DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.02.004

膀胱癌 ABH 血型物质与病理分级、生物学行为的关系

谢 青 张哉根 王 勇 高广正 (第三军医大学新桥医院病理科) 630037

提 要 本文报告用 ABC 法对 100 例膀胱移行细胞癌切片进行 ABH 单克隆抗体标记,并进行了随访。结果显示:抗原检出率为 63%,其中阳性组 3 年内死亡及随访期间复发人数明显低于阴性组($P<0.01$),5 年以上生存无复发人数明显高于阴性组($P<0.01$)。低分化癌组中抗原阳性病例亦表现出比阴性更好的预后($P<0.05$)。我们认为,血型物质表达与预后的关系优于形态分级,是种比较理想的膀胱癌免疫标记物。

关键词 抗原;膀胱肿瘤;预后

膀胱肿瘤中移行细胞癌占多数,发病率有逐年上升趋势[1]。因此,估价预后至关重要。愈来愈多的文献报道认为即使形态相同的病例预后亦存在显著差异性,初次活检为低度恶性非浸润性癌也可在短期内复发。所以,仅仅根据组织形态评价预后不是很完善的指标。近几年,临床与病理工作者均企图寻找对预测膀胱癌生物学行为比较特异而又敏感的肿瘤标记物。其中细胞表面 ABH 血型抗原的测定引起重视。我们采用血型物质单克隆抗体的 ABC 法对 100 例膀胱移行细胞癌进行检测,探讨该物质丢失与生存死亡率的关系。

1 材料与方法

1.1 标本及分组

收集我校附一、附二院 1977 年~1990 年间手术切除膀胱癌标本 100 例,均系首次切除术。按 WHO 标准分级,Ⅰ级 22 例,Ⅱ级 46 例,Ⅲ级 32 例。标本为福尔马林液固定,石蜡包埋切片。

1.2 免疫组化标志

A、B、H 抗体由 Dako 公司提供,ABC 试剂盒由 Vector 公司提供。切片脱蜡后进行 ABC 法标记,DAB 显色。以同片中血管内皮细胞及红细胞为阳性对照,纤维间质为阴性对照。3 种抗体标记同时为阴性者列入阴性组。

1.3 随访及结果处理

81 例获得随访结果,随访时间最长者达 14 年以上。随访期间存活无复发者列入存活组,复发者无论时间长短均列入复发组。随访资料整理及组织学分级,血型物质染色观察由两各医师采用双盲法进行,其结果归类后经卡方连续校正公式计算 P 值。

2 结果

2.1 100 例病人中男 85 例,女 15 例,男∶女=5.7∶1。最小年龄 23 岁,最大年龄 77 岁,30 岁以下占 6 例,60 岁以上占 49 例,平均年龄 58 岁。

2.2 不同分化级别的移行细胞癌 ABH 抗原表达(见表 1)

总阳性检出率为 63%,其中Ⅰ级 81.82%,Ⅱ级 69.5%,Ⅲ级 40.63%。ABH 其中一种抗原阳性者为 44 例,2 种抗原同时阳性为 18 例,三种同时阳性只有 1 例。阳性物质为棕褐色细颗粒,在胞浆内弥漫分布(图 1~2)。

