

肾癌预后分子生物标记物研究进展

高 锐 张 诚[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 肾癌发病率约占全身恶性肿瘤的 3%。肾癌组织学行为多变,预后有不稳定性。外科手术可以治疗局限性肾癌,但有将近 20% 的局限性肾癌患者原发肿瘤切除后出现转移,而且肾癌对化疗及放疗均不敏感。基于此临床上开展了许多辅助试验的研究,并建立了许多模型来研究肾癌术后的预后,而模型的精准度一般都需要依据肾癌的生物标记物监测。有很多分子生物标记物已经证实和肾癌预后相关,如 VHL、P53、Ki-67 等,本文综述了肾癌预后的分子生物标记物的最新进展。

关键词 肾癌 分子生物标记物 预后

中图分类号 R737.11 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)14-2781-04

Research Progress of Prognostic Molecular Biomarkers in Renal Cell Carcinoma

GAO Rui, ZHANG Cheng[△]

(Department of urology, the 1st clinical hospital of Harbin medical university, Harbin 150001, China)

ABSTRACT : Renal cell carcinoma (RCC) represents 3% of adult malignancies. A hallmark of renal cell carcinoma is its variable prognosis. Surgical resection of primary renal cell carcinoma can be curative when the disease is localized. However, approximately 20% of patients with early stages of localized renal cell carcinomas subsequently develop metastasis after the primary tumor is removed, furthermore, the therapeutic options are limited due to a lack of sensitivity to chemotherapy and radiotherapy. As such, several adjuvant trials have been designed to treat patients at particularly high risk for post surgical RCC progression. Several different prognostic models designed to identify patients at high risk of disease progression are available. Although these available predictive models provide a reasonable assessment of patients' risks of disease progression, the accuracy of these models may further be improved via the incorporation of molecular prognostic biomarkers. In recent years, several promising biomarkers, such as VHL, P53, Ki-67 and so on, have been identified by large retrospective studies. The authors review the current prognostic molecular biomarkers for predicting disease progression for RCC.

Key words: Renal cell carcinoma; Prognosis; Molecular biomarkers

Chinese Library Classification(CLC): R737.11 **Document code**: A

Article ID: 1673-6273(2012)14-2781-04

肾癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率约占全身恶性肿瘤的 3%,全球每年有二十万例新发病例及超过十万例死亡病例^[1]。当肾癌患者表现出临床症状时往往表明肾癌已进入晚期,大约 40% 病人在诊断时病程已到晚期或出现转移症状,外科手术可以治疗局限性肾癌,但有将近 20% 的局限性肾癌患者原发肿瘤切除后出现转移,而且肾癌对化疗及放疗均不敏感,并且一旦出现淋巴结转移,即使行根治性淋巴结清扫术,患者生存期也极少超过 5 年^[2],若出现肝、肺转移或邻近脏器浸润则预后更差,基于此临床上开展了许多辅助药物的研究,并建立了许多模型来研究肾癌术后的预后,而模型的精准度一般都需要依据肾癌的生物标记物监测,因此寻找敏感的肾癌标记物用以早期发现肿瘤,并能判断患者预后,早期发现复发,指导个体化治疗具有重要的临床意义。

1 肾癌发生与进展的相关分子标记物

VHL (von Hippel Lindau, VHL) 基因定位于染色体 3p25-26 区,全长约 15 kb,包含有 3 个外显子、2 个内含子,编码长 4.7 kb 的 mRNA。VHL 基因失活是透明细胞癌发生的主要分子机制,在肾癌中普遍存在 3 号染色体短臂的 LOH 高发现象,发生率高达 98%^[3]。肾癌不同亚型之间 VHL 基因突变差异很大,其中以透明细胞癌最为多见,乳头状癌极少。Foster^[4]对 99 例原发性肾癌进行基因检测,发现 65 例有 3P 的 LOH,这其中 30 例 (46%) 存在 VHL 基因突变。Kondo^[5]报道 VHL 基因突变在肾癌早期和进展期中均可检测到,发生率没有显著差异。Hamano^[6]采用甲基化特异性 PCR 的方法首次对肾癌的 VHL 基因和 3pLOH 双基因失活分析,发现肾癌中 42.4% 存在 VHL 突变,73.5% 存在 VHL 的 LOH,44.1% 同时存在以上 2 种改变。Neal^[7]等采用基因芯片技术及免疫印迹法对 31 例肾癌患者的细胞系分析,发现 VHL 蛋白 (vhl product, pVHL) 相关的 microRNAs 在所有细胞中均高表达,和与肾癌预后相关的缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 及碳酸酐酶 (carbonic anhydrase IX, CAIX) 表达成正相关。上述说明, VHL 基因失活是导致

