

CD44v6、p53、PCNA 在非小细胞肺癌中的表达研究

高 琨¹, 宋桂云², 邱 明¹

A Study on Expression of CD 44v6, p53, and PCNA Protein in Non-small Cell Lung Cancer

GAO Kun, SONG Gui-yun, Qiu Ming

Department of pathology, Yuxi First People's Hospital, Yuxi 653100, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between the expression of CD44v6, p53, PCNA protein and the clinical pathological characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Expression of CD44v6, p53, PCNA protein was detected in 74 NSCLC samples by immunohistochemistry. **Results** The positive rate of CD44v6 expression was significantly higher in NSCLC with lymph node metastasis (63.3%) than that without lymph node metastasis (31.8%) and PTNM stage ($P < 0.05$). The positive rate of p53 in well cell differentiation group (28.6%) was significantly higher than that in poor differentiation group (57.4%) and PTNM stage ($P < 0.05$). PCNA staining intensity index (SII) indicated closer relationship between cell differentiation, lymph node metastasis and PTNM stage of NSCLC ($P < 0.05$). **Conclusion** Overexpression of CD44v6, p53 and PCNA may be relative prognosis of the patient with NSCLC, and to predict metastasis and prognosis of NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Immunohistochemistry; CD44v6; p53; PCNA; Prognosis

摘要:目的 研究 CD44v6、p53、PCNA 三种基因蛋白与非小细胞肺癌(NSCLC)临床病理特征的关系。方法 用 S-P 免疫组化检测 74 例 NSCLC 三种基因蛋白的表达。结果 CD44v6 阳性表达与淋巴结有无转移、PTNM 分期有显著差异($P < 0.05$)。p53 阳性表达与肺癌细胞的分化程度、临床分期有显著差异($P < 0.05$)。PCNA 染色强度指数与肺癌分化程度、淋巴结有无癌转移、PTNM 分期有显著差异($P < 0.05$)。结论 CD44v6、p53、PCNA 过表达与 NSCLC 的预后不良有密切关系,可作为临床评估、预测肿瘤转移潜能和预后的指标。

关键词:非小细胞肺癌;免疫组化;CD44v6;p53;PCNA;预后

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)02-0093-03

0 引言

肿瘤的发生是一个多因素的共同参与、多阶段的复杂生物学过程,与抑癌基因失活、核内 DNA 的无限增殖、细胞间粘附和传递有关^[1]。为此,我们对 74 例 NSCLC 组织中的 CD44v6、p53、PCNA 三者进行检测,探索它们与 NSCLC 的临床病理特征并为预后提供可靠指标。

1 材料和方法

1.1 材料 收集 1997 ~ 2001 年间经病理证实 NSCLC 手术切除标本共 74 例,术前未做化疗和放

疗。男 44 例、女 30 例,年龄 26 ~ 75 岁,平均年龄 55 岁。按 UICC1997 年肺癌 PTNM 分期标准: + 期 24 例, + 期 50 例。

1.2 试剂和方法 采用 S-P 法,CD44v6、p53、PCNA 三种单克隆抗体及 S-P 试剂盒均购自北京中山生物技术有限公司,工作浓度 1:50, DAB 显色。用已知阳性乳腺癌组织为阳性对照,用 PBS 代替一抗为阴性对照。

1.3 结果判定 CD44v6 阳性细胞膜呈棕黄色,见图 1。p53、PCNA 阳性细胞核呈棕黄色,见图 2、3。阳性表达超过同类细胞数 10% 为阳性。PCNA 的阳性表达参照文献[2]的方法,每张切片至少检测 500 个细胞计算 PCNA 阳性细胞数,染色强度分为 4 级即阴性、弱阳性、中度着色及深度着色,计数每一强度细胞数,计算 PCNA 染色强度指数(PCNA

