免疫印迹和免疫组织化学方法,分析了 444 例卵巢正常组织和癌组织 WFOX 表达情况。免疫印记分析结果显示,正常卵巢组织始终正常表达 WFOX,而约 37% 的卵巢癌患者则表达减低甚至无法检测。同时用免疫组织化学方法发现约 30% 的肿瘤组织内根本检测不出 WFOX。剩余的 70% 卵巢癌的组织切片发现 WFOX 弱阳性。在 70% 的卵巢黏液性囊腺癌和 42% 的透明细胞癌中可以明显检测到 WFOX 表达缺失,且 WFOX 表达明显减低与临床 IV 期患者,PR(-)及较短生存周期的病例

相关。WWOX 表达与 ER 状态没有明显相关性,表明 WWOX 表达在卵巢癌组织分型中存在差异,同时也表明 WWOX 表达减少可能和卵巢癌亚型的预后不良有关联。卵巢癌盆、腹腔的转移与整合素家族的细胞黏附分子有关,WWOX 能结合并抑制不同的转录因子,由整合素介导的信号传导调节卵巢癌细胞对腹腔间皮细胞的黏附^[15]。张洁清等^[16]利用已构建的 WWOX 转染细胞、质粒转染细胞及 PEO1 母细胞进行黏附实验,得出质粒转染细胞中整合素 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 的表达明显高于 WWOX 转染细胞,提示 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 是卵巢癌 PEO1 细胞株表达的主要整合素,WWOX 能降低卵巢癌 PEO1 细胞中整合素 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 的表达,WWOX 基因可抑制肿瘤细胞的侵袭力。

4.3 WWOX 与消化系统恶性肿瘤 含有 WW 域的 WWOX 在消化道肿瘤启动和进展阶段起重要作用,以 Tyr33 磷酸化的方式与 p53 协同诱导凋亡,是凋亡途径中的必需分子伴侣,如基因缺失或 Tyr33 磷酸化,S 期末修复的 DNA 逃逸细胞周期“检查点”,启动实体细胞突变的进程,并促进 bcl-2 和 bcl-x1 表达,抑制凋亡,促进肿瘤进展。Kuroki 等^[17]报道 36 例食管癌患者,用 PCR 法检测出 11 例呈 WWOX 相关位点全丢失,3 例呈 WWOX 相关位点部分丢失,1 例则转录本完全缺失,2 例形成伴有外显子 6~8 缺失的异常转录本,1 例发生肿瘤特异性错义突变,且在此例中 WWOX 的两个等位基因点突变和杂合性缺失均发生在外显子 8,由于 DNA 密码子 291 的第二个核苷酸胸腺嘧啶转变为胞嘧啶,导致亮氨酸转变为脯氨酸。此研究表明,WWOX 基因在食管癌中的失活主要通过遗传学机制或表观遗传学机制,其中部分病例甚至还包括了点突变和等位基因缺失。

4.4 WWOX 基因与肺癌 Fabbri 等^[18]在研究临床肺癌模型中 WWOX 的肿瘤抑制功能。将高效价腺病毒载体(Ad-WWOX)转入 WWOX 表达缺如的肺癌细胞株(A549、H460、H1299)后,发现恢复 WWOX 表达将显著地抑制这些细胞株在裸小鼠中的异种移植物的生长,检测发现肺癌细胞系 A549、H460 细胞系通过 caspase 途径诱导凋亡发生。该实验提示我们研究 WWOX 信号转导通路对于下一步基因治疗提供可能。Zhou 等^[19]研究 44 例中国患者的肿瘤组织和相应的正常组织,发现 63.6% 肺癌样本 WWOX 6~8 外显子转录本丢失,在相应的癌旁正常组织中只有 6.8% WWOX 缺失。吸烟患者组 WWOX 6~8 外显子缺失显著高于非吸烟组,男性和鳞状细胞癌患者高于女性和腺癌患者。以上研究结果表明,WWOX 外显子 6~8 域可能是吸烟致癌的一个重要分子靶点,点突变不是 WWOX 6~8 外显子突变的主要方式,在中国人非小细胞肺癌(NSCLC)中 WWOX 6~8 外显子缺失发生率高,并且提示 WWOX 6~8 外显子高频丢失可能在 NSCLC 发生发展中起重要作用。WWOX 的失表达与 NSCLC 患者年龄、临床分期无关,但 WWOX 表达与肿瘤的组织学类型和组织学分级有显著相关性,说明 WWOX 在一定程度上可以判断预后。重度吸烟患者 WWOX 表达明显低于不吸烟或少量吸烟患者,提示长期密切接触烟草可能启动 WWOX 基因改变。男性和肺癌患者 WWOX 外显子 6~8 转录本的缺失率分别显著高于女性和肺癌患者,推断这可能是由于男性较女性与烟草关系更为密切,WWOX 表达与雌激素受体表达密切相关所致。这些结果表明在 WWOX 外显子