作者简介 高锐 (1984),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:肾癌预后,电话 15104633865, E-mail: gaorui101@163.com

△通讯作者 张诚, E-mail: doctorcheng77@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-01-28 接受日期 2012-02-24)

肾癌发生的重要原因。对 VHL 基因的检测,可以筛选出遗传性肾癌家族中的高危个体,并对肾癌的诊断及预后有重要意义。

碳酸酐酶 IX (the carbonic anhydrase IX, CAIX) 是 CA 家族中的一员,其表达与缺氧有关,定位于细胞膜上,在缺氧条件下调节细胞增殖与细胞内外 PH 值,参与肿瘤的发生和发展。Bismar^[8]等对 53 例行肾癌根治术的标本行 RT-PCR 方法测定 CAIX 的 mRNA 的表达,其中 33 例透明细胞癌全部表达,20 例其他类型肾癌及正常组织均未表达。Bui 等^[9]对 321 例病理分型为透明细胞癌的患者行免疫组化研究,CAIX 高表达率为 94%,细胞染色小于 85%提示预后不良。Patard 等^[10]运用 PCR 和免疫组化方法研究 100 例行肾癌根治术的标本,结果显示,VHL 基因突变的为 58%,CAIX 高表达率为 78% (总表达率 >85%),结合 TNM 分期及预后分析,发生 VHL 基因突变并 CAIX 高表达的患者预后最,两者只表现其一的患者预后居中;两者均不的患者预后最差。对行靶向治疗的患者选择有重要意义。

钙黏蛋白 (cadherin, CAD) 是一种同亲型结合、Ca 依赖的细胞黏着糖蛋白。钙黏蛋白介导细胞间黏连紧密而稳定,从而保持组织完整性,但在组织重塑中,黏连部位可能为适应形态改变而改变。同样在癌变过程中,细胞与细胞黏附可能导致更具攻击性的表型改变。Shimazui 等^[11]对自愿终止妊娠的胎儿肾脏,43 例肾癌标本及手术切除的正常肾组织行免疫组化研究,结果显示钙黏蛋白 -6 (cadherin-6, CAD6) 由近曲小管表达, E-钙黏蛋白 (E-cadherin, ECD) 由远曲小管和集合管表达。在肾癌组织中 CAD6 表达 79%, ECD 表达 23.2%, 生存曲线分析高 CAD6 表达预后较差,对不同类型的钙黏蛋白分析可以估计肿瘤的恶性潜力。Shimazui 等^[12]还采用了巢式 RT-PCR 技术分析了 121 例标本外周血 (34 例健康志愿者和 87 例肾癌患者), 结果显示,绝大多数健康者 (32/24 CAD6 不表达,全部的 SKRC-33 肾癌患者均表达。转移性肾癌患者中 CAD6 的表达率为 70.4% (19/27), 局限性肾癌患者中为 45.0%。提示检测外周血中 CAD6 可以成为肾癌预后转移的重要指标。Ronkainen^[13]采用免疫组化方法研究 152 例肾癌标本, ECD 膜染色 14 例 (9%) 和 59 核染色 (40%), E-cadherin 的膜染色与组织学亚型相关 ($P < 0.001$), 核染色与组织亚型无关, 多变量分析结果显示, ECD 核染色与膜染色均不能做为单独的肾癌预后指标。但也有文献报道 ECD 核染色是一个很好的肾癌预后指标^[14], 而且有文献报道肾透明细胞癌中 ECD 表达下调^[15]。ECD 作为肾癌预后指标的重要性的研究差异,可能是由研究人群及随访时间不同而产生,对此还要进一步研究。