收稿日期:2002-11-18;修回日期:2003-02-19

作者单位:1.653100 云南省玉溪市第一人民医院病理科;2.内蒙古赤峰市平煤集团总医院病理科

SII) = (弱阳性细胞百分数 ×1) + (中等强度细胞百分数 ×2) + (强阳性细胞百分数 ×3)。

1.4 统计学处理 采用卡方检验和 t 检验。

2 结果

2.1 CD44v6、p53、PCNA 表达与 NSCLC 临床病理特征关系,见表 1。CD44v6、p53 总的阳性表达率分

别为 44.6% (33/74)、45.9% (34/74)。PCNASII 随肿瘤分化程度的降低、临床分期的增加而升高。

2.2 CD44v6 在淋巴结有无转移、+ 期与 + 期阳性表达率相比均有显著差异 ($P < 0.05$)。在高、中、低分化各组的阳性表达率相比无显著差异 ($P > 0.05$)。

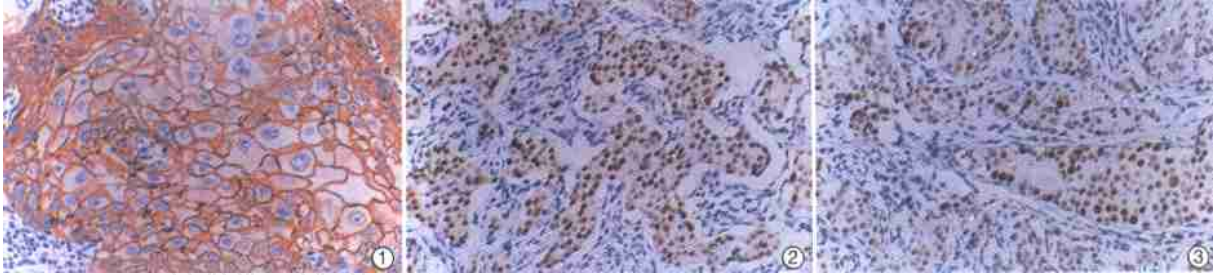


图 1 肺鳞癌细胞 CD44v6 阳性表达 S-P 法 ×400; 图 2 肺鳞癌细胞 p53 阳性表达 S-P 法 ×100; 图 3 肺鳞癌细胞 PCNA 阳性表达 S-P 法 ×100

表 1 CD44v6、p53、PCNA 表达与 NSCLC 临床病理特征的关系

病理特征	例数	CD44v6		P	p53		P	PCNASII	
		n	%		n	%		SII	P
分化程度									
高	28	11	39.3	>0.05 *	8	28.6	>0.05 *	65	>0.05 *
中	18	10	52.3	>0.05 **	10	52.6	<0.05 **	67.1	<0.05 **
低	28	12	42.3		16	57.4		98.9	
淋巴结转移									
+	30	19	63.3	<0.05	14	46.7	>0.05	96.3	<0.05
-	44	14	31.8		20	45.5		68.2	
临床分期									
+	30	9	30.0	<0.05	11	36.7	<0.05	63.1	<0.05
+	44	24	60.0		23	57.5		97.4	

注: * 为高中分化组差异; ** 为高低分化组差

2.3 p53 阳性表达率在高低分化两组间、+ 期和 + 期阳性表达率相比均有显著差异 ($P < 0.05$)。在高中分化两组、淋巴结有无转移两组相比均无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.4 PCNASII 在高低分化两组、淋巴结有无转移、+ 期与 + 期相比均有显著差异 ($P < 0.05$)。高中分化两组相比无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.5 CD44v6、p53 阳性表达率、PCNA 染色强度指数与患者性别、年龄、肿瘤大小均未见显著差异 ($P > 0.05$)。(表 1 相关统计数据未显示)

3 讨论

3.1 CD44 是广泛存在于细胞表面的跨膜糖蛋白分子,与肿瘤细胞的生长和转移有关,CD44 的变异型 CD44v6 的表达可作为筛选肿瘤转移、复发及预后评估的生物学指标^[3]。国外学者研究发现没有

转移能力的鼠胰腺癌 BSP73AS 细胞株只表达 CD44S(标准型),而具有转移能力的 BSP73ASML 细胞株既表达 CD44S 又表达 CD44v(变异型),CD44v 的表达水平比 CD44S 高 10 倍。筛选 BSP73ASML 细胞株的 cDNA 基因库得到两个 cDNA 克隆 pMcta-1 和 pMcta-2,测序结果表明两者均为 CD44v6^[4]。本研究结果也说明 CD44v6 与 NSCLC 的不良预后有关。

3.2 现已知人类多种恶性肿瘤中存在 p53 基因突变,并定位于人染色体 17p^{13.1},突变后 p53 基因蛋白表达产物半衰期延长,导致 p53 蛋白在细胞核内积聚,能用免疫组化检测。Mitsudomi 等^[5]研究表明突变型的 p53 基因能促进细胞转化,具有致癌效应,可能发生在肺癌早期并认为 p53 是判断预后较为可靠的指标。本组实验表明 p53 阳性表达率与病人年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移未见显著相关。但

