

联合异常糖链糖蛋白与膀胱肿瘤抗原 监测膀胱肿瘤复发的意义

王 远¹, 张银苹², 孙振业¹, 田 沛¹, 何朝宏¹

(郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院), 1. 泌尿外科; 2. 病理科, 河南 郑州, 450000)

关键词: 异常糖链糖蛋白; 膀胱肿瘤抗原; 复发

中图分类号: R 737.14 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2017)05-187-02 DOI: 10.7619/jcmp.201705063

膀胱镜检查、活检及尿细胞学检查为膀胱肿瘤微创术后常规的复查方法,其中膀胱镜检查及活检为膀胱肿瘤诊断最可靠的方法。膀胱镜检为有创检查,频繁检查给患者带来心里阴影,少许患者因恐惧心理而减少复检频次,导致复发肿瘤未能及时得到外科干预。本研究探讨 TAP 和 BTA 在监测膀胱肿瘤复发中的临床意义,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 01 月—2016 年 03 月在河南省肿瘤医院接受 TURBT 术后患者 97 例,年龄 25 ~ 88 岁,平均年龄 60.0 岁,男 76 例,女 21 例,其中 71 例为尿路上皮癌,低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤 25 例,1 例鳞状细胞癌。按 TNM 分期: T_{is} 期 4 例, T_a 期 42 例, T₁ 期 51 例。

1.2 方法

所有患者检测 1 周前均未行膀胱镜检、导尿、膀胱灌注等泌尿系侵入性操作,采集过末梢血及尿液后均行经尿道膀胱镜检术,发现肿瘤复发者取活检并行盆腔磁共振平扫。

取指端末梢的第 1 滴和第 2 滴新鲜全血,各在载玻片上推成占玻片长度 2/3 以上的均匀血片,平放待干,在恒温恒湿(温度 18 ~ 25 °C、相对湿度 45% ~ 60%)工作环境待血片适应 10 min 后,取 TAP 试剂盒上层液在每张血片上均匀滴加 3 滴,形成 3 个斑点,平放静置待干。在 TAP 检测系统图像分析仪显微镜下,扫描血片的各斑点,寻找并测量典型凝聚物面积, TAP 异常: 面积 > 121 μm²。

2 000 rpm 离心 10 mL 尿液 10 min 后,吸取上清 5 mL 放于 -20 °C 冻存,全部标本收完后于 2 ~

8 °C 冰箱中统一解冻,采用 BTA 定量测定试剂盒。经过加样温育、手工洗板后,采用酶标仪 450 nm 波长下测定 OD 值。根据校准品的浓度及对应的 OD 值,使用双对数线性拟合方式 [log(X) - log(Y)] 计算结果,结果乘以稀释倍数,即为样品最终浓度。样品浓度 > 88 ng/mL 为阳性。

2 结果

97 例患者中, BTA 阳性 45 例, TAP 阳性 50 例,经膀胱镜检及活检发现复发肿瘤 48 例,其中低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤 13 例,低级别乳头状尿路上皮癌 14 例,高级别乳头状尿路上皮癌 21 例; 结合盆腔磁共振结果判断分期: T_a 期 19 例, T₁ 期 21 例, T₂ 期及以上 6 例, T_{is} 2 例。 BTA 检测诊断敏感性 72.92% (35/48), 特异性 81.63% (40/49), 阳性预测值 80.00% (36/45); TAP 检测诊断敏感性 77.08% (37/48), 特异性 77.55% (38/49), 阳性预测值 77.08% (37/48)。联合 TAP、BTA 两项分析,诊断敏感性为 89.58% (43/48), 特异性为 75.51% (37/49)。对 BTA 来说,随着肿瘤分级的增加,敏感性越高 ($P < 0.05$),各分期间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。TAP 检测各分级和分期差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。由于复发总例数大于 40 例,配对 χ^2 检验 (McNemar's test) 结果为 $\chi^2 = 0.774$, $P > 0.05$, 可认为 TAP 与 BTA 对膀胱癌的诊断无差异。48 组标本检测 TAP 及 BTA 结果见表 1。

3 讨论

膀胱癌是泌尿系统常见的肿瘤,非肌层浸润性膀胱癌占初发膀胱肿瘤的 70%。经尿道膀胱肿瘤切除术是非肌层浸润性膀胱癌的主要诊疗方

表 1 BTA、TAP 诊断方法在膀胱肿瘤不同分级
与分期的敏感性比较

生物学参数	例数	敏感性[$n(\%)$]	
		BTA	TAP
低度恶性倾向尿路上皮乳头状瘤	13	7(53.85)	10(76.92)
低级别乳头状尿路上皮癌	14	10(71.43)	13(92.86)
高级别乳头状尿路上皮癌	21	18(85.71)	14(66.67)
T _{is}	2	1(50.00)	2(100.00)
T _a	19	13(68.42)	15(78.95)
T ₁	21	15(71.43)	15(71.43)
≥T ₂	6	6(100.00)	5(83.33)