表 1 ABH 抗原与组织学分级的关系

Tab 1 Relationship between ABH antigens and pathological grade

grade	n	cases of positive
Ⅰ	22	18
Ⅱ	46	32△
Ⅲ	32	13*

△ *vs* Ⅰ, $P>0.05$; * *vs* Ⅰ、Ⅱ, $P<0.05$

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

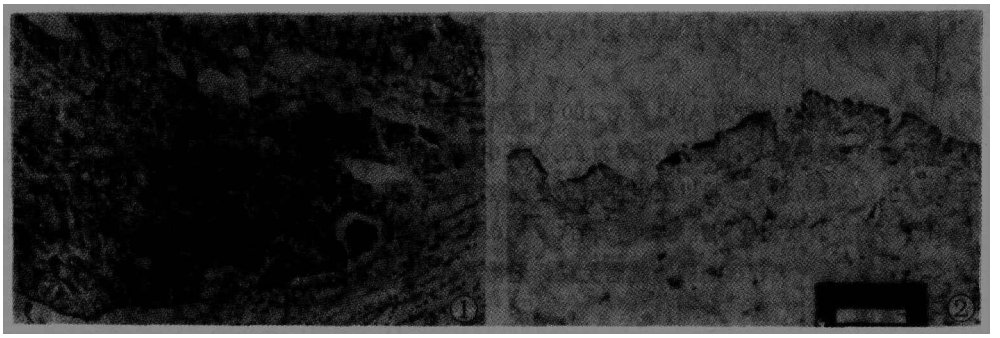


图 1 低分化移行细胞癌的 H 血型抗原胞浆内弥漫分布，随访 5 年 6 个月健在无复发。 ABC×200

Fig 1 H antigen was distributed densely over plasma of pool differentiated carcinoma ABC×200
The patient was followed up (for 66 months) and did't reccur

图 2 癌旁正常粘膜上皮及间质血管内皮细胞 B 血型抗原阳性 ABC×100

Fig 2 B antigen was positive in normal mucosa and vessel endothelial cells ABC ×100

2.3 ABH 抗原表达结果和形态学分级与预后的关系对照(见表 2～5)

随访病人中 I 级膀胱癌有 2 例存活 14 年以上无复发，其抗原表达均为阳性，而术后 5 个月死亡者抗原阴性。Ⅱ级膀胱癌有 3 例随访 8 年～11 年无复发，其抗原表达亦为阳性。随访病人中 2 项抗原阳性 17 例，2 例在 3 年内死亡，一项抗原阳性 37 例，10 例在 3 年内死亡，两者比较相差不显著($P>0.05$)。

表 2 ABH 抗原与生存率的关系

Tab 2 Relationship between ABH antigens and mortality

expression of ABH antigens	cases	death < 3 years	survival > 5 years
positive	54	12	27
negative	27	23*	1*

* *vs* positive, $P<0.01$

表 3 Ⅱ级膀胱癌 ABH 抗原与死亡率的关系

Tab 3 Relationship between Ⅱ grade urinary bladder carcinoma ABH antigens and mortality

expression of ABH antigens	cases	death < 3 years
positive	11	4
negative	15	13△

△ *vs* positive, $P<0.05$

表 4 ABH 抗原与生存时间的关系

Tab 4 Relationship between ABH antigens and survival time

expression of ABH antigens	survival time (years)				
	1～2	3～4	5～6	7～8	9～14
positive	9	6	15	4	8
negative	1	2	1	0	0

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 5 组织学分级与生存率的关系

Tab 5 Relationship between pathological grade and survival rate

grade	cases	death < 3 years	survival > 5 years
Ⅰ	18	2	7
Ⅱ	37	16*	14△
Ⅲ	26	17△	7△

* *vs* Ⅰ, $P<0.05$; △ *vs* Ⅱ, $P>0.05$

3 讨论

膀胱移行细胞癌多发生在男性老年病人,青年人少见,本组近半数为 60 岁以上老年人,与文献报道相近,男与女之比约高于文献报道。随着肿瘤发病率的增高及免疫组织化学等新技术在肿瘤领域研究中的运用,我们认为单纯依据组织病理形态分级判断预后是不够的。日常病检工作中,常常发现一些首次活检为预后较好的非浸润性癌术后不久复发而转为预后差的浸润性癌,而分化差的癌中部分病人却可获得较长时间的无复发生存期,本组材料也有类似病例。过去曾采用 CEA 标记对膀胱癌的预后及分期进行研究,但一些作者认为 CEA 不是膀胱癌的特异性抗原,只是相关抗原,他们通过随访与 CEA 标记结果对照,认为该抗原尚不能确切反映膀胱癌的分级分期与预后的关系,因而不是估价预后的理想标志物[2]。近几年采用 ABH 血型物质的检测较多[3~7],文献报道多采用红细胞粘附法(SRCA),继后使用 McAb 的免疫过氧化酶抗过氧化酶法(PAP),认为后者较前法有进步,避免了 SRCA 法常易出现假阳性的弱点[6,7]。本文采用比 PAP 法更敏感的 ABC 法标记。结果提示:ABC 抗原在膀胱癌Ⅰ级和Ⅱ级的表达与文献一致,Ⅲ级约高于文献报道。这种差异性可能与病理分级判断标准,病例数多少及患者的个体免疫功能差异等因素有关。

