

Ki67 在鼻咽癌中的表达及意义

石小燕¹, 胡国清^{1*}, 曹荣华²

The significance of the expression of Ki 67 antigen in nasopharyngeal carcinoma

SHI Xiao -yan, HU Guo -qing, CAO Ron g -hua

Department of oncology, Tongji hospital, Tongji medical college, Huazhong university of science and technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective To detect the expression of Ki67 in the nasopharyngeal carcinoma (NPC) and study its relation to the biological behavior and prognosis of NPC. **Methods** 56 cases of biopsy specimens of NPC were collected and immunostained with Ki67 monoclonal antibody by means of the streptavidin peroxidase method. The patients were followed up periodically, and then their biological behavior and prognosis were statistically analyzed. **Results** The percentage of Ki67 positive cells in the NPC specimens ranged from 0 to 31%. The staining was nuclear. Of the 56 cases, only 16 cases (28.6%) showed Ki67 HPI and 40 (71.4%) showed Ki67 LPI. Patients who highly expressed Ki67 had a higher radiosensitivity and a better prognosis. Conversely, those who lowly expressed Ki67 had a stronger radioresistance and a poor prognosis. **Conclusion** Based on these findings, Ki67 immunohistochemical staining is considered as one of the independent factors of radiosensitivity and prognosis.

Keywords: Ki67; Nasopharyngeal carcinoma (NPC); Biological behavior; Prognosis

摘要:目的 观察 Ki67 在鼻咽癌中的表达及其与鼻咽癌生物学行为和预后的关系。方法 应用 SP 免疫组化染色法检测鼻咽癌患者放疗前活检组织石蜡标本中 Ki67 在鼻咽癌中的表达情况。结果 56 例鼻咽癌标本中, Ki67 阳性表达范围为 0~31%, 其中高表达者 16 例, 低表达者 40 例(含 14 例阴性)。Ki67 高表达者, 对射线敏感, 预后较好; 反之, 对射线不敏感, 预后较差。结论 Ki67 可作为评估鼻咽癌患者放射敏感性、预测预后的独立指标之一。

关键词: Ki67; 鼻咽癌; 生物学行为; 预后

中图分类号: R739.62 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)01-0004-03

0 引言

Ki67 是一种细胞增殖核抗原, 研究表明其指数高低可用于评估恶性肿瘤的预后和判断远隔脏器转移的危险性。目前 Ki67 在乳腺癌、肺癌、胃癌、大肠癌等中的报道较多, 而在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)中的报道较少。本文以鼻咽癌为研究对象, 采用免疫组化法检测其在鼻咽癌组织中的表达及意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集我院 1996 年诊治的 56 例 NPC 患者的治疗前鼻咽肿瘤活检石蜡标本。男性 41 例, 女性 15 例, 男女之比为 2.73 : 1。年龄 21~68

岁, 中位年龄 49 岁。病理类型: 低分化鳞癌 43 例, 泡状核细胞癌 7 例, 未分化癌 5 例, 其它类型 1 例。按 1992 年福州会议分期标准, T₁ 12 例、T₂ 22 例、T₃ 18 例、T₄ 4 例, 临床分期 I 期 3 例、II 期 14 例、III 期 27 例、IV 期 12 例。均采用 6MVX 线常规分次照射, 鼻咽部放射治疗总剂量(D_T) 6600~8800cGy, 对疗程结束后仍然有鼻咽肿瘤残留的患者, 加腔内放疗 2~3 次, 每次参考点剂量 600~800cGy。根据颈部有无颈淋巴结转移情况, 按常规进行治疗性或预防性放疗。治疗中定期用间接鼻咽镜检查鼻咽肿瘤消退情况, 放疗结束后定期复查或随访, 统计分析其 5 年生存率。

1.2 方法 将经中性福尔马林固定、石蜡包埋的鼻咽活检标本制成 5μm 厚的切片, 采用 SP 免疫组化染色, 以已知阳性乳腺癌组织作为阳性对照, 以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照。

1.3 判定标准 Ki67 阳性细胞为核境界清晰的棕色、棕褐色颗粒沉着细胞。每张切片随机计数 5 个

收稿日期: 2003-04-08; 修回日期: 2003-07-23

基金项目: 湖北省财政厅社会发展资助项目(99-038)

作者单位: 1. 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心; 2. 郟阳医学院外科教研室(*通讯作者)



视野,共计 1000 ~ 1500 个肿瘤细胞中的阳性细胞。计算阳性细胞百分比 = (阳性细胞数/计数肿瘤细胞总数) × 100%。参考相关文献资料 Ki67 记数标准^[1]:以 20% 为界, >20% 为高表达(HPI), <20% 为低表达(LPI), 无染色为阴性(-)。

1.4 统计方法 应用 SPSS 软件,选用卡方(χ^2)检验及 Log-Rank 检验法,分析 Ki67 表达与 NPC 临床分期、放射敏感性及其预后有无相关性。

2 结果

56 例 NPC 标本中, Ki67 阳性表达范围为 0 ~ 31%, 其中 LPI 者 40 例(71.4%), 含 14 例阴性(Ki67LPI 和阴性之间在统计学上无明显差异), HPI 者 16 例(28.6%)。Ki67 的表达与 NPC 的 T 分期及临床分期无明显相关性。