6~8 表达的缺失能促进 NSCLC 的发展,这些外显子的缺失可以造成基因框移,因而破坏短链氧化还原酶的功能,导致线粒体内定位信号和结合信号的缺失,影响 WWOX 的功能。

4.5 WWOX 与前列腺癌 Mahajan 等^[20]发现异常活化的酪氨酸激酶常与细胞的生长,肿瘤的增殖形成有关。当研究 Ack1 相互作用蛋白时鉴定出 WWOX,活化 Cdc42 相关激酶 Ack1 是细胞内的酪氨酸激酶,它通过使正常前列腺细胞内的肿瘤抑制蛋白丧失活性,从而刺激前列腺癌的生成。活化的 Ack1 可磷酸化 WWOX 的 Tyr287,使 WWOX 因泛素化而降解。因此,酪氨酸在 Tyr33 或 Tyr287 不同部位的磷酸化,通过泛素化作用,引起 WWOX 的激活或失活。在原发性非雄激素依赖性前列腺癌组织中 Ack1 磷酸化增加,而 WWOX 明显减少,提示 Ack1 通过负向调节肿瘤抑制基因 WWOX 的表达促进前列腺组织的肿瘤生成。

5 展望

WWOX 基因是一个将脆性位点与肿瘤相联系的抑癌基因,参与信号转导、细胞周期和细胞凋亡等多个环节的调控,在多种恶性肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。但是 WWOX 的作用功能比较复杂,目前研究中仍存在问题:(1)它是否为广谱抑癌基因,其具体完整的抑癌机制仍不清晰;(2)国内外有关 WWOX 基因在动物和组织株方面的研究比较多,在临床标本中的报道相对较少;(3)对于它在肿瘤早期诊断,疑难肿瘤的诊断和肿瘤的预后判断方面尚需进一步研究。相信随着研究进一步深入,WWOX 可能成为基因治疗新的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Bednarek AK, Laffin KJ, Daniel RL, *et al.* WWOX, a novel WW domain-containing protein mapping to human chromosome 16q23.3-24.1, a region frequently affected in breast cancer [J]. *Cancer Res* 2000, 60(8): 2140-2145.
- [2] Aqeilan RI, Trapasso F, Hussain S, *et al.* Targeted deletion of WWOX reveals a tumor suppressor function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104(10): 3949-3954.
- [3] Aqeilan RI, Pekarsky Y, Herrero JJ, *et al.* Functional association between WWOX tumor suppressor protein and p73, a p53 homolog [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101(13): 4401-4406.
- [4] Chang NS, Pratt N, Heath J, *et al.* Hyaluronidase induction of a WW domain-containing oxidoreductase that enhances tumor necrosis factor cytotoxicity [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(5): 3361-3370.
- [5] Aqeilan RI, Palamarchuk A, Weigel RJ, *et al.* Physical and functional interactions between the WWOX tumor suppressor protein and the AP-2gamma transcription factor [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22): 8256-8261.
- [6] Aqeilan RI, Donati V, Palamarchuk A, *et al.* WW domain-containing proteins, WWOX and YAP, compete for interaction with ErbB-4 and modulate its transcriptional function [J]. *Cancer Res* 2005, 65(15): 6764-6772.
- [7] Thavathiru E, Ludes-Meyers JH, MacLeod MC, *et al.* Expression of common chromosomal fragile site genes, WWOX/FRA16D and FHIT/FRA3B is downregulated by exposure to environmental carcinogens, UV, and BPDE but not by IR [J]. *Mol Carcinog*, 2005, 44(3): 174-182.
- [8] Pimenta FJ, Gomes DA, Perdigao PF, *et al.* Characterization of the

