

论 著

CT联合尿液中Her2和uPA对输尿管癌的诊断研究

四川省成都市第三人民医院泌尿外科 (四川 成都 600031)

潘玉龙 符 磊 熊黎强
袁仁斌 卓 晖

【摘要】目的 观察输尿管癌患者 (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) 的CT表现以及检测患者尿液中肿瘤标志物Her2和uPA的表达情况, 提高对输尿管癌发病机理的了解和认识以及确诊的准确率和特异度, 为输尿管癌早期诊断和治疗提供一定的指导意义。**方法** 收集自2011年1月至今我院泌尿科经手术术后病理确诊的UTUC患者22例, 良性输尿管疾病(狭窄、炎症等)20例, 回顾性分析所有患者的CT诊断结果; 应用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测相应22例UTUC患者、20例良性输尿管疾病患者尿液中肿瘤标志物Her2和uPA的含量。**结果** Her2和uPA在输尿管癌患者尿液中的含量较良性输尿管疾病患者有明显升高。CT诊断UTUC的准确率为80%, 特异度为70.8%; Her2和uPA的准确率分别为70%, 特异度分别为69.7%。三者联合诊断的准确率可以达到100%, 特异度为95.3%。**结论** CT结合Her2和uPA联合检测, 可明显增强对输尿管癌患者的术前诊断准确率和特异度, 对于病例的早期准确诊断, 患者术前制定恰当的手术方式等都有重要指导意义。

【关键词】 UTUCCT; Her2; uPA**【中图分类号】** R445.3; R737.13**【文献标识码】** A**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.12.025

通讯作者: 卓 晖

CT Combined with Her2 and uPA in Urine to Diagnose Upper Tract Urothelial Carcinoma

PAN Yu-long, FU Lei, XIONG Li-qiang et al. Department of Urinary Surgery, the Third People's Hospital of Chongqing Medical University Second Clinical Medical College of Chengdu, Chengdu 600031, China

[Abstract] Objective To detect the tumor markers expression of Her2 and uPA of urine in patients of Ureteral carcinoma (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) and study the CT images of UTUC, to improve the understanding of ureteral carcinoma pathogenesis and cognition as well as the diagnosis accuracy and specific degrees, providing certain guiding significance with early diagnosis and treatment for ureteral carcinoma. **Methods** From January 2011 to now, 22 patients with UTUC (diagnosed by pathological examination) and 20 patients with Benign ureteral diseases were studied, retrospective analysis was applied for all the data including the result of CT and Her2 and uPA. Comprehensive assessments were used to study the diagnose effect of united use of CT and Her2 and uPA. Using enzyme-linked immunosorbent experiment (ELISA) test, to test 22 cases of UTUC and 20 cases of Benign ureteral diseases of Her2 and uPA content in the urine. **Results** Her2 and uPA content in the urine of patients with ureteral carcinoma patients with benign ureteral diseases have increased significantly. The diagnosis accuracy of CT for UTUC is 84.6%, which specificity is 70.8%; The diagnosis accuracy of Her2 and uPA is 70%, which specificity is 69.7%; The combined diagnosis accuracy is 100%, specificity is 95.3%. **Conclusion** CT combined with Her2 and uPA to diagnosis, can improve the diagnosis accuracy and specificity of UTUC, for early and accurate diagnosis, preoperative formulation of proper operation method, has important guiding significance.

[Key words] UTUCCT; Her2; uPA

人类表皮生长因子受体2 (Her2) 基因, 定位于染色17q12-21.32上, 编码185KD的跨膜受体样蛋白, 具有酪氨酸激酶活性, 属于酪氨酸激酶 I 型受体家族, 参与细胞的分裂、生长、繁殖的调控, 与细胞运动、细胞生存能力的增强及癌细胞转移有关, 目前在如结直肠癌、膀胱癌、卵巢癌中均有发现该基因的活跃表达^[1,2]。uPA是一种相对分子质量为55KD的多功能丝氨酸蛋白酶, 其高表达与肿瘤侵袭转移密切相关。目前在乳腺癌、肺癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、胃癌、脑肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌及黑色素瘤中都有uPA的过度表达, 是较为常见的癌基因^[3,4]。

输尿管癌在临床上少见且缺乏特异性, 早期诊断困难, 容易被忽视, 其临床特征多表现为肉眼血尿、腰部疼痛和肾积水。目前常用的诊断方法有B超、CT、IVU、膀胱镜与逆行插管造影以及输尿管镜检查等, 单独某种手段的诊断的准确率较低, 一般在85%左右, 临床上常采用2~3种手段联合使用, 能使准确率达到90%。本文采用传统的CT监测和肿瘤分子标志物联合诊断, 能够使准确率达到100%, 为输尿管癌患者提供一种更为准确有效的诊断方式^[5,6]。

