

前列腺癌组织 MVD、DNA 倍体与其临床生物学行为的研究

侯惠莲¹, 张学斌¹, 南勋义², 张冠军¹, 王鸿雁¹, 王敏¹

Microvasculardensit y and DNA ploidy in carcinoma of prostate in relation to clinic - biological behavior

HOU Hui -lian, ZHANG Xue -bin, NAN Xun -yi, et al

Department of Pathology, The first hospital of Xi 'an Jiaotong University, Xi 'an 710061, China

Abstract: Objective To determine the relationship between these biological markers and tumor grade and stage and prognosis of the carcinoma. **Methods** 30 cases of prostatic carcinoma (PC) and 30 cases of benign prostatic hyperplasia (BPH) were studied on DNA ploidy and microvasculardensity (MVD) with computer-assisted image analysis and immunohistochemistry (SP). **Results** The DNA ploidy and MVD were increased along with decreasing of the tumor histological grading. The ploidy was significantly different among GPC4, PC3, PC2, PC1 and BPH ($P < 0.01$), MVD ($P < 0.01$), and stage of invasive MVD, DNA ploidy (C, D) were higher than region (A, B) prostatic carcinoma ($P < 0.01$). The survival rate is decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** MVD is an accurate predictor in the evaluation of the prognosis of prostatic carcinoma. DNA ploidy and MVD were positively correlated with each other in prostatic carcinoma.

Keywords: Prostate carcinoma; Microvasculardensity (MVD); DNA ploidy

摘要:目的 探讨前列腺癌 DNA 倍体、微血管密度(MVD)与癌分级、临床分期及预后的关系。方法 应用计算机图像分析技术、免疫组织化学(SP)法,测定 30 例前列腺癌(PC)、30 例前列腺增生症(BPH)细胞核 DNA 倍体、MVD 的变化。结果 随癌分化程度降低, DNA 倍体增加, MVD 升高, 其差异有显著性 ($P < 0.01$); 临床分期处于 C、D 期 DNA 倍体 MVD 高于 A、B 期者 ($P < 0.01$), 其生存率亦变低 ($P < 0.05$)。结论 DNA 倍体、MVD 可准确地反映 PC 的预后。DNA 倍体与 MVD 间呈正相关关系。

关键词: 前列腺癌; 微血管密度; DNA 倍体

中图分类号: R737.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578 (2003) 02-0133-02

0 引言

研究认为:肿瘤细胞的生长、浸润和转移依赖于血管形成,微血管密度(microvasculardensity, MVD)可作为反映恶性肿瘤生物学行为的重要参数^[1];肿瘤组织 DNA 含量和倍体分析可作为直接反映其增殖能力的重要生物学定量指标^[2]。本文采用免疫组化 SP 法和计算机 DNA 图像分析技术对 30 例人前列腺癌(PC)和 30 例前列腺增生症(BPH)(对照)组织进行分析,为进一步研究前列腺癌的生物学行为提供理论基础和实验依据。

1 资料与方法

1.1 资料 本院 1988 ~ 1999 年术后前列腺癌(PC)标本 30 例:年龄 54 ~ 91 岁,平均 73.4 岁。参照 Gleason^[3] 分级标准,按腺体分化程度将前列腺癌分为:

高分化(PC1) 8 例,中度分化(PC2) 5 例,低分化(PC3) 12 例,未分化(PC4) 5 例。按 Whimore-Jewett 临床分期分为 A、B、C、D 期, A、B 期为局限性 13 例, C、D 期为浸润、转移性 17 例。30 例 PC 均随访 2 年以上, 18 例手术后 10 个月 ~ 2 年内死于该肿瘤,生存 2 年以上者 12 例, 2 年生存率 40.0%。1997 ~ 1999 年术后前列腺增生症 30 例:年龄 60 ~ 74 岁,平均 68 岁,随访均健在。

1.2 方法 组织均为 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋, 5μm 连续切片, HE 染色复查。采用 Feulger 法(上海化学试剂厂)染组织的细胞核后,在 CMIAS 真彩色病理图像分析系统(北航图像中心与空军总医院医学图像开发组产品)下进行 DNA 含量测定,每例测定间质淋巴细胞(参照胞) 50 个,前列腺上皮及癌细胞(分析细胞) 50 个,校正因子 1.1。采用免疫组化 SP 法进行 CD34 表达(Dako 公司), TBS 代替一抗作

收稿日期:2002-06-18; 修回日期:2002-09-16

作者单位:1.710061 西安交通大学第一医院病理科, 2. 泌尿外科

空白对照,用标本中间质大血管作阳性对照。

1.3 结果判定标准 CD34 阳性标记的单个细胞和内皮细胞簇作为一个血管标记,先在低倍镜($\times 100$)下观察,再在高倍镜($\times 200$)下选择微血管数量最多的视野 5 个,计数 MVD,求其平均值作为该病例的 MVD 值。DNA 倍体:增殖倍体(1) 2C 及近 2C:1.8~2.5C, (2) 4C 及近 4C:2.5~5.0C, 异多倍体 5.0C。

