DOI:10.16016/j.2097-0927.202110007

CK5 和 CK20 在上尿路尿路上皮癌预后评估中的价值

刘 川,陈 晗,翁同辉,李加兵,王 明 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院泌尿外科

[摘要] **目的** 观察 CK5 和 CK20 在上尿路尿路上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma,UTUC)肿瘤组织中的表达,探讨 CK5 和 CK20 在 UTUC 预后评估中的价值。**方法** 收集我科 2012 年 12 月至 2018 年 12 月期间收治的 101 例 UTUC 患者病例资料。免疫组化法检测患者肿瘤组织中 CK5、CK20 的表达;χ^2 检验分析 CK5、CK20 的表达与肿瘤病理特征的关系;Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的术后生存情况;COX 比例风险回归模型分析 CK5、CK20 与患者预后的关系。**结果** 根据 CK5、CK20 的免疫组化结果将 101 例患者分为 4 组:$CK5^+CK20^-$组(30 例,占 29.7%)、$CK5^+CK20^+$组(32 例,占 31.7%)、$CK5^-CK20^-$组(26 例,占 25.7%)和 $CK5^-CK20^+$组(13 例,占 12.9%)。Kaplan-Meier 单因素分析及生存曲线均提示 $CK5^-CK20^+$组总体生存率(overall survival,OS)($P<0.001$)、肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival,CSS)($P<0.001$)更差;COX 单因素及多因素分析显示肿瘤分级、T 分期、淋巴结转移及 $CK5^-CK20^+$亚型($P=0.015$,HR = 5.663,95% *CI*:1.392 ~ 23.050;$P=0.007$,HR = 7.962,95% *CI*:1.763 ~ 35.955)是影响 UTUC 预后的独立危险因素。**结论** 联合检测 CK5、CK20 的表达可预测 UTUC 患者的预后情况,当二者联合表达为 $CK5^-CK20^+$时患者预后情况较差,且肿瘤分期更高、更易发生淋巴结转移。

[关键词] 上尿路尿路上皮癌;免疫组化;CK5;CK20;预后

[中图法分类号] R730.23; R730.7; R737.13 [文献标志码] A

Predictive value of CK5 and CK20 for prognosis in upper urinary tract urothelial carcinoma

LIU Chuan, CHEN Han, WENG Tonghui, LI Jiabing, WANG Ming Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of CK5 and CK20 in upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC) so as to explore the predictive value of CK5 and CK20 for the disease. **Methods** The clinical data of 101 UTUC patients admitted to our department from December 2012 to December 2018 were collected and retrospectively analyzed. The expression of CK5 and CK20 in tumor tissues was detected by immunohistochemical assay. The associations of CK5 and CK20 expression with the pathological features of tumor were analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to investigate the postoperative survival of the patients, and COX proportional risk regression model was adopted to analyze the relationships of CK5 and CK20 with the prognosis of these patients. **Results** According to the immunohistochemical results, the 101 patients were classified into 4 subtypes: $CD5^+CD20^-$ ($n=30$, 29.7%), $CD5^+CD20^+$ ($n=32$, 31.7%), $CD5^-CD20^-$ ($n=26$, 25.7%), and $CD5^-CD20^+$ ($n=13$, 12.9%). Kaplan-Meier univariate analysis and survival curve indicated that the overall survival (OS) ($P<0.001$) and cancer-specific survival (CSS) ($P<0.001$) of the patients were significantly worst in the $CD5^-CD20^+$ group than the other 3 groups. COX univariate and multivariate regression analyses showed that tumor grade, T stage, lymph node metastasis, and $CD5^-CD20^+$ subtype (for OS: *HR* = 5.663, 95% *CI*: 1.392 ~ 23.050, $P=0.015$; for

[通信作者] 王 明,E-mail:wangm1368@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

CSS, $HR=7.962$, 95%CI: 1.763~35.955, $P=0.007$) were independent risk factors for the prognosis of UTUC patients. **Conclusion** Combined detection of CK5 and CK20 expression can predict the prognosis of patients with UTUC, and those presenting $CD5^{-}CD20^{+}$ subtype have poorer prognosis, higher tumor stage and more prone to lymph node metastasis.