1 材料和方法

1.1 检测对象

1.1.1 收集自2011年1月至2015年6月间, 本院泌尿科收治并经手术确诊的UTUC患者22例, 良性输尿管疾病患者20例。其中UTUC患者中, 男性患者12例, 女性患者10例, 患者年, 29~74岁, 平均年龄(49.6±13.2)岁。良性输尿管疾病患者20例, 其中男性13例, 女性7例, 年龄27~70岁, 平均年龄(46.8±11.7)岁。

1.1.2 22例输尿管癌患者和20例良性输尿管疾病患者收集中段尿液, -80℃保存。

1.2 检测方法

1.2.1 CT检测: 全部病例均采用东芝Asteion4作全输尿管CT平扫加增强扫描, 扫描前口服阴性对比剂, 扫描参数为: 管电压120kv, 管电流200mA, 层厚及层距均为5mm, 螺距为1, 使用非离子型造影剂碘海醇100ml, 通过相配套的高压注射器经肘静脉以3.0~3.5ml/s注入。动脉期于注入对比剂后25s开始扫描, 门脉期65s, 延迟期5~8min, 根据实际需要, 部分病例进一步延迟, 延迟时间不超过10min。对所得图像进行细致的对比观察, 分析其强化方式及强化程度。

1.2.2 Her2和uPA检测: 22例输尿管癌患者和20例良性输尿管疾病患者收集中段尿液, -80℃保存, 检测时37℃溶解。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)进行检测: 每组添加样品100 μL, 并且设置8个标准品做相应的标准曲线, 37℃孵育2小时; 5次清洗后每组加100 μL的酶标抗体37℃孵育1小时; 5次清洗后添加底物显色液37℃孵育30min; 终止反应, 在

490nm波长下用酶标仪测吸光值; 参考标准曲线计算得出Her2和uPA的绝对浓度。

患者做病理检测时, 全部标本经Bouin's固定液固定24h以上, 常规石蜡包埋, 4 μm连续切片。HE染色, 具体操作按标准HE染色步骤进行。

1.3 统计学处理 实验所有数据均采用SPSS17.0和Graphpad prism 5软件进行统计学处理。以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示的计量数据, 采用t检验分析, 变量间的相关性分析采用直线回归相关分析, 以P<0.05的差异为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 CT扫描结果和病例结果

2.1.1 22例输尿管癌患者CT尿路造影结果, 癌位处于输尿管上段者4例、中段者8例、下段者14例。输尿管癌患者CT结果(见图1-2), 病理结果(见图3-4)。

2.1.2 依据CT扫描结果对进行初级病情诊断, 并以术后病理检测结果为标准, 对比数值见表1。其中阳性是指诊断为恶性肿瘤, 阴性是指针对为未发现恶性肿瘤, 见表1。

2.2 Her2和uPA在尿液中ELISA测定结果

2.2.1 标准曲线绘制: 应用Graphpad prism 5软件, 以标准品浓度为横坐标, OD490值为纵坐标绘制标准曲线(见图5、6)。根据待测样品的OD490值计算出相应的浓度, 即为血清标本中Her2和uPA的实际浓度(ng/mL), 见表2。

2.2.2 Her2和uPA在输尿管癌和良性输尿管疾病患者尿液中的含量(见表3), 统计学分析结果(见图7)。

3 讨 论

输尿管癌在临床上少见且缺乏特异性, 早期诊断困难, 容易被忽视, 肉眼血尿、腰部疼痛和肾积水是原发性输尿管癌的三大临床表现, 但也不是患者的特有症状, 且往往不同时发生^[5]。目前诊断的手段主要有B超、CT、IVU、膀胱镜与逆行插管造影以及输尿管镜检查等方法, 诊断率职能达到80%左右。B超检查经济快捷, 是一种比较理想的筛选检查手段, 能够明确患者是否存在尿路积水; CT增强以其快速的容积扫描及三维重建技术, 能够多方位、直观的、立体的显示输尿管癌, 提高了诊断的准确性^[7,8], 尤其在IVU和逆行造影后, 进行针对性的扫描, 可以很好的显示软组织内肿块以及肿瘤向邻近组织器官的浸润程度并可观测其与周围

