

·临床研究·

术前血清 5'-核苷酸酶水平在尿路上皮癌恶性程度和定位中的诊断价值

李从鹏¹, 黄彩娜², 阎磊³, 黄永胜^{3*}

(1. 鄄城县第二人民医院 外科, 山东 菏泽 274000; 2. 山东省青岛市市立医院 急诊科, 山东 青岛 266000; 3. 山东大学齐鲁医院 泌尿外科, 济南 250012)

摘要: **目的** 探讨术前血清 5'-核苷酸酶 (5'-NT) 水平在尿路上皮癌 (urothelium carcinoma, UC) 恶性程度及定位中的诊断价值。**方法** 对2017年1月至2022年1月在山东大学齐鲁医院住院的397例经病理证实为UC的患者的临床数据进行回顾性研究。收集了患者术前血清 5'-NT 水平与其他的临床病理特征并进行相关性分析。接受者操作特征 (receiveroperating characteristic, ROC) 曲线被用来确定约登指数的最佳诊断临界值, 而后通过单因素和多因素 logistic 回归模型来进一步确定 5'-NT 最佳临界值在预测 UC 恶性程度及定位中的独立相关性。**结果** 血清 5'-NT 水平在 UC 患者的肿瘤复发、侵袭性和病理分级不同组间均无统计学差异。5'-NT 水平在上尿路 UC 的定位中存在统计学差异。单因素与多因素 logistic 回归模型证实 5'-NT (<4.5U/L) 是上尿路尿路上皮癌中肾盂 UC 定位的独立预测因素 (输尿管 vs. 肾盂: HR=3.121, P=0.023; 膀胱 vs. 肾盂: HR=3.233, P=0.008)。**结论** 术前血清 5'-NT 水平不能作为 UC 恶性程度的可靠预测因子, 但是可以作为上尿路 UC 定位的独立生物标志物。当 5'-NT<4.5U/L 的 UC 时, 应高度怀疑肾盂恶性肿瘤。

关键词: 尿路上皮癌; 5'-核苷酸酶; 定位

中图分类号: R737.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-7410(2022)03-030-04

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.03.07

Value of preoperative serum 5'- nucleotidase level in the malignant degree and location of urothelial carcinoma

Li Congpeng¹, Huang Caina², Yan Lei³, Huang Yongsheng³

1.Department of Surgery, the Second People's Hospital of Juancheng, Heze 274000, China;

2.Department of Emergency, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China;

3.Department of Urology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Huang Yongsheng, E-mail: H_YongSheng0128@126.com

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of preoperative serum 5'- nucleotidase (5'-NT) level in the malignant degree and location of urothelial carcinoma (UC) . **Methods** A retrospective study was conducted on the clinical data of 397 patients with UC confirmed by pathology in Qilu Hospital of Shandong University from January 2017 to January 2022. The preoperative serum 5'-NT level and other clinicopathological features of patients were collected and their correlations were analyzed. The optimal diagnostic threshold of the Yodon index was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve, and the independent correlation of the optimal threshold of 5'- NT in predicting the malignant degree and location of UC was further determined by single factor and multifactor logistic regression models. **Results** There was no statistical significance between serum 5'-NT level and the degree of malignancy tumor recurrence, invasion, and pathological grading of UC. However, the localization of 5'-NT level in upper urinary tract UC was statistically significant. Univariate and multivariate logistic regression models confirmed that 5'-NT (<4.5 U/L) was an independent risk factor for renal pelvis UC (ureter

基金项目: 山东省重点研发计划 (2019GSF108255)

※通信作者: 黄永胜, E-mail: H-YongSheng0128@126.com

vs. pelvis: $HR=3.121$, $P=0.023$; bladder vs. pelvis: $HR=3.233$, $P=0.008$) . **Conclusion** Preoperative serum 5'-NT level may not be used as a reliable predictor of the malignancy of UC, but it may be used as an independent biomarker for the location of UC in the upper urinary tract. When UC with 5'-NT level <4.5 U/L is found, malignant tumors of the renal pelvis should be highly suspected.