[**Key words**] upper urinary tract urothelial carcinoma; immunohistochemical assay; CK5; CK20; prognosis

Corresponding author: WANG Ming, E-mail: wangm1368@163.com

上尿路尿路上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma,UTUC)在临床上相较于其他类型尿路上皮癌更为少见,在所有尿路上皮癌中约占5%~10%,其侵袭性较膀胱癌等其他类型的尿路上皮癌更强。约2/3的UTUC在明确诊断时就已浸润至肌层,而这一比例在膀胱癌中仅占15%~25%[1]。UTUC患者的标准手术方式为根治性肾输尿管切除术,其中约30%的患者在术中会同时行盆腔淋巴结清扫术,但术后复发率仍较高且预后较差。据统计,患者术后3年生存率不足50%[2-3]。尚未见报道能有效预测UTUC的进展情况及预后的分子标记物,亦缺少与UTUC治疗相关的有效靶点及相应药物[4]。因此,寻找与UTUC相关的免疫组化分子标记物意义重大。

细胞角蛋白(cytokeratin,CK)作为细胞骨架的一种中间丝蛋白,几乎分布于所有的上皮细胞,在上皮源性的恶性肿瘤中广泛表达[5]。其中CK5和CK20均能够于上皮细胞基底层特异性表达,常见分布于消化道黏膜细胞和泌尿系的伞状细胞中。在发生癌变的细胞中,CK5和CK20仍可持续性表达,而在非上皮来源的癌变细胞或组织中则不表达[6]。本研究拟通过免疫组化的方法对UTUC肿瘤组织中的CK5和CK20进行检测,进而探讨其不同表型与患者的临床特点之间是否存在关系,及其预测UTUC预后的价值。

1 资料与方法

1.1 试验资料

收集我科于2012年12月至2018年12月期间收治的UTUC患者。纳入标准:①术前常规完善计算机断层扫描(computer tomography,CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)检查提示单侧UTUC;②手术方式采取UTUC标准术式,即患侧根治性肾输尿管切除术;③术后病检结果证实为UTUC;④临床资料完整且详尽,术后完成长期有效随访。排除标准:术前已行其他辅助治疗。本研究已获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准[2020年科研伦理(2020-328)]

1.2 随访方式

患者随访方式为术后第一年内每3个月随访一次,第二年每6个月随访一次,第三年及以后每年随访一次,随访观察的指标为肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival,CSS)、总体生存率(overall survival,OS),随访截止日期为2021年8月31日。

1.3 试验方法

免疫组化染色完全按照试剂盒标准操作进行:所有组织蜡块切片均经常规脱蜡、梯度乙醇水化、高温抗原修复之后,将切片置于3% H_2O_2 中以阻断内源性过氧化物酶,分别加入CK5抗体(购于Zenbio公司,1∶100稀释)、CK20抗体(购于Zenbio公司,1∶200稀释),37 ℃培养箱内培育15 min,然后予以磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution,PBS)(pH=7.4)冲洗3次,每次冲洗3 min,DAB显色、苏木精复染,梯度乙醇脱水,中性树胶封片,镜下阅片。以PBS代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定

光镜下见细胞质着棕黄色或者棕褐色视为CK5及CK20阳性表达。切片均在40倍显微镜下进行观察评估,在40倍放大视野中随机选择5个400倍视野进行观察。依据CK5及CK20免疫组化染色相关文献[7],视野中阳性细胞占比>10%为阳性结果,≤10%为阴性结果。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,利用χ^2检验对CK5及CK20的表达与肿瘤临床病理特征进行比较,利用Kaplan-Meier生存曲线分析以及多因素COX比例风险回归模型进行患者预后分析,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入符合标准患者101例,其中男性