表1 CT和病理UTUC的诊断结果分析(例)

类别	CT阳性	CT阴性	合计
病理阳性	18	4	22
病理阴性	2	18	20
合计	22	20	42

表2 标准曲线参数

标准品浓度 (ng/mL)	1000	500	250	125	62.5	31.25	15.625	0
OD490 (Her2)	0.5212	0.2591	0.1513	0.0794	0.0411	0.0193	0.0091	0
OD490 (uPA)	0.8529	0.4211	0.2094	0.1124	0.0591	0.0217	0.0113	0

表3 血清中Her2和uPA的含量

检测组	病例数	Her2 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	uPA (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
输尿管癌患者	22	371.14 ± 97.31	138.13 ± 80.43
良性输尿管疾病患者	20	477.00 ± 103.41	141.03 ± 63.81

组织脏器的关系，对肿瘤进行准确的术前分期以及手术方式的选择具有重要的临床意义，通过CT检查进行肿瘤分期准确率达一般在84%左右^[9]。当前最常用的诊断手段为通过B超、CT和尿路造影联合使用，可以有效的提高梗阻的定位率和肿瘤的检出率，但仍然难以做到百分之百的准确^[6]。

随着分子生物学技术的发展，肿瘤治疗也进入了分子与基因水平，越来越多与肿瘤相关的分子表达的改变被相继发现，特别是近几年来肿瘤生物分子标志物在肿瘤的诊断和联合诊断方面的作用越来越显著，其中多个分子的联合诊断或者分子标志物和其他诊断手段的联合使用的潜在价值已经越来越明显，这些分子标志物的检测和应用将会为肿瘤的个性化治疗提供更为广阔的前景。

Her2和uPA均为典型的肿瘤生物分子标志物，Her2主要参与细胞的分裂、生长、繁殖的调控，与细胞运动、细胞生存能力的增强及癌细胞转移等^[1,10]；uPA主要与肿瘤的侵袭转移密切相关^[3]。目前在乳腺癌、肺癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、胃癌、脑肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌及黑色素瘤等多种肿瘤中均发现

Her2和uPA的过度表达^[10]，是较为常见的肿瘤分子标志物。

普通CT诊断UTUC的准确率为一般在80%左右，特异度大约为70.8%，肿瘤分子标志物Her2和uPA的准确率一般在70%左右，特异度大约为69.7%。单独的CT诊断或者肿瘤生物分子标志物诊断均有明显的局限性，存在着较大的误诊率，本研究采用传统的CT诊断和新型的肿瘤分子标志物联合诊断的方法，能够使输尿管癌的诊断准确率达到100%，特异度提升为95.3%。事实证明通过经典的肿瘤生物分子标志物Her2和uPA联合CT检测为输尿管癌的早期诊断提供了一种准确性好、特异性高的诊断手段。

参考文献

[1] 陈娟, 李东石, 余英豪, et al. Her-2蛋白在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010; (18): 1375-9.
[2] Dong IP, Yun JW, Park JH, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2006; (51): 1371-9.
[3] 王丽石, 朱运松. uPA基因表达调控研究进展[J]. 医学分子生物学杂志, 2004; (1): 235-8.
[4] Sliva D, English D, Lyons D, et al. Protein Kinase C

Induces Motility of Breast Cancers by Upregulating Secretion of Urokinase-Type Plasminogen Activator through Activation of AP-1 and NF-κB[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002; (290): 552-7.

[5] 贡冰峰, YAN, Chunyin, et al. 原发性输尿管癌的诊断与治疗(附36例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008; (23): 173-4.
[6] 肖炜, 罗志刚. 原发性输尿管癌诊断治疗方法的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2011; (26): 715-7.
[7] 张斌, 王东林. 双源CTA及尿路成像对于输尿管癌诊断的临床应用价值[J] 中国CT和MRI杂志, 2012; 10(6): 82-84.
[8] 王建良, 朱玉春, 高迁等. 64层螺旋CT尿路成像技术在泌尿系统疾病中的临床应用[J] 中国CT和MRI杂志 2012; 10(2): 93-95.
[9] Strohmeyer G, Chearanai O, Goebell H. Die Bedeutung der Xanthinoxidase für den Eisenstoffwechsel[J]. Zeitschrift Für Die Gesamte Experimentelle Medizin, 1971; (155): 74-86.
[10] Tanner M, Hollmen MJ, Junttila TT, Kapanen AI, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIα gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab[J]. Ann Oncol, 2005; (16): 273-8.

(本文图片见封三)

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2015-11-10