同源丢失性磷酸酶 - 张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN) 为一新发现的抑癌基因, 位于 10q23.3, 转录产物为 515kb mRNA, 在细胞内信号传导路径调控中起关键作用。通过对此通路的调控,可抑制细胞周期的进展,介导细胞凋亡。肾癌也存在 PTEN 的表达缺失和突变。Guo 等^[16]采用免疫组化对 40 例肾癌组织及 18 例癌旁组织和 5 例正常肾组织研究,结果表明,在所有 5 例正常肾组织和 18 例癌旁组织中 PTEN 均高表达, 40 例肾细胞癌中,分别为阴性 12.5%, 弱阳性 17.5%, 强阳性 70%。淋巴结转移患者中 PTEN 蛋白阴性或弱阳性的比例分别为 80% 和 51.74%,

PTEN 蛋白强阳性为 10.71%, 与肾癌 PTEN 蛋白阴性或弱阳性者相比,差异显著 ($P < 0.01$),提示 PTEN 表达与肾癌发生与预后相关。Brenda 等^[17]采用免疫印迹法和实时 RT-PCR 对肾癌病人的细胞系进行研究,结果表明,PTEN 通过抑制核转录因子 YY-1 (Ying-yang1, YY-1) 来调控 HIF-2 α 的活性,显著提高早期 VHL 基因失活病人中 HIF-2 α 的表达,为早期肾癌病人的治疗及预后提供了一条新的途径。

纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 主要与组织型纤溶酶原和尿激酶型纤溶酶原激活物结合,作用为抑制纤溶活性。纤溶酶原激活物家族与肾癌的进展与预后相关,可能成为基因治疗的一个靶点^[18]。Choi 等^[19]对 69 例肾透明细胞癌标本行免疫组化研究, PAI-1 高表达为 25/69 (36.2%), PAI-1 表达显著相关于, 诊断时年龄 ($P = 0.027$), 高核分级 ($P < 0.001$), 远处转移 ($P = 0.009$), 高分化 ($P = 0.030$), Kaplan-Meier 曲线分析 PAI-1 表达与无瘤生存率呈正相关 ($P = 0.015$), 提示 PAI-1 与预后相关。Zubac 等^[20]运用免疫组化对 (162/172) 例标本研究, 单变量分析显示 PAI-1 表达与肾癌特异性存活率显著相关 ($P < 0.001$), 多变量分析显示 PAI-1 表达为一种独立的相关于肾癌特异性存活率的预后因子 ($P = 0.020$)。

2 肾癌细胞增殖和周期调控相关分子标记物

P53 基因是因编码一种分子质量为 53 kDa 的蛋白质而得名,是一种抗癌基因。P53 基因突变型是现阶段研究与人类肿瘤相关性最高的基因,野生型 P53 基因为抑癌基因。突变型 P53 可灭活野生型 P53 功能,导致细胞转化和过度增殖,使其对细胞生长的负性调节作用完全丧失,导致细胞生长信号调控紊乱与肿瘤生成,是肿瘤发生发展与预后评价重要的分子标记物。Moch 等^[21]及 Shiina 等^[22]在淋巴结转移及其它脏器转移的患者中发现 P53 阳性的比例明显增多,提示 P53 基因突变可促使肾癌向外转移与侵袭。Kim 等^[23]报告,在那些有或无 P53 阳性表达的病例中,10 年的生存率分别是 48% 和 78%,提示 P53 是一项反映局限性肾癌预后生存率的独立指标。Phuoc 等^[24]运用免疫组化的方法研究 119 例肾癌标本,单变量分析显示 P53 为 ($P = 0.0029$), 多变量 Cox 回归分析显示 P53 与肿瘤核分级 (1-2 级) 及肿瘤转移显著相关 ($P = 0.0043$ 和 $P = 0.0207$)。提示 P53 是一种肾癌很好的预后指标。

P27 基因是与周期素依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 或 CDK-cyclin 复合物结合而调节细胞周期的抑癌基因。在许多原发肿瘤中, P27 蛋白表达水平与肿瘤侵袭的强弱及预后有明显关系。Pertia 等^[25]运用免疫组化研究 24 例正常肾脏组织和 46 例肾癌组织, P27 蛋白在正常肾组织中表达显著高于肾癌组织 ($P = 0.0045$), 嗜酸细胞腺瘤较其它肾癌分型显著表达 ($P = 0.04$), P27 缺失与患者死亡呈正相关 ($P = 0.005$)。P27 基因的表达与肾癌的发生和发展及分化程度密切相关; P27 低表达是肾癌进展的危险因素。Sgambato 等^[26]报告,死亡及复发的肾癌标本中 P27 蛋白表达率明显降低。Kaplan-Meier 曲线分析显示, P27 高表达与低表达在无病存活率 ($P = 0.011$) 及总存活率 ($P = 0.002$) 上存在显著差异。多变量分析显示, P27 核低表达合并肌营养不良蛋白聚糖表达缺失是一个有意义的独立的预后指标,对高危病人的筛选有指导意义。