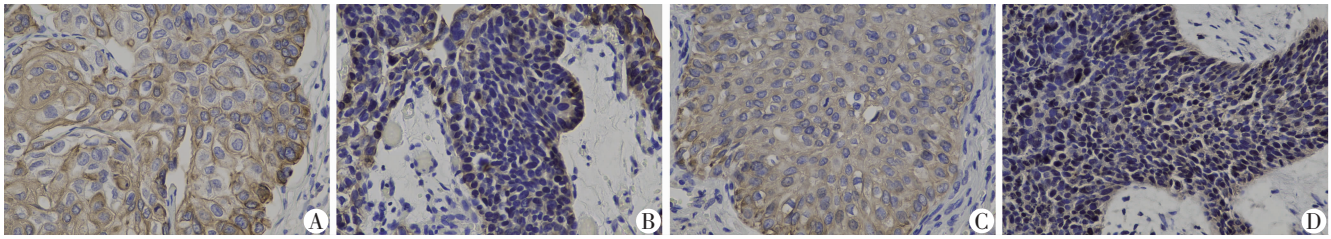
59 例,女性 42 例。中位年龄 67(34~90)岁,中位随访时间 48(3~100)个月。T 分期:≤T2 期 73 例,>T2 期 28 例。肿瘤病理分级:低级别 25 例,高级别 76 例。淋巴结转移 29 例,无淋巴结转移 72 例。肿瘤直径:≤2 cm 40 例,>2 cm 61 例。

2.2 UTUC 肿瘤组织中 CK5 与 CK20 组合亚型与临床病理特点的关系

UTUC 肿瘤组织中 CK5 及 CK20 表达的组合亚型共分为 4 种,其中 $CK5^+CK20^-$组 30 例(29.7%)、$CK5^+CK20^+$组 32 例(31.7%)、$CK5^-CK20^-$组 26 例(25.7%)、$CK5^-CK20^+$组 13 例(12.9%)。χ^2 检验结果显示,不同组合亚型在年龄、T 分期及有无淋巴结转移等临床特点的分布方面比较差异有统计学意义($P<0.05$),在性别、肿瘤直径、肿瘤位置、肿瘤分级等临床特点方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、表 1。

2.3 UTUC 肿瘤组织中 CK5 与 CK20 不同组合亚型与患者预后的 Kaplan-Meier 单因素分析

将 CK5 与 CK20 的 4 种组合亚型分别与患者的 OS 及 CSS 进行 Kaplan-Meier 单因素分析并绘制生存曲线,Log-Rank 检验显示:CK5 与 CK20 各组合亚型在患者 OS、CSS 的生存曲线的其差异具有统计学意义($P<0.001$),其中 $CK5^-CK20^+$组预后较其他 3 组明显更差(图 2)。



A:$CK5^+$;B:$CK5^-$;C:$CK20^+$;D:$CK20^-$

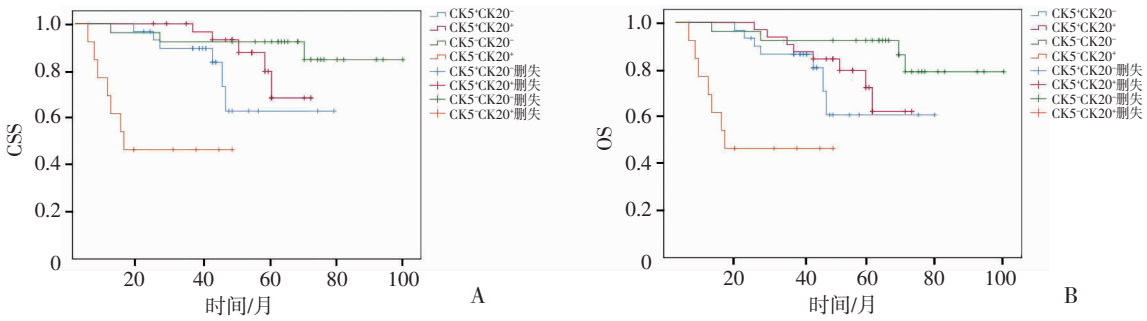
图 1 UTUC 肿瘤组织中 CK5 及 CK20 免疫组化染色结果 (×400)

表 1 UTUC 肿瘤组织中 CK5 与 CK20 组合亚型与临床病理特点的关系[例(%)]