统计学处理:采用 SPSS 统计软件进行 t 检验、直线相关分析。

2 结果

2.1 前列腺癌与前列腺增生症 MVD、DNA 平均倍体值测定结果 PC 组 MVD 和 DNA 平均倍体值明显高于 BPH 组($P < 0.01$),在不同分化的 PC 组织中,随癌分化程度降低,MVD 与 DNA 平均倍体值升高($P < 0.01$),见表 1。

表 1 不同分化的前列腺癌和前列腺增生症 DNA、MVD 结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DNA 异多倍体	DNA 平均倍体值	MVD
BPH	30	0	2.16 \pm 0.14	28.73 \pm 6.19
PC	30	22	2.88 \pm 0.62	66.54 \pm 16.46
PC1	8	4	2.46 \pm 0.36	47.48 \pm 5.52
PC2	5	3	2.81 \pm 0.43	58.48 \pm 5.94
PC3	12	9	3.12 \pm 0.59	74.98 \pm 10.26
PC4	5	5	3.52 \pm 0.47	84.92 \pm 12.23

注: *PC3 与 PC4 的 MVD 比较, $P > 0.05$, 其他组间 $P < 0.01$

2.2 前列腺癌 MVD 与 DNA 倍体的相关关系 在 30 例 PC 中:DNA 倍体与 MVD 间呈正相关关系($r = 0.6559$, $P < 0.01$)。

2.3 MVD、DNA 平均倍体值与前列腺癌临床分期、预后的关系 在 30 例 PC 中,浸润、转移性(C、D 期)的 MVD、DNA 平均倍体值明显高于局限性(A、B 期)($P < 0.01$),同时其异多倍体数增加。生存在 2 年以上者(18 例)的 MVD 为 56.42 \pm 12.13, DNA 平均倍体值为 2.46 \pm 0.43, 生存在 2 年以内者(12 例)的 MVD 为 73.31 \pm 15.74, DNA 平均倍体值为 3.21 \pm 0.51, 两者比较具有显著性差异($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同临床病理分期的 PC 中 MVD、DNA 倍体结果($\bar{x} \pm s$)

临床病理分期	n	DNA 异多倍体数	DNA 平均倍体值	MVD
A、B 期	13	4	2.41 \pm 0.31	51.63 \pm 7.85
C、D 期	17	17	3.24 \pm 0.55	77.88 \pm 11.49

$P < 0.01$

3 讨论

有研究表明,肿瘤的生长、浸润和转移与血管形成有关,MVD 是反映恶性肿瘤生物学行为的重要参

考指标^[4],实体肿瘤是通过诱导血管形成而生长、浸润的。在肿瘤直径小于 1mm 时,可从其散在的血管中获得充足的营养,若进一步生长则需要新生血管形成^[5]。本研究结果显示,前列腺癌组织中的 MVD 明显高于前列腺增生症,在不同分化的前列腺癌中,随癌分化程度降低,MVD 升高,在低分化与未分化间无明显差异($P > 0.05$),其原因可能为“血管热区”选择不当,但这并不影响其结果,其他组间差异均有显著性($P < 0.01$),临床分期处于 A、B 期(局限性的)MVD 明显低于 C、D 期(浸润、转移性)($P < 0.01$),生存在 2 年以内者的 MVD 明显高于生存 2 年以上者($P < 0.05$),说明 MVD 与前列腺癌的病理分级、临床分期、预后密切相关,是反映其生物学行为的重要参考指标,这与 Weidner^[1]等报告结果一致。

本研究结果还显示,前列腺增生症细胞核 DNA 倍体均在二倍体范围内,其 DNA 平均倍体值明显低于前列腺癌,在不同分化的前列腺癌中,随癌分化程度降低,DNA 平均倍体值增大,组间差异均有显著性($P < 0.01$),并出现异多倍体,A、B 期(局限性)DNA 平均倍体值明显低于 C、D 期(浸润、转移性)($P < 0.01$),生存在 2 年以内者的 DNA 平均倍体值明显高于生存 2 年以上者($P < 0.05$),说明癌细胞核内 DNA 含量高者预后差,与白培明等^[6]和 Arline 等^[7]报告结果一致。

经直线相关分析显示,前列腺癌中 DNA 倍体与 MVD 间存在正相关关系,说明 MVD 高,DNA 倍体增加,推测二者综合分析可更好地反映前列腺癌患者的预后。

参考文献:

- [1] Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma[J]. Am J Pathol, 1993, 143(1): 401-409.
- [2] Steinbeck RG, Heselmeyer KM, Auer Gu. DNA ploidy in human colon-orectal adenomas[J]. Anal ytoquant C ytohistol., 1994, 16(2): 196-201.
- [3] Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective[J]. Hum Pathol, 1992, 23(3): 273-279.
- [4] Campbell SC. Advances in angiogenesis research, relevance to urologic oncology[J]. JUrol, 1997, 158(5): 1663-1674.
- [5] 小野真弓, 桑野倍彦. がん组织における血管新生の意义[J]. 最新医学, 2000, 5(9): 1902-1908.
- [6] 白培明, 朱积川, 王晓峰, 等. DNA 图像分析在前列腺癌中的应用[J]. 中华病理学杂志, 1998, 27(2): 145-146.
- [7] Arline D, Deitch phD, et al. Significance of abnormal DNA ploidy histograms in localized prostate cancer and adjacent benign prostatic tissue[J]. Cancer, 1993, 73(5): 1692-1700.

(周永红校对)