Ki-67 抗原是存在于增殖细胞核的一种非组蛋白性核蛋白,与细胞增殖密切相关,可反映细胞增殖程度和所处周期。诸多研究证实肾癌组织叫癌旁组织及正常组织中 Ki-67 有较高的表达率可用 Ki-67 指数反映。Ki-67 指数是肿瘤细胞中 Ki-67 阳性细胞所占比例,可较准确反映细胞增殖及肾癌生物学行为。Jochum 等^[27]对 58 例肾癌组织应用 MBI 标记 Ki-67 抗原,发现 Ki-67 指数范围为 0.6 % - 30.4 %,用平均数 9.9% 作分界, Ki-67 指数小于 9.9 % 的 33 例患者无死亡,大于 9.9% 的 25 例有 16 例死亡。Sakai 等^[28]对 153 例肾癌切除术后标本行免疫组化研究,结果表明, Ki-67 表达,病理分期,微血管侵袭是三个独立的相关于肿瘤复发的预后因素,上述危险因素都不具备时有 4/56(7%) 肿瘤复发,具备一项危险因素时有 17/71 (24 %) 肿瘤复发,同时具备两项或三项危险因素时 20/26(77 %) 肿瘤复发,提示联合 Ki-67 表达,病理分期,微血管侵袭三者可以构成一个有效的肾癌术后预后体系。

存活素 (Survivin) 是一种凋亡抑制基因,除了可以全面抑制细胞凋亡外,还有细胞周期调节作用。生存素高度特意地表达于肿瘤组织中,而于正常组织中不表达。由于其过度表达与多种人体肿瘤的发生、发展及预后有关,因此可以将生存素基因及表达蛋白作为肿瘤早期诊断的一种分子标记物。Parker 等^[29]对 312 例肾癌行肾切除患者的标本进行抗生存素的免疫组化染色,结果 97 例 (31.1 %) 生存素高表达,结果表明,具有生存素高表达患者的 5 年肿瘤特异生存率为 43.0 %,而低表达为 87.2 %。而且也有报道表明生存素高表达的肿瘤患者生存期较低表达的患者明显为差 ($P < 0.05$),且复发率高及对化疗药物耐药,对肿瘤的后续治疗的设计和替代治疗有重要意义^[30]。

3 肾癌血管生成和转移相关分子标记物

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是已知的作用最强、最专一的血管生成促进因子之一。可以促进血浆蛋白、纤维蛋白远的外渗,加之内皮细胞的迁移、增殖,导致细胞外基质的改变,利于形成新的基质和血管。肿瘤组织中 VEGF 表达显著高于正常组织。Jacobsen 等^[31]报告血浆中 VEGF 水平与肿瘤分期和分级显著相关,而且血浆 VEGF 水平正相关于进展性病变,说明 VEGFR 可能参与了肾癌的发生与发展,并影响预后。另外, VEGFR1 和 VEGFR2 被认为是 VEGF 促进肾癌发展传导通路中的两个重要媒介体。Terakawa 等^[32]分析 40 例术后发生转移的肾癌患者标本,结果表明, VEGFR2 强烈表达的患者无进展生存期显著高于 VEGFR2 低表达的患者,多变量分析显示, VEGFR2 可能是相关于肾癌进展的独立预后因素。

环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是 COX 的一个同工酶,是一种膜结合蛋白,存在于核膜和微粒体膜,是前列腺素生物合成初始步骤中的一个重要限速酶, COX-2 基因约 8.3kb, 定位于 1 号染色体 (1q25.2-25.3), 由 10 个外显子和 9 个内含子组成,其 mRNA 约 4.5kb, 该基因编码 604 个氨基酸。近来许多研究发现 COX-2 在许多肿瘤中表达上升。Hashimoto^[33]等检测了 75 例肾癌中 COX-2 的表达,肾癌中全部检测到 COX-2 的表达,表达的水平与肿瘤的分级分期相关,分化差和晚期的肿瘤表达增强。颗粒细胞型肾癌组织 COX-2 的表达比