变量	n	$CK5^+CK20^-$	$CK5^+CK20^+$	$CK5^-CK20^-$	$CK5^-CK20^+$	P
性别						0.073
男	59(58.4)	12(11.9)	22(21.8)	18(17.8)	7(6.9)	
女	42(41.6)	18(17.8)	10(9.9)	8(7.9)	6(6.0)	
年龄/岁						0.041
<67	46(45.5)	20(19.8)	13(12.9)	8(7.9)	5(4.9)	
≥67	55(54.5)	10(9.9)	19(18.9)	18(17.8)	8(7.9)	
肿瘤直径/cm						0.284
≤2	40(39.6)	9(8.9)	13(12.9)	14(13.9)	4(3.9)	
>2	61(60.4)	21(20.8)	19(18.8)	12(11.9)	9(8.9)	
病理分级						0.676
低级别	25(24.8)	7(6.9)	7(6.9)	6(6.0)	5(5.0)	
高级别	76(75.2)	23(22.7)	25(24.8)	20(19.8)	8(7.9)	
T 分期						0.008
<T2	73(72.3)	20(19.8)	25(24.8)	23(22.7)	5(5.0)	
≥T2	28(27.7)	10(9.9)	7(6.9)	3(3.0)	8(7.9)	
淋巴结						0.001
阴性	72(71.3)	23(22.7)	27(26.8)	21(20.9)	1(0.9)	
阳性	29(28.7)	7(6.9)	5(5.0)	5(5.0)	12(11.8)	
肿瘤位置						0.315
肾盂	48(47.5)	16(15.8)	18(17.8)	9(8.9)	5(5.0)	
输尿管	53(52.5)	14(13.9)	14(13.9)	17(16.8)	8(7.9)	

2.4 UTUC 预后相关因素 COX 回归模型分析

COX 单因素回归分析显示:T 分期、有无淋巴结转移、肿瘤直径、CK5 与 CK20 组合亚型是影响 UTUC 患者术后 OS($P<0.05$)和 CSS($P<0.05$)的危险因素。因 COX 单因素回归分析中可见肿瘤病理分级相对危险度(HR)在 OS 组为 2.722,在 CSS 组为 3.362,且临床中多种肿瘤预后与肿瘤病理分级密切相关,因此,在 COX 多因素逐步分析时亦将肿瘤病理分级纳入研究因素中。结果发现,肿瘤病理分级、T 分期、有无淋巴结转移及 $CK5^{-}CK20^{+}$ 组合均为影响 UTUC 患者预后的独立危险因素。见表 2、表 3。



A:CSS Kaplan-Meier 生存曲线;B:OS Kaplan-Meier 生存曲线

图 2 不同 CK5 与 CK20 组合亚型的 CSS、OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 对 UTUC 患者 OS 与 CSS 进行 COX 单因素回归单因素分析

变量	OS			CSS		
	P	*HR*	95%*CI*	*P*	*HR*	95%*CI*
性别						
女		1.000			1.000	
男	0.479	0.756	0.349~1.639	0.437	0.711	0.301~1.680
年龄/岁						
<67		1.000			1.000	
≥67	0.469	1.35	0.599~3.039	0.439	1.433	0.576~3.565
位置						
肾盂		1.000			1.000	
输尿管	0.416	0.725	0.335~1.572	0.870	0.931	0.394~2.196
肿瘤直径/cm						
≤2		1.000			1.000	
>2	0.020	3.205	1.205~8.523	0.034	3.269	1.097~9.746
淋巴结						
阴性		1.000			1.000	
阳性	<0.001	14.295	5.878~34.766	<0.001	12.814	4.829~34.000
病理分级						
低级别		1.000			1.000	
高级别	0.103	2.722	0.817~9.074	0.056	3.362	0.782~14.448
T 分期						
≤T2		1.000			1.000	
>T2	<0.001	10.706	4.495~25.499	<0.001	14.412	5.200~39.944
$CK5^{+}CK20^{-}$		1.000			1.000	
$CK5^{+}CK20^{+}$	0.572	0.742	0.264~2.088	0.249	0.489	0.145~1.651
$CK5^{-}CK20^{-}$	0.061	0.286	0.077~1.057	0.05	0.228	0.052~0.999
$CK5^{-}CK20^{+}$	0.002	5.608	1.911~16.459	0.001	6.235	2.017~19.277