随肿瘤细胞分化程度的降低、临床分期的增高而升高,且均有显著差异 ($P < 0.05$)。说明 p53 与 NSCLC 的发生、发展过程相关。

3.3 PCNA 又称周期素,是一种 36×10^3 U 酸性核蛋白。它的出现明显与细胞核增殖有关,在静止期细胞中含量很少, G_1 晚期开始增加、S 期达到高峰, G_2 、M 期明显下降。本组研究中 PCNASII 随肿瘤分化程度的降低而升高、临床分期的增高而升高、在淋巴结有无转移各组之间均有显著差异 ($P < 0.05$)。这一结果和 Sheneber 等^[6] 研究结果大体一致。说明 PCNASII 升高与肿瘤细胞增殖活性、转移情况有关。我们的结果表明 CD44v6、p53、PCNA 过表达均与 NSCLC 的不良预后有关,但在细胞的分化程度、淋巴结有无转移之间 CD44v6、p53 的表达却存在不同的结果,这也说明肿瘤的发生、发展过程是一个多因素参与的复杂生物学过程。在设计研究方案时应考虑到各种基因的不同生物学特性,合

理选择基因才能取得较为满意的结果。

参考文献:

[1] MulolerJ,Kru ytP,SewnathM,etal.Coloectalcancer prognosis and expression of exon V6 -containing CD44 proteins[J].Cancer, 1994,34 (4) :1470-1476.
 [2] 田秀娟,高子芬,韩志惠,等.乳腺癌 c-erBb-2、p21、增殖细胞核抗原(PCNA)和激素受体的表达意义[J].中华病理学杂志,2000, 29(1) :56-57.
 [3] DallP,HeiderK,KondoH,etal.Surface protein expression and messenger RNA -splicing of CD44 in uterine cervical cancer and normal cervix epithelium[J].Cancer Res,1994,54 (2) :3337-3341.
 [4] 孙莉,韩军,姚俊涛,等.CD44v6 在非小细胞肺癌中的表达及临床病理学意义[J].中国肺癌杂志,2002,5(1) :48-50.
 [5] Mitsudomi T,Takahashi T.Genetic abnormalities in lung cancer and their prognostic implications[J].Jap Cancer Chemother, 1996,23 (8) :990-996.
 [6] Sheneber A,Shibate H,Sampalis A,etal.Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in colorectal cancer [J].Cancer,1993,21 (3) :170.

(刘红武校对)

短篇个案

右腹股沟区平滑肌肉瘤 1 例

刘震,张丽华

关键词:腹股沟;平滑肌肉瘤;免疫治疗
 中图分类号:R739.9 文献标识码:D
 文章编号:1000-8578(2004)02-0095-01

患者,女,67岁,一年前无意中发现右腹股沟有一黄豆大小肿物,渐大,无疼痛。在本院以淋巴结肿大服用消炎药物治疗无明显好转,且出现轻度疼痛。查体:右侧腹股沟区有约 3cm × 2cm 大小肿物,局部皮肤无红肿,轻度压痛,肿物中等硬、边界清、活动。局部 B 超示右侧腹股沟区实质性肿物。2002 年 2 月入院行肿瘤切除术,术中见病灶于皮下组织内,质硬、无包膜,与周围组织粘连,腹

壁浅静脉穿过肿瘤,上端管壁增厚。病理学检查:肿物为灰白色,似有包膜,切面灰暗鱼肉状;镜下肿瘤组织由梭形细胞构成,部分区域梭形细胞束状交织排列,浸润周围组织,瘤细胞胞浆丰富,核为杆状,异型性明显,有瘤巨细胞,可见核分裂相(1~3个/HPF);Masson 三色染色及 V-G 染色支持肌源性。免疫组化:Vimentin 阳性,Desmin 阳性,Myoglobin 阴性。最后诊断为平滑肌肉瘤,

再行扩大切除术,术后以白细胞介素-免疫治疗。

讨论:平滑肌肉瘤多发生于深部软组织,如子宫和胃肠道,发生于浅表软组织者非常少见,偶见躯干和四肢,发生于腹股沟区常因误诊为淋巴结肿大而延误治疗。浅表软组织肉瘤组织学类型通常分为真皮平滑肌肉瘤和皮下平滑肌肉瘤;前者起源于皮肤竖毛肌,位于真皮内,呈弥漫性生长,细胞异型性小,与皮肤附件关系密切,复发率高;后者来源于血管平滑肌等,呈结节性生长,肿瘤细胞高度异型。本例发生可能与腹壁浅静脉有关,因其呈结节性生长,瘤细胞异型性明显,故属于皮下平滑肌肉瘤。由于肿瘤表浅,易于早期发现,但常因误诊为淋巴结肿大而延误治疗。本病治疗应做扩大性切除术,对化、放疗不敏感酌情辅以免疫治疗。

(周永红校对)

收稿日期:2002-12-23; 修回日期:2002-12-26
 作者单位:300142 天津,解放军第 254 医院外六科