透明细胞癌组织的表达增强 ($P < 0.01$)。Kankuri 等^[34]对 102 例肾癌患者组织行免疫组化研究,结果表明, COX-2 表达缺失及低表达在无瘤生存率、肿瘤术后复发及已经发生转移的患者中比率显著高于 COX-2 高表达。COX-2 蛋白表达可以减缓肿瘤转移及提示肾癌预后良好。

黏蛋白 (mucin, MUC) 是一类以高度糖基化和含有连续重复肽链序列为特征的高分子量糖蛋白,在体内分布较广泛,主要存在于胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道表面细胞及分泌的黏液中,很可能参与配体连接和信号传递。Leroy 等^[35]发现, MUC3 在正常肾组织中有很弱的表达,且这种表达仅限于肾脏的近曲小管标记,因此可认为将 MUC3 作为正常肾脏近曲小管的标记。同时,在肾透明细胞癌中 MUC3 有较弱的阳性表达且随着肿瘤核分级的升高表达强度也升高,提示 MUC3 可能参与了肾透明细胞癌的发生与发展,同时可能与肾透明细胞癌的预后相关。Aubert 等^[36]发现, HIF-1 α 及 MUC1 在转移性肾癌中比非转移性肾癌中表达增加, MUC1 在 HIF-1 α 介导下与肿瘤侵袭及转移显著相关,提示 MUC1 在肾癌基因治疗中是一个潜在的靶点。

4 展望

随着实验技术的发展,已发现了许多与肾癌关系密切的分子生物标记物。尽管现在许多肾癌预后模型还存在适用面窄,预后不准确的缺点,但随着对分子生物标记物检测研究的敏感性、特异性和实用性的不断提高,肾癌预后分子生物标记物作为肾癌的转移与复发的危险性监测指标及预测价值及其对抗肿瘤新疗法的有效性检测指标将有更广阔的应用前景。

参考文献 (References)

- [1] Mancini V. Current insight in renal cell cancer pathology[J]. Urol Oncol, 2008, 26(3):225-238
- [2] Bo?rje Ljungberg. Prognostic markers in renal cell carcinoma[J]. Current Opinion in Urology, 2007, 17:303-308
- [3] Chino K, Esuni M, Ishida H, et al. Characteristic loss of heterozygosity in chromosome 3P and low frequency of replication errors in sporadic renal cell carcinoma[J]. J Urol, 1999, 162(2):614-618
- [4] Foster K, Prowse A, van den Berg A, et al. Somatic mutations of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma[J]. Hum Mol Genet, 1994, 3(12):2169-2173
- [5] Kondo K, Yao M, Yoshida M, et al. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2002, 34(1):58-68
- [6] Hamano K, Esuni M, Igarashi H, et al. Biallelic inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in sporadic renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2002, 167(2 Pt 1):713-717
- [7] Neal CS, Michael MZ, Rawlings LH, et al. The VHL-dependent regulation of microRNAs in renal cancer[J]. BMC Med, 2010, 8:64
- [8] Bismar TA, Bianco FJ, Zhang H, et al. Quantification of G250 mRNA expression in renal epithelial neoplasms by real-time reverse transcription-PCR of dissected tissue from paraffin sections[J]. Pathology, 2003, 35(6):513-517
- [9] Bui M H, Seligson D, Han K R, et al. Carbonic anhydrase IX is an ind-