Keywords: Urothelial carcinoma; 5'-nucleotidase; Location

尿路上皮癌(urothelium carcinoma, UC)在癌症总死亡率中排在第13位,在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中仅次于前列腺癌^[1]。90%~95%的UC是膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BUC);5%~10%是上尿路尿路上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma, UTUC)^[2]。三分之二的UTUC在诊断时已具有肿瘤侵袭性,而BUC的侵袭性为15%~25%^[3]。目前UC的诊断存在不确定性:CT成像有对人体的辐射危害^[4];膀胱镜和输尿管镜活检有侵入性损伤和肿瘤种植的风险;尿细胞学检测等病理学检查的敏感性较低^[5]。BUC与UTUC的临床表现相似,但是治疗方式完全不同。UTUC的首选治疗方法为根治性肾输尿管全长切除术;经尿道膀胱肿瘤电切治疗作为早期BUC的首选手术方式,存在术后复发率较高的问题;膀胱根治性切除及尿流改道作为肌层浸润性BUC的治疗手段,存在术后患者的生存质量下降的问题^[6-7],且需要围术期的化疗手段提高预后^[8]。因此寻找新的UC肿瘤标记物来判断UC的恶性程度及定位对治疗方案的制定显得尤为重要。

5'-核苷酸酶(5'-NT)是一种具有水解作用的固有膜糖蛋白,广泛存在于各种组织的细胞膜中。其水解产物腺苷是参与多种恶性肿瘤发生发展的重要中间产物,腺苷信号通路在癌症进展、侵袭、迁移和黏附中起重要作用^[9]。研究表明,5'-NT是肝癌、女性乳腺癌、肝胆和骨相关等疾病鉴别诊断的有效标志物^[10],同时也是胰腺癌、非侵袭性膀胱癌、三阴性乳腺癌和胶质母细胞瘤的有效标记物^[11-13]。本研究回顾性分析了在山东大学齐鲁医院住院期间被诊断为UC的患者,以研究和评估血清5'-NT水平在UC的定位与恶性程度中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 对2017年1月至2022年1月在山东大学齐鲁医院泌尿外科就诊的397例UC患者进行了回顾性研究。其中包括肾盂恶性肿瘤70例,输尿管恶性肿瘤74例,膀胱恶性肿瘤253例。所有患者的诊断均经过活检或术后的病理证实。本研究患者的纳入标准如下:①经活检或术后病理证实为UC(包

括肾盂、输尿管和膀胱恶性肿瘤)的患者;②所有患者未接受术前系统治疗或放疗;③住院期间患者的临床参数和病理诊断等基本信息均完整。排除标准如下:①既往其他部位的恶性肿瘤病史和肝炎相关疾病病史;②缺乏临床参数信息;③非UC病理诊断;④过去2周内服用抗凝或促凝药物的历史。

1.2 数据收集与处理 患者的临床参数包括:诊断时年龄、性别、有无肉眼血尿、吸烟史、术前5'-NT水平、肿瘤的恶性程度(包括UC的病理分级、浸润性和复发史)、UC的发病位置(包括肾盂、输尿管和膀胱)。肿瘤分级是根据1998 WHO/ISUP分类而规定。本研究为回顾性研究,所收集的临床资料在分析之前已经确定,故免除伦理学审批。

1.3 统计学处理 采用IBM SPSS Statistics 26统计软件对数据进行分析。定量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示。Kolmogorov-Smirnov检验用来评估5'-NT水平是否符合正态分布,对正态分布数据进行 t 检验,对非正态分布数据使用Mann-Whitney U检验和Kruskal Wallis H检验来进行非参数检验。U检验用于两组之间的比较,H检验用于多组之间的比较。通过接受者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定5'-NT在进行定位诊断及恶性程度诊断中的最佳阈值,而后构建单变量和多变量回归模型进一步评估5'-NT的临床价值。对于双尾试验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的临床特征 397例患者中,男312例(78.59%)、女85例(21.41%);年龄22~92岁,诊断时的中位年龄为67岁。其中,253例BUC患者(63.73%)和144例UTUC患者(36.27%)术前血清5'-NT水平分别为 (3.82 ± 0.23) 和 (3.81 ± 1.15) U/L。使用非参数检验,本研究组发现患者的术前血清5'-NT水平在BUC和UTUC组、肿瘤病理分级组、浸润组和复发组之间不具有统计学差异。见表1。