我们分别以形态分组与按 ABH 阳性或阴性分组比较,其预后的差异性后者明显优于前者($P<0.01$)。另外,在低分化癌组中,抗原阳性的病人预后明显好于阴性组($P<0.05$),其中 3 例阳性随访 8 年~11 年无复发。反之,在高分化癌病人中抗原阴性者术后数月死亡。Johnson 等报道血型物质丢失的病例中 85%可由首次活检为非浸润性转变成浸润性癌[5,8]。上述事实说明 ABH 血型物质的存在或丢失与膀胱癌预后关系密切,而形态分级不能完全确切地反映预后。本组材料中(表 1)血型物质与分级有一定关系,但缺乏梯度性变化,Namatsu 的结果亦认为,血型物质丢失与病理形态分级的关系似乎不大[4],这又进一步证实形态分级的缺陷。我们还通过 AgNOR(核仁组成区)的形态和数量分析发现原判定为Ⅰ级的一些膀胱癌,AgNOR 颗粒平均含量已达Ⅲ级癌的平均含量,颗粒形态也不规则,通过随访其预后差(见另文报道),且 ABH 抗原均阴性。因此,我们认为单纯按照光镜形态评估预后不够,因为形态分级仅仅注意了形态表型,并且与病理医师的经验,主观意识及掌握判断标准不同有关,而 ABH 血型物质反映了细胞某种基因调控状态,即更能代表其生物学行为。此外,形态学分级的判断必须要足够量的标本,因而受到客观条件的限制,而免疫组化,核仁组成区及 DNA 含量等研究则克服了上述缺点。

综上所述,ABH 血型物质表达与死亡复发有非常显著的相关性,是一种估价膀胱癌预后的更有价值的指标,比组织形态分级预测预后显示出更符合实际的优越性。如果将该法运用首次膀胱活检的前瞻性研究中,对一些组织形态尚未出现癌变而 ABH 抗原阴性的病人应慎重处理,可避免失去早期治疗的机会。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参考文献

1. 第一届全国泌尿外科学会总结。中华泌尿外科杂志,1982;3:2
2. Cooper PH, Waisman J, Johnston WH, et al. Severe atypia of transitional epithelium and carcinoma of the urinary bladder. Cancer, 1973;31:1055
3. Limas C, Lange P, Fraley BE, et al. ABH antigens in transitional cell tumors of the urinary bladder. Cancer, 1979;44:2099
4. Newma AJ, Carlton CE, Johanson S. Cell surface AB or O (H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. J Urol, 1980;124:27
5. Johnson JD, Lamm DL. Prediction of bladder tumor invation with the mixed cell agglutination test. J Jrol, 1980;123:25
6. Askari A, Colmenres E, Saberi A, et al. Red cell survival of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 1981;125:182
7. Finan PJ, Anderson JR, Doyle PT, et al. The prediction of invasive potential in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Bri J Urol, 1982;54:720
8. 沈家立。膀胱癌的某些新认识和争论。中华泌尿外科杂志,1988;9:252
9. Nakatsu H. ABO (H) blood group antigens and carcinoembryonic antigens as indicators of malignant potential in patient with transtional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 1984;131:252

(收稿:1992-08-10;修回:1992-12-23)

The relationship of ABH blood antigens with pathological grading and prognosis of transitional-cell carcinoma of the urinary bladder

Xie Qing, Zhang Zaigen, Wang Yong, et al (Department of Clinical Pathology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract The expression of A, B and H blood antigens were studied in 100 sepcimens of transitional-cell carcinoma with monoclonal antibodies and ABC immunohisto-chemical assay. And the patients were followed up. It was found that A, B and H antigens were positive in 63% of the cases. The rates of mortality and ecurrence were lower in the positive cases than in the negative ones ($P < 0.01$), the 5-year survival rate was higher in the positive cases than in the negative ones ($P < 0.01$), and the prognosis was better in the former than in the latter ($P < 0.05$). It is believed that the determination of A, B and H antigens is more sensitive for the prognosis of transtional-cell carcinoma than pathological grading or CEA measurement.

Key words antigens; bladder neoplasms; prognosis

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net