- ependent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9: 802-811
- [10] Patard JJ, Fergelot P, Karakiewicz PI, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2008, 123(2):395-400
- [11] Shimazui T, Oosterwijk-Wakka J, Akaza H, et al. Alterations in expression of cadherin-6 and E-cadherin during kidney development and in renal cell carcinoma [J]. Eur Urol, 2000, 9(3):331-338
- [12] Shimazui T, Yoshikawa K, Uemura H, et al. Detection of cadherin-6 mRNA by nested RT-PCR as a potential marker for circulating cancer cells in renal cell carcinoma [J]. Int J Oncol, 2003, 23(4):1049-1054
- [13] Ronkainen H, Kauppila S, Hirvikoski P, et al. Evaluation of myosin VI, E-cadherin and beta-catenin immunostaining in renal cell carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1):2-9
- [14] Gervais ML, Henry PC, Saravanan A, et al. Nuclear E-cadherin and VHL immunoreactivity are prognostic indicators of clear-cell renal cell carcinoma [J]. Lab Invest, 2007, 87:1252-1264
- [15] Evans AJ, Russell RC, Roche O, et al. VHL promotes E2 box-dependent E-cadherin transcription by HIF-mediated regulation of SIP1 and snail [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27:157-169
- [16] Guo SP, Zhai YQ, Wang WL, et al. Expression and significance of a new tumor suppression gene PTEN in primary renal cell carcinoma [J]. Ai Zheng, 2002, 21(6):582-527
- [17] Brenda L, Petrella, Constance E, et al. PTEN suppression of YY1 induces HIF-2 α activity in von Hippel Lindau null renal cell carcinoma [J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(14): 1389-1401
- [18] Span PN, Witjes JA, Grebenchtchikov N, et al. Components of the plasminogen activator system and their complexes in renal cell and bladder cancer: comparison between normal and matched cancerous tissues [J]. BJU Int, 2008, 102(2):177-182
- [19] Choi JW, Lee JH, Park H, et al. PAI-1 expression and its regulation by promoter 4G/5G polymorphism in clear cell renal cell carcinoma [J]. J Clin Pathol, 2011, (10):893-897
- [20] Zubac DP, Wentzel-Larsen T, Seidal T, et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and its impact on angiogenesis, progression and patient survival after radical nephrectomy. BMC [J]. Urol, 2010, 10:20-25
- [21] Moch H, Sauter G, Gasser TC, et al. P53 protein expression but not mdm-2 protein expression is associated with rapid tumor cell proliferation and prognosis in renal cell carcinoma [J]. Urol Res, 1997, 1:S25-30
- [22] Shiina H, Igawa M, Urakami S, et al. Clinical significance of immunohistochemically detectable p53 protein in renal cell carcinoma [J]. Eur Urol, 1997, 31(1):73-80
- [23] Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16):5464-5471
- [24] Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, et al. Immunohistochemical analysis with multiple antibodies in search of prognostic markers for clear cell renal cell carcinoma [J]. Urology, 2007, 69(5):843-848
- [25] Pertia A, Nikoleishvili D, Tsintsadze O, et al. Prognostic significance of p27(Kip1) expression in renal cell carcinoma [J]. Georgian Med News, 2007, 2(143):12-17
- [26] Sgambato A, Camerini A, Genovese G, et al. Loss of nuclear p27 (kip1) and α -dystroglycan is a frequent event and is a strong predictor of poor outcome in renal cell carcinoma [J]. Cancer Sci, 2010, 101(9): 2080-2086
- [27] Jochum W, Schröder S, al-Taha R, et al. Prognostic significance of nuclear DNA content and proliferative activity in renal cell carcinomas. A clinicopathologic study of 58 patients using mitotic count, MIB-1 staining, and DNA cytophotometry [J]. Cancer, 1996, 77(3):514-521
- [28] Sakai I, Miyake H, Takenaka A, et al. Expression of potential molecular markers in renal cell carcinoma: impact on clinicopathological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy [J]. BJU Int, 2009, 104(7):942-946
- [29] Parker AS, Kosari F, Lohse CM, et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma [J]. Cancer, 2006, 107(1):37-45
- [30] Zamparese R, Pannone G, Santoro A, et al. Survivin expression in renal cell carcinoma [J]. Cancer Invest, 2008, 26(9):929-935
- [31] Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, et al. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2000, 63(1):343-347
- [32] Terakawa T, Miyake H, Kusuda Y, et al. Expression level of vascular endothelial growth factor receptor-2 in radical nephrectomy specimens as a prognostic predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib [J]. Urol Oncol, 2011, 30(3):56-21
- [33] Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G, et al. Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progression in human renal cell carcinoma [J]. Histopathology, 2004, 44(4):353-359
- [34] Kankuri-Tammilehto MK, Sderström KO, Pelliniemi TT, et al. Prognostic evaluation of COX-2 expression in renal cell carcinoma [J]. Anticancer Res, 2010, 30(7):3023-3030
- [35] Leroy X, Copin MC, Devisme L, et al. Expression of human mucin genes in normal kidney and renal cell carcinoma [J]. Histopathology, 2002, 40(5):450-457
- [36] Aubert S, Fauquette V, Hémon B, et al. MUC1, a new hypoxia inducible factor target gene, is an actor in clear renal cell carcinoma tumor progression [J]. Cancer Res, 2009, 69(14):5707-5715