式,首次电切术后肿瘤残余率可达 33.8% ~ 36%^[1],常规 TURBT 术后 5、10、15 年复发率分别为 65%、81%、88%^[2]。低级别 T_a 期病变复发率 50% ~ 70%,进展率 5%,而高级别 T₁ 期病变 3 年内复发率可达 80% 以上,进展率达 50%^[3]。膀胱镜检为 TURBT 术后患者最常用、最准确的复查方式,但其痛苦大,有泌尿系感染、尿道损伤可能。

TAP 对各种肿瘤检测都有较高的敏感性,如消化道肿瘤、泌尿系统肿瘤、头颈部肿瘤、生殖系统肿瘤等^[4-5]。有研究^[6]对 87 例膀胱癌患者进行 TAP 检测,阳性率为 78.16%。靳丽亚^[7]对 160 例肿瘤患者进行 TAP 检测,阳性患者有 145 例,准确率达 90.63%。施南峰^[5]对 378 例恶性肿瘤患者检测 TAP,阳性者 326 例,敏感性达 86.25%。邵建华等^[8]认为患者在无症状时筛检 TAP,早期发现恶性肿瘤,早期采用中医施治和免疫调节剂,是预防治疗癌症、挽救患者生命最有效的方法。TAP 检测已用于肿瘤辅助诊断、疗效评估和复发转移监测,可辅助提高病理诊断和肿瘤标志物检测的可靠性与准确性,提高肿瘤诊断的准确率。

膀胱肿瘤与基底膜接触,膀胱细胞分泌内源性基底蛋白与基底膜表面蛋白受体相结合,释放蛋白水解酶破坏基底膜,含胶原片段、糖蛋白和蛋白多糖等进入膀胱内聚成高分子复合物,称之为膀胱肿瘤抗原^[9,11]。BTA 目前认为是膀胱癌的肿瘤标志物之一,主要用于对恶性肿瘤患者进行动态监测以及辅助判断疾病进程或治疗效果,由于所定阈值不一,其敏感度和特异度文献报道分别为 50% ~ 80% 和 50% ~ 75%。

有资料^[12]表明 TAP 与肿瘤大小及分期无明显关系,而 BTA 则随着肿瘤分级、分期的升高而逐步增高,任何一种膀胱肿瘤标志物目前都不能单独用于膀胱癌的诊断,但在膀胱癌的手术后随访万方数据

中,BTA 则适合用于监测复发。本实验联合 TAP 与 BTA 检测对复发膀胱癌患者获得了较高的敏感性与特异性,与国内外报道相仿^[6,9]。从敏感性上看,在 T_a、T_{is} 期 TAP 稍高,而在 T₁、T₂ 及以上期两者相当,两者的联合有部分互补作用,因而提高了复发的诊断敏感性。膀胱肿瘤标志物通过尿液来检测,多种膀胱肿瘤标志物,如核基质蛋白、透明质酸/透明质酸酶、膀胱肿瘤抗原等易受泌尿系结石、炎症、尿路损伤、前列腺疾病等影响而产生较高的假阳性。本实验采用联合血、尿两种不同类型标本来监测膀胱肿瘤复发,获得了较高的敏感性,检测方法高效、简捷、评价结果不易受单一因素影响等特点,可减少 TURBT 术后患者膀胱镜检频率。

参考文献

- [1] Divrik R T, Yildirim U, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T₁ tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial[J]. Urol, 2006, 175(5): 1641-4.
- [2] Cao Zhi-Cheng Y J-W, Liang Rong - Neng. Proteomics-Leading the Post genome Era [J]. Zhongguo Sheng Wu Gong Cheng Za Zhi, 2005, 25(1): 33-38.
- [3] 李扬, 郑衍平, 许旭昀, 等. 尿 NMP22、UBC 及 BTA 联合检测在膀胱癌早期诊断中的意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1187-1190.
- [4] 邵振, 卢愿, 孙立荣, 等. 异常糖链糖蛋白在肿瘤发生发展中的作用及检测进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(2): 245-246.
- [5] Liqing Zhang, Xiuxia Guo, Yongzheng Min, et al. Tumor abnormal protein (TAP) examination contributes to primary diagnosis of bladder cancer[J]. 2015, 15, 8(10): 18528-32.
- [6] 施南峰. 肿瘤异常蛋白(TAP)筛查早期恶性肿瘤应用研究[J]. 中国公共卫生管理, 2010, 2: 187-189.
- [7] 靳丽亚. 肿瘤异常蛋白(TAP)筛查早期恶性肿瘤应用分析[J]. 中国保健营养旬刊, 2013, 10(10): 591-592.
- [8] 邵建华, 施南峰. 采用肿瘤异常蛋白筛查早期恶性肿瘤结果分析[J]. 疾病监测, 2007, 22(09): 645-645.
- [9] 邢彦群, 李鸣. 泌尿外科学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 127.
- [10] Miyake M, Goodison S, Rizwani W, et al. Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria[J]. World Journal of Urology, 2012, 30(6): 869-873.
- [11] Raitanen M P. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies [J]. World Journal of Urology, 2008, 26(1): 45-50.
- [12] Fukui Y, Samma S, Fujimoto K, et al. Screening methods in the detection of bladder cancer: comparison of nuclear matrix protein-22, bladder tumor antigen and cytological examinations[J]. Hinyokika Kyo, 2001, 4(75): 311-314.