2.2 5'-NT在UC定位中的预测价值 通过ROC曲线分析术前血清5'-NT对UC定位的诊断价值。约

登指数的最佳诊断临界值为： >2.5 U/L（膀胱 vs. 输尿管）， >4.5 U/L（输尿管 vs. 肾盂，膀胱 vs. 肾盂）。

通过构建单变量和多变量 Logistic 回归模型来进一步探讨 5'-NT 对 UC 定位的预测能力。见表 2。单变量分析显示，术前血清 5'-NT 水平在肿瘤定位中具有临床意义，尤其是当 5'-NT 低于 4.5 U/L 时，应高度怀疑肾盂肿瘤。多因素 Logistic 回归分析结果显示，5'-NT (<4.5 U/L) 是肾盂肿瘤的独立危险因素。

3 讨论

UTUC 和 BUC 有许多相似的临床和病理特征。膀胱的尿路上皮原位癌中有约 50% 的患者进展为肌层浸润性疾病，并且治疗后高达 90% 的患者出现复发^[3]。在本研究中，BUC 患者的复发率高于 UTUC 患者（BUC：17.39%；UTUC：1.39%）。与 BUC 相比，UTUC 患者的临床表现相对不明显，因此患者通常初诊分期偏晚。60% 的 UTUC 在诊断时已浸润到肌层，而 BUC 仅为 15%~25%。此外，UTUC 术后复发率和转移率较高^[14]，因此 UTUC 具有侵袭性高、预后差的特点。

5'-NT 是一种锚定的细胞表面蛋白，以水溶性、细胞质和膜结合形式存在于人体中，并持续释

表 1 术前 5'-NT 水平与临床病理参数的相关性

变量	BUC 组			UTUC 组		
	例	5'-NT (U/L)	P 值	例	5'-NT (U/L)	P 值
病例数	253	3.82±1.23	0.86	144	3.81±1.15	0.86
年龄						
≤67 岁	133	3.96±1.18	0.03	46	3.87±1.27	0.49
>67 岁	120	3.63±1.09		98	3.76±1.18	
性别						
男	214	3.79±1.11	0.65	77	3.80±1.16	0.80
女	39	3.87±1.36		67	3.87±1.38	
无痛肉眼血尿						
有	179	3.79±1.14	0.78	109	3.65±1.06	0.01
无	74	3.85±1.19		35	4.34±1.55	
吸烟史						
有	105	3.83±1.08	0.74	62	3.73±1.04	0.82
无	148	3.79±1.20		82	3.89±1.35	
肿瘤分级						
高级别	191	3.76±1.12	0.38	127	3.83±1.25	0.95
低级别	62	3.95±1.25		17	3.76±1.03	
肿瘤浸润性						
浸润性	163	3.80±1.12	0.74	127	3.84±1.26	0.83
非浸润性	90	3.82±1.21		17	3.65±0.93	
复发						
是	44	3.89±1.35	0.94	2	4.00±0	0.54
否	209	3.79±1.11		142	3.82±1.24	

表 2 UC 定位的单因素与多因素分析

变量	输尿管 vs. 肾盂		膀胱 vs. 肾盂		膀胱 vs. 输尿管		UTUC vs. BUC		
	5'-NT 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
单因素	>4.5 vs. ≤4.5	3.11(1.22~7.95)	0.02	2.74(1.19~6.30)	0.02			1.38(0.825~2.31)	0.22
	>2.5 vs. ≤2.5					1.15(0.47~2.83)	0.75		
多因素	>4.5 vs. ≤4.5	3.12(1.17~8.33)	0.02	3.23(1.36~7.72)	0.01			1.59(0.91~2.75)	0.10
	>2.5 vs. ≤2.5					1.33(0.52~3.44)	0.55		

放到血液中循环。5'-NT 的降解产物腺苷会对抗肿瘤免疫从而产生免疫逃逸机制^[15]。靶向 5'-NT 可抑制肿瘤生长和转移^[12,16]，这已被认为是癌症免疫治疗的潜在机会^[17]。因此 5'-NT 具有重要的研究意义。