表 3 对 UTUC 患者 OS 与 CSS 进行 COX 多因素回归单因素分析

变量	OS			CSS		
	P	*HR*	95%*CI*	*P*	*HR*	95%*CI*
病理分级	0.037	4.885	1.103~21.629	0.024	7.421	1.302~42.293
T 分期	0.005	4.376	1.574~12.168	0.002	7.072	2.113~23.667
淋巴结阳性	<0.001	9.269	3.224~26.649	0.002	6.641	2.032~21.701
$CK5^-CK20^+$	0.015	5.663	1.392~23.050	0.007	7.962	1.763~35.955

3 讨论

UTUC 相较于其他部位的尿路上皮癌往往恶性程度更高,约 30%~60% 的 UTUC 患者在初次就诊时肿瘤即已侵入其他部位。既往研究表明,UTUC 的肿瘤分期、分级以及有无淋巴结转移是影响预后的重要因素[1,8]。有研究报道,GATA3、CK5、CK20 等免疫组化指标与膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BUC)的预后休戚相关,在一定程度上能有助于预测 BUC 的肿瘤分级、分期及预后情况[7,9]。与 BUC 相比,尽管目前存在一些针对与 UTUC 预后相关的免疫组化分子标记物的研究[10-11],但由于缺乏多中心临床研究验证,其可靠性仍需进一步确认,且针对与 UTUC 预后相关的免疫组化分子标记物的研究总体仍较少。因此,为了适应临床实际需求,在本研究中,我们采用免疫组化法检测了 101 例 UTUC 患者的肿瘤组织中 CK5 及 CK20 的表达情况,探究其是否与 UTUC 预后之间存在某种关联,以期发现新的影响 UTUC 预后的重要因素。

CK5 是目前细胞角蛋白家族中应用于免疫组化染色法检测中常见的基底细胞标志物,对于保持上皮细胞形态的完整性起着至关重要的作用,其常作为免疫组化染色法诊断基底样型乳腺癌的重要分子标记物,且与肿瘤的淋巴结转移、骨转移呈正相关。当 CK5 表达阳性时患者预后往往较差[12-13]。有研究报道 CK5 可作为膀胱癌、肺鳞癌等恶性肿瘤的预后标志物,而其表达阴性或低表达时患者预后更差[14-15]。

CK20 是细胞角蛋白家族中广泛应用于多种肿瘤免疫组化染色检测的另一常见分子标记物,既往研究中,CK20 被发现多于膀胱尿路上皮的伞状细胞中阳性表达,尤其是在发生癌变、肿瘤转移等情况下,其表达量会明显增加[16]。研究发现,多个系统的癌性病变的肿瘤组织中均能见到 CK20 的阳性表达,如消化系统的胃腺癌、结直肠癌、胆囊腺癌等,泌尿系统的尿道移行细胞癌,生殖系统的卵巢黏液腺癌以及皮肤癌等。也有部分癌性病变的肿瘤组织中 CK20 表达阴性,如小细胞肺癌、卵巢非黏液腺癌、肾细胞癌、乳腺癌等[17]。

本研究中,对 101 例 UTUC 患者的肿瘤组织进行石蜡切片处理后进一步对其中的 CK5 及 CK20 行免疫组化染色并观察,根据 CK5 及 CK20 的表达情况分为 $CK5^+CK20^-$、$CK5^+CK20^+$、$CK5^-CK20^-$和 $CK5^-CK20^+$等 4 组。χ^2 检验结果显示 CK5 与 CK20 的不同组合亚型与患者年龄、T 分期及有无淋巴结转移等临床特点密切相关,且差异具有统计学意义。通过 2 组不同的生存曲线可知,$CK5^-CK20^+$组患者的 OS 及 CSS 较其余 3 组均明显更低,且差异有统计学意义,说明 $CK5^-CK20^+$组合预后最差,这与国外关于 CK5 及 CK20 对于 UTUC 患者预后影响的相关研究结论一致[18]。既往研究报道,BUC 中 CK5 表达阴性及 CK20 表达阳性时,膀胱尿路上皮癌的淋巴管及淋巴结侵袭性更低[14];由此可以推测,本研究中 $CK5^-CK20^+$组合较其余 3 组预后更差的原因可能与此有关。但目前关于 UTUC 预后与 CK5、CK20 相关性的研究较少,故仍需更多的分子生物学方面的研究以进一步验证此推测。