以 $D_T < 40G_y$ 鼻咽原发肿瘤明显消失者(即间接鼻咽镜下肉眼观肿瘤缩小超过原肿瘤大小的二分之一)视为放射敏感,共 24 例。其中 Ki67HPI 者 13 例, LPI 者 11 例。 $D_T > 40G_y$ 原发肿瘤消退不明显(即间接鼻咽镜下肉眼观肿瘤缩小不足原肿瘤大小的二分之一)或放疗结束时仍有肿瘤残存者视为放射低敏感,共 32 例。其中 Ki67HPI 3 例, LPI 29 例。经 χ^2 检验: Ki67 与放射敏感性之间有相关性, Ki67 高表达者对射线敏感。

56 例病例均随访 5 年以上, 5 年生存率为 51.8%。5 年内死亡的 27 例中, 死于远处转移 14 例, 死于颈部或鼻咽部复发者 11 例, 其他 2 例。

3 讨论

鼻咽癌是头颈肿瘤中具有鲜明流行病学、组织病理学、临床和治疗学特征的一种肿瘤,它具有明显的地区性、部分人群易感性、家庭集聚现象和发病率的相对稳定性。其治疗以放疗为主,但至今疗效仍不十分满意,若在放疗前即可准确评估预后,制定个体化的治疗方案,则可能提高疗效。临床观察到不同患者的鼻咽癌生长速度各不相同,甚至差异很大,这主要是因为影响肿瘤生长的两个主要因素——增殖和凋亡及其相互的比值,在不同患者间变动幅度甚大。大量的研究表明癌细胞的增殖活性则是影响鼻咽癌生长进展的主导因素^[2], 肿瘤细胞的增殖活性与肿瘤的生物学行为及预后密切相关。Ki67 抗原是 1983 年由 Gerdes 等发现在增殖细胞中表达的一种核抗原,也是目前较为肯定的核增殖标志基因,存在于细胞周期中除 G_0 期以外的所有阶段。它开始表达于细胞周期的 G_1 期,在 S 期及 G_2 期表达增加,至 M 期达高峰,在分裂晚期很快消失。由于其

半衰期短,脱离细胞周期后迅速降解,故已成为目前检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标^[3]。国内外许多研究表明, Ki67 抗原的过量表达与乳腺癌、肺癌、胃癌、大肠癌等恶性肿瘤的恶性生物学行为和预后密切相关,且 Ki67 有可能作为确定癌前人群中高危个体的生物学标志物^[4-7]。

实验表明头颈部肿瘤 Ki67 阳性表达范围为 0 ~ 48%, 且 60% 属低表达(Ki67 < 20%), 低表达表示肿瘤增殖率低,增殖率低且异常 p53 蛋白阳性的肿瘤对放射线相对不敏感。增殖率高的肿瘤放射敏感性高,疗后肿瘤显著退缩,3 年后局部复发率明显低于低增殖率者,而且 Ki67 比 T 分期能更好地预测肿瘤的放射敏感性^[6]。Gabusi 等报道的 NPC 中 Ki67 高表达占 35%, 而我们的研究中,鼻咽癌细胞的 Ki67 阳性表达范围为 0 ~ 31%, 其中 HPI 者仅为 28.6%, 比文献报道的低^[8]。本文实验结果表明 Ki67 抗原表达与鼻咽癌的临床分期无明显相关性($P > 0.05$), 这与 zheng 等的报道相反^[9]。Raybaud 等研究中发现头颈部鳞癌组织中 Ki67 低表达者,对放疗不敏感。相反, Ki67 高表达者,即使临床分期较晚,放疗也能获得较好的效果^[6]。我们的实验也证实了这一观点,即 Ki67 表达的高低在一定程度上反应了肿瘤细胞的增殖活性, Ki67 低表达者,由于肿瘤细胞处于较低的增殖状态,对放疗较为抗拒;而高 Ki67 表达者由于肿瘤细胞较多地处于增殖周期,即其生长部分(Growth Fraction, GF: 指处于周期中细胞的比例)所占的比例高,而高 GF 肿瘤往往对放射治疗敏感,局部放疗效果好^[7]。Jayasurya 等研究中发现 NPC 组织中,锌及金属硫基蛋白 metallothionein (MT) 的水平高低与 Ki67 表达呈线性相关^[10], 表明 NPC 的增殖活性与 MT 和锌相关,这为我们进一步认识鼻咽癌提供了生化依据。

综上,鼻咽癌患者中 Ki67 高表达者对放疗敏感,且预后较好;反之, Ki67 低表达者对放疗不敏感,预后较差。因此, Ki67 可作为评估鼻咽癌患者放射敏感性、预测预后的独立指标之一。不仅如此,临床上还可以根据患者治疗前的癌组织中 Ki67 表达情况来选择适当的个体化治疗方案,以提高鼻咽癌患者的局控率和生存率。此外,也为应用基因工程技术,提高 NPC 癌组织中锌及 MT 的含量等,以促使 Ki67 表达升高等研究提供了理论基础。

参考文献:

- [1] TutVM, BraithwaiteKI, AngusB, et al. CyclinD1 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with p53, wsf1, PR and Ki67 [J]. British Journal of Cancer, 2001, 84 (2),

270-275.