- tumor suppressor gene WWOX in primary human oral squamous cell carcinomas[J]. *Int J Cancer* 2006 ,118(5) : 1154 - 1158.
- [9] Jin H ,Wang X ,Ying J , *et al.* Epigenetic identification of ADAMTS18 as a novel 16q23. 1 tumor suppressor frequently silenced in esophageal , nasopharyngeal and multiple other carcinomas[J]. *Oncogene* 2007 26(53) : 7490 - 7498.
- [10] Iliopoulos D ,Guler G ,Han SY *et al.* Fragile genes as biomarkers: epigenetic control of WWOX and FHIT in lung breast and bladder cancer[J]. *Oncogene* 2005 24(9) : 1625 - 1633.
- [11] Qin HR ,Iliopoulos D ,Semba S *et al.* A role for the WWOX gene in prostate cancer[J]. *Cancer Res* 2006 66(13) : 6477 - 6481.
- [12] Bednarek AK ,Keck-Waggoner CL ,Daniel RL *et al.* WWOX ,the FRA16D gene ,behaves as a suppressor of tumor growth [J]. *Cancer Res* 2001 61(22) : 8068 - 8073.
- [13] Nunez MI ,Ludes-Meyers J ,Abba MC , *et al.* Frequent loss of WWOX expression in breast cancer: correlation with estrogen receptor status[J]. *Breast Cancer Res Treat* 2005 89(2) : 99 - 105.
- [14] Nunez MI ,Rosen DG ,Ludes-Meyers JH , *et al.* WWOX protein expression varies among ovarian carcinoma histotypes and correlates with less favorable outcome[J]. *BMC Cancer* 2005 10(5) : 837 - 843.
- [15] Gaudio E ,Palamarchuk A ,Palumbo T , *et al.* Physical association with WWOX suppresses c-Jun transcriptional activity[J]. *Cancer Res* 2006 66(24) : 11585 - 11589.
- [16] 张洁清 ,李力 ,宋红林 ,等. WWOX 基因对卵巢癌 PEO1 细胞黏附能力的影响[J]. *中华肿瘤杂志* 2009 6(31) : 414 - 417.
- [17] Kuroki T ,Trapasso F ,Shiraishi T *et al.* Genetic alterations of the tumor suppressor gene WWOX in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res* 2002 62(8) : 2258 - 2260.
- [18] Fabbri M ,Iliopoulos D ,Trapasso F *et al.* WWOX gene restoration prevents lung cancer growth in vitro and in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 102(43) : 15611 - 15616.
- [19] Zhou Y ,Xu Y ,Zhang Z. Deletion and mutation of WWOX exons 6-8 in human non-small cell lung cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2005 25(2) : 162 - 165.
- [20] Mahajan NP ,Whang YE ,Mohler JL , *et al.* Activated tyrosinekinase Ack1 promotes prostate tumorigenesis: role of Ack1 in polyubiquitination of tumor suppressor WWOX [J]. *Cancer Res* 2005 65(22) : 10514 - 10523.

(本文编辑 马启)

[文章编号] 1000-2200(2011) 03-0326-04

· 综 述 ·

T1G3 膀胱尿路上皮癌诊治进展

薛 胜 综述 李庆文 审校

[关键词] 膀胱肿瘤; 膀胱尿路上皮癌; 诊断; 治疗; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737. 14 [文献标识码] A

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤,其中尿路上皮癌占90%以上。根据目前普遍采用的国际抗癌协会1998年的TNM分期,T1期膀胱癌是指肿瘤侵犯深度不超过膀胱黏膜下固有层的膀胱肿瘤。膀胱癌的分级则依据1973年Mostofi等提出的G1~G3系统,G3表示肿瘤细胞异形性大,分化差,恶性程度高。T1G3膀胱癌虽被称为表浅性膀胱肿瘤,但T1G3膀胱癌进展和病死的危险10倍于其他Ta~T1期肿瘤^[1]。其较为特异的生物学行为和恶性潜能使其成为国内外众多学者研究的热点。本文就T1G3膀胱癌最新诊治情况作一综述。

1 T1G3膀胱癌的诊治

1.1 膀胱镜检查 目前膀胱镜检查仍然是诊断膀胱癌最可靠的方法。T1G3膀胱癌的诊断依赖于膀胱镜检查和病变组织的病理评估。准确的膀胱镜检查非常重要。检查时应注意:膀胱缓慢充盈,以避免膀胱快速过度充盈而遗漏原位癌;膀胱黏膜局限或弥散性充血灶应疑为Tis,需取活检。近年发展起来的5-氨基乙酞丙酸和己氨乙酸丙酸(HAL)的光动

力学膀胱镜检查,可提高膀胱肿瘤完全切除率和原位癌的诊断率。Schmidbauer等^[2]报道HAL荧光膀胱镜总体阳性检出率为97%,而普通膀胱镜为78%。

1.2 分期、分级诊断 目前,膀胱癌的分期被认为是影响患者预后的最重要因素。如何准确的分期分级将对T1G3膀胱癌治疗决策产生决定性的影响。Van Der Meijden等^[3]在一项多中心研究中发现,有50%的初诊T1G3膀胱癌病例最终会改变诊断,10%将累及肌层;在低于T2期而行膀胱全切术的病例中有34%~62%分期过低。提高膀胱癌诊断准确率的方法包括:(1)活检或切除的病理标本必须包含膀胱肌层以获得准确的病理分期。(2)术前尿细胞学阳性或活检病理诊断为高分级高分期肿瘤,应行膀胱黏膜及前列腺尿道黏膜的随机活检,以排除是否存在多发癌灶、原位癌。(3)在经尿道膀胱肿瘤切除(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)过程中尽量避免对被检标本的烧灼,以减少人为因素对病理检查结果的干扰。(4)怀疑T1G3膀胱癌,推荐行静脉尿路造影术检查。(5)推荐二次电切手术。相当一部分患者二次TURBT术后的病理分期高于初次手术的病理分期。(6)不同病理医生对标本可能有不同的分级、分期意见,应重视病理切片复检,以提高诊断的准确性。

1.3 分子分期诊断 T1G3膀胱癌生物学行为具有明显的

[收稿日期] 2010-06-26

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 薛 胜(1983-)男,硕士研究生。