本研究 COX 多因素回归分析结果提示肿瘤病理分级、T 分期、有无淋巴结转移及 $CK5^-CK20^+$均为影响 UTUC 患者预后的独立危险因素。其中高级别肿瘤死亡及复发风险较低级别肿瘤均明显更高,即肿瘤级别越高,预示 UTUC 患者预后越差,这与国内外相关研究结果一致[19-20]。肿瘤分期与 UTUC 患者预后密切相关,肿瘤早期患者与晚期患者在生存率方面比较差异有统计学意义[19],这与本研究结果一致,提示肿瘤分期越早,患者预后情况越好,也提示我们在 UTUC 治疗中早发现、早诊断、早治疗的重要性。本研究结果提示存在淋巴结转移的 UTUC 患者预后情况较无淋巴结转移的患者明显更差,其死亡、复发风险较后者均明显更高,这与 SIMONE 等[21]研究结果一致。$CK5^-CK20^+$组合患者发生死亡及复发风险较其余 3 组均更高,这也预示该亚型组合患者的预后情况更差,本研究结果与 SIKIC 等[18]的研究结果相一致。

本研究仍存在一定的局限性:①所有患者为电话

随访,随访结果有可能不准确。②本研究为回顾性研究,在患者的选择上可能存在偏倚。③本研究为单中心研究,未同时纳入多家医疗机构数据导致研究患者数量较少,仅为 101 例,且随访时间不够长,以 CK5 及 CK20 预测 UTUC 患者预后情况的可行性有一定限制。④本次研究未纳入围术期是否接受放化疗、靶向治疗、免疫治疗等可能延长患者 OS、CSS 的指标。

综上所述,CK5 及 CK20 与 UTUC 患者的 CSS 及 OS 显著相关,是影响 CSS 及 OS 的独立危险因素。当二者联合表达为 $CK5^{-}CK20^{+}$时,患者的术后生存情况较差,且肿瘤分期更高、更易发生淋巴结转移。因此,可通过 CK5 及 CK20 的表达情况对 UTUC 预后情况做一定程度的预测,但其可行性仍需进一步的多中心、前瞻性研究证实。

参考文献:

[1] ROUPRÊT M, BABJUK M, BURGER M, *et al*. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 62-79. DOI:10.1016/j.eururo.2020.05.042.

[2] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, *et al*. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10031): 1909-1920. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00561-4.

[3] JAN H C, YANG W H, OU C H. Combination of the preoperative systemic immune-inflammation index and monocyte-lymphocyte ratio as a novel prognostic factor in patients with upper-tract urothelial carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(2): 669-684. DOI:10.1245/s10434-018-6942-3.

[4] KIM J, AKBANI R, CREIGHTON C J, *et al*. Invasive bladder cancer: genomic insights and therapeutic promise[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(20): 4514-4524. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1215.

[5] 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. DOI:10.16016/j.1000-5404.201709141.
LIU X, WANG Y X, LI G H, *et al*. Combined detection and clinical pathological analysis of peripheral blood CK and CD133 in primary lung adenocarcinoma patients[J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(20): 2004-2009. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201709141.

[6] MAI K T, BALL C G, BELANGER E C. Noninvasive papillary basal-like urothelial carcinoma: a subgroup of urothelial carcinomas with immunohistochemical features of basal urothelial cells associated with a high rate of recurrence and progression[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2016, 24(8): 575-582. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000224.

[7] 张静琦, 周晓洲, 石家仲, 等. 联合 CK5 和 CK20 免疫染色分析鉴别膀胱癌亚型[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020,35(4): 257-263. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.04.002.
ZHANG J Q, ZHOU X Z, SHI J Z, *et al*. Combination of CK5 and CK20 immunostaining analysis for identifying subtypes of bladder cancer[J]. J Clin Urol, 2020, 35(4): 257-263. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.04.002.