本文回顾性研究了 397 例 UC 患者术前 5'-NT 水平及相关病理特征，对 5'-NT 在 UC 的恶性程度与原发肿瘤定位中的诊断价值进行了分析。UC 的恶性程度以肿瘤的分级、浸润性及复发为判定标准，UC 的原发肿瘤定位分为肾盂、输尿管与膀胱三处。通过非参数检验，发现肿瘤恶性程度与血清 5'-NT 水平无相关性。但有趣的是，笔者注意到膀胱和输尿管肿瘤患者的 5'-NT 水平高于肾盂肿瘤患者。为了

进一步判断 5'-NT 在肿瘤定位中的诊断价值，通过 ROC 曲线获得了 5'-NT 的最佳阈值并进行 Logistic 回归分析。结果表明当 5'-NT <4.5 U/L 时是肾盂肿瘤定位的独立预测因子。

本研究存在一定的局限性：统计数据 and 病理结果均来自单中心、部分患者随访时间较短等。因此，仍需要进一步的深入研究。但是本研究初步发现了 5'-NT 在 UC 患者的定位中的实际临床意义：当发现 5'-NT <4.5 U/L 的 UC 时，应高度怀疑肾盂恶性肿瘤。这在临床工作中关于 UC 原发病灶的确定具有积极意义。

参考文献:

- [1] Mcguire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015 [J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(2): 418–419.
- [2] Froemming A, Potretzke T, Takahashi N, et al. Upper tract urothelial cancer [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 98: 50–60.
- [3] Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration [J]. *Cancer*, 2009, 115(6):1224–1233.
- [4] Roberts JL, Ghali F, Aganovic L, et al. Diagnosis, management, and follow-up of upper tract urothelial carcinoma: an interdisciplinary collaboration between urology and radiology [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(12): 3893–3905.
- [5] Guo RQ, Hong P, Xiong GY, et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis [J]. *BJU Int*, 2018, 121(2): 184–193.
- [6] 梅延辉, 牛文杰, 李刚, 等. 经尿道电切治疗肌层浸润性膀胱癌患者的临床效果[J]. *慢性病学杂志*, 2018, 19(10): 1361–1363.
- [7] 张国清. 膀胱肿瘤电切术前灌注化疗药物对膀胱癌患者术后肿瘤复发的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2018, 19(3): 287–288.
- [8] 管德佳. 新辅助化疗在浸润性膀胱癌手术患者治疗中的应用[J]. *慢性病学杂志*, 2016, 17(3): 318–320.
- [9] Cappellari AR, Pillat MM, Souza HD, et al. Ecto-5'-Nucleotidase Overexpression Reduces Tumor Growth in a Xenograph Medulloblastoma Model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140996.
- [10] Dao TL, Ip C, Patel J. Serum sialyltransferase and 5'-nucleotidase as reliable biomarkers in women with breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1980, 65(3): 529–534.
- [11] Chen Q, Pu N, Yin H, et al. CD73 acts as a prognostic biomarker and promotes progression and immune escape in pancreatic cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8674–8686.
- [12] Samanta D, Park Y, Ni X, et al. Chemotherapy induces enrichment of CD47(+)/CD73(+)/PDL1(+) immune evasive triple-negative breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (6): E1239–E1248.
- [13] Goswami S, Walle T, Cornish AE, et al. Immune profiling of human tumors identifies CD73 as a combinatorial target in glioblastoma [J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 39–46.
- [14] Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, et al. Metastatic behavior of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: association with primary tumor location [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3): 1038–1045.
- [15] De Leve S, Wirsdörfer F, Jendrossek V. Targeting the Immunomodulatory CD73/Adenosine System to Improve the Therapeutic Gain of Radiotherapy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 698.
- [16] Gaudreau PO, Allard B, Turcotte M, et al. CD73-adenosine reduces immune responses and survival in ovarian cancer patients [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1127496.
- [17] Ghalamfarsa G, Kazemi MH, Raofi Mohseni S, et al. CD73 as a potential opportunity for cancer immunotherapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(2): 127–142.