[2] 钟碧玲,宗永生.癌细胞有丝分裂和凋亡对鼻咽癌生长的影响[J].肿瘤,2001,21(4):257-259.

[3] Hall PA. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulation in some neoplasms[J]. J Pathol, 1990, 162(4): 285-288.

[4] Pinder SE, Wenck y P, Sibberin g DM, et al. Assessment of the new proliferation marker MIB1 in breast carcinoma using immunohistochemical analysis: association with other prognostic factors and survival[J]. Br J Cancer, 1995, 71(2): 146-150.

[5] Ramires M, David L, Leita D, et al. Ki67 labelling index in gastric carcinomas[J]. J Pathology, 1997, 182(1): 62-67.

[6] Ra ybaud-Diogene H, Fortin A, Morency R, et al. Markers of radioresistance in squamous cell carcinomas of the head and neck: A clinicopathologic and immunohistochemical study[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(3): 1030-1038.

[7] Liu SC, Edward RS, Margie LC, et al. Markers of cell proliferation in normal epithelium and dysplastic and neoplastic oral cavity[J]. Cancer Epidemiol Biom Prevention, 1998, 7(5): 598-603.

[8] Gabusi E, Lattes C, Fiorentino M, et al. Expression of Epstein-Barr virus-encoded RNA and biological markers in Italian nasopharyngeal carcinomas[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2001, 20(3): 371-376.

[9] Zhen g X, Hu L, Chen F, et al. Expression of Ki67 antigen, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, and Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1994, 30B(5): 290-295.

[10] Ja yasurya A, Ba y BH, Ya p WM, et al. Proliferative potential in nasopharyngeal carcinoma: correlations with metallothionein expression and tissue zinc levels[J]. J Carcinogenesis, 2000, 21(10): 1809-1812.

(贺文校对)

短篇个案

宫颈葡萄状肉瘤 1 例报告

贾圣容¹, 罗峻²

关键词: 宫颈; 葡萄状肉瘤; 病理诊断
 中图分类号: R737.33 文献标识码: D
 文章编号: 1000-8578(2004)01-0006-01

0 引言

葡萄状肉瘤是胚胎型横纹肌肉瘤的一种特殊类型, 又称葡萄状胚胎型横纹肌肉瘤。该肿瘤主要见于 10 岁以下儿童, 多见于泌尿生殖道和呼吸道。近年来我们诊断 1 例宫颈葡萄状肉瘤, 现报道如下:

1 临床资料

女性患者, 53 岁(病检号 2016634), 从 2000 年 6 月开始出现阴道不规则接触性出血。当地医院妇检发现宫颈处有一蚕豆大息肉, 摘除后送病检。病理报告为“宫颈粘膜息肉”。术后一个月在宫

颈原部位又长出一息肉样肿物, 当地医院病检后仍报告为“粘膜息肉”。2001 年 6 月到武汉大学中南医院就诊时, 此宫颈“粘膜息肉”已先后复发 8 次, 在多家医院均报告为“宫颈粘膜息肉”。

肉眼特征: 送检物 2.0 × 1.5 × 1.0 cm³, 灰红色, 外观光滑, 较透明, 呈息肉状, 有短蒂。切面灰红色, 呈粘液水肿状。

镜下特征: 低倍镜下见肿物息肉状, 表面被覆复层鳞状上皮, 局部溃破。鳞状上皮可见一宽带状细胞密集区, 瘤细胞约 5~10 余层(图略)。瘤细胞多数呈圆形或短梭形, 胞浆稀少, 核深染, 核

分裂易见。部分区域见有较丰富嗜酸胞浆的横纹肌母细胞样细胞(图略)。带状细胞密集区下方为粘膜水肿样区域, 瘤细胞较稀疏, 但在血管周围有聚集倾向, 其内见少量长梭形或长带状瘤细胞(图略)。经免疫组化染色, 部分瘤细胞呈 myoglobin 及 myosin 阳性染色。病理诊断为宫颈葡萄状肉瘤。

2 体会

本例葡萄状肉瘤无论是肉眼形态, 还是镜下的组织学特征均符合其诊断标准, 是 1 例较典型的葡萄状肉瘤。在病例诊断中, 本瘤尤其应注意与炎性息肉相鉴别。息肉样外观、粘膜下密集的肿瘤细胞形成的“形成层”或“新生层”及存在不同分化程度的横纹肌母细胞等是诊断该瘤的重要依据, 而炎性息肉则是粘膜上皮腺体、血管及纤维组织共同增生所致, 其内常伴有较多炎性细胞, 不见异型细胞。仔细观察切片, 二者的鉴别应该是不困难的。

(周永红校对)

收稿日期: 2003-06-02; 修回日期: 2003-10-27
 作者单位: 1. 441000 湖北省襄樊市中医院病理科; 2. 武汉大学中南医院病理科