[8] WANG Q, GAN X D, LI F, *et al*. PM2.5 exposure induces more serious apoptosis of cardiomyocytes mediated by Caspase3 through JNK/P53 pathway in hyperlipidemic rats[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(1): 24-33. DOI:10.7150/ijbs.28633.

[9] INOUE S, MIZUSHIMA T, FUJITA K, *et al*. GATA3 immunohistochemistry in urothelial carcinoma of the upper urinary tract as a urothelial marker and a prognosticator[J]. Hum Pathol, 2017, 64: 83-90. DOI:10.1016/j.humpath.2017.04.003.

[10] SCARPINI S, ROUPRÊT M, RENARD-PENNA R, *et al*. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract[J]. Urol Oncol, 2012, 30(2): 182-187. DOI:10.1016/j.urolonc.2009.12.003.

[11] XIONG G Y, LIU J, TANG Q, *et al*. Prognostic and predictive value of epigenetic biomarkers and clinical factors in upper tract urothelial carcinoma[J]. Epigenomics, 2015, 7(5): 733-744. DOI:10.2217/epi.15.34.

[12] MAI K T, BUSCA A, BELANGER E C. Flat intraurothelial neoplasia exhibiting diffuse immunoreactivity for CD44 and cytokeratin 5 (urothelial stem cell/basal cell markers): a variant of intraurothelial neoplasia commonly associated with muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017, 25(7): 505-512. DOI:10.1097/PAI.0000000000000334.

[13] 王昭君, 卢鸯鸯, 戴燕燕, 等. CK5/6 在浸润性乳腺癌中的表达及预后意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 99-103. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.024.
WANG Z J, LU Y Y, DAI Y Y, *et al*. Expression and prognostic significance of CK5/6 in invasive breast cancer[J]. J Med Res, 2020, 49(12): 99-103. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.024.

[14] ECKSTEIN M, WIRTZ R M, GROSS-WEEGE M, *et al*.

mRNA-expression of KRT5 and KRT20 defines distinct prognostic subgroups of muscle-invasive urothelial bladder cancer correlating with histological variants[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3396. DOI:10.3390/ijms19113396.

[15] MA Y F, FAN M Y, DAI L, *et al*. Expression of p63 and CK5/6 in early-stage lung squamous cell carcinoma is not only an early diagnostic indicator but also correlates with a good prognosis[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(3): 288-295. DOI:10.1111/1759-7714.12181.

[16] OSMANOV Y I, GAIBOV Z A, KOGAN E A, *et al*. Comparative morphological characteristics and immunophenotype of urothelial carcinomas of the renal pelvis and bladder[J]. Arkh Patol, 2018, 80(5): 23-32. DOI: 10.17116/patol20188005123.

[17] PATSCHAN O, SJÖDAHL G, CHEBIL G, *et al*. A molecular pathologic framework for risk stratification of stage T1 urothelial carcinoma[J]. Eur Urol, 2015, 68(5): 824-832; discussion835-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.021.

[18] SIKIC D, KECK B, WACH S, *et al*. Immunohistochemiocal subtyping using CK20 and CK5 can identify urothelial carcinomas of the upper urinary tract with a poor prognosis [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179602. DOI:10.1371/journal.pone.0179602.

[19] 王庆伟, 张涛, 文建国, 等. 上尿路尿路上皮癌预后多因素分析及术后再发膀胱癌危险因素分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(5): 385-389. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.05.012.

WANG Q W, ZHANG T, WEN J G, *et al*. Analysis of multivariate prognosis of upper urinary tract urothelial carcinoma and risk factors of postoperative bladder cancer [J]. J Clin Urol, 2018, 33(5): 385-389. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2018.05.012.

[20] KEELEY F X Jr, BIBBO M, BAGLEY D H. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma[J]. J Urol, 1997, 157(5): 1560-1565.

[21] SIMONE G, PAPALIA R, LORETO A, *et al*. Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. BJU Int, 2009, 103(8): 1052-1057. DOI:10.1111/j.1464-410X.2008.08134.x.

(**收稿**:2021-10-03;**修回**:2021-12-09)

(编辑 张艺霖)