

· 短篇个案 ·

FHIT 基因与 HER₂ 在非小细胞肺癌中的表达

邱丹, 黄毅, 刘建英, 钟丽萍

关键词: 脆性组氨酸三联体基因; 人表皮生长因子受体 2; 肿瘤; 肺
中图分类号: R734.2 文献标识码: D
文章编号: 1000-8578 (2007) 10-0812-02

0 引言

在多种恶性肿瘤中常有脆性组氨酸三联体 (fragile histidine traid, FHIT) 基因的改变。人类表皮生长因子受体基因 (erbB 基因) 家族是编码人体表皮生长因子受体 (human epidermal-growth-factor receptor, HER) 的癌基因。erbB₂ 基因是编码 HER₂ 的癌基因, 文献报道 HER₂ 参与恶性肿瘤的发生、发展过程。我们探讨了 FHIT 基因及 HER₂ 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的表达意义与临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 我院经肺穿刺、纤维支气管镜活检的肺癌标本 38 例, 胸外科手术切除的肺癌标本 12 例。经病理确诊, 鳞癌 27 例、腺癌 18 例、腺鳞癌及大细胞癌 5 例。其中男 32 例, 女 18 例, 年龄 35~78 岁, 中位年龄 53.3 岁。对照组为手术切除的正常肺组织共 21 例。

1.2 方法 免疫组化 Envision 法。石蜡切片, 厚 4 μm, 常规脱蜡至少, 严格按试剂盒操作, 苏木素复染、脱水、透明、封片。免疫组化染色结果判定标准如下: FHIT 基因表达产物 (FHIT 蛋白) 定位于细胞质, 阳性呈棕黄色颗粒, 散在分布, 弱到强染色。每张切片在光镜下随机选取高倍视野计数 500 个细胞, 按染

色强度和阳性细胞百分率计分, (-): 无染色或阳性细胞 10% 为阴性; (+): 阳性细胞 > 10% 为阳性。HER₂ 定位于细胞膜和细胞浆。(-): 所有细胞均未出现棕黄色; (±): 25% 的细胞出现棕黄色; (+): > 25% 的细胞出现棕黄色; (++) : > 50% 的细胞出现棕黄色; (+++) : > 75% 的细胞出现棕黄色。肺癌组织 HER₂ 染色与癌旁非癌上皮组织染色 HER₂ 相差 (++), 则为过度表达。

2 结果

50 例非小细胞肺癌中, 经免疫组化检测 FHIT 蛋白有 35 例阳性, 表达率为 30.0%, 与正常肺组织 80.95% 比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。非小细胞肺癌组织中的 FHIT 蛋白表达率鳞癌为 18.5%、腺癌为 44.40%, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。有淋巴结转移组 FHIT 蛋白表达率 15.79%; 无淋巴结转移组 FHIT 蛋白的表达率为 38.71%, 两者差异有统计学意义 (P < 0.05)。在肺癌 TNM 分期中, I 期 21.88% 与 II 期 44.44% FHIT 蛋白表达率比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。50 例肺癌中非小细胞肺癌组织中, HER₂ 的过度表达率为 56.0%, HER₂ 的过度表达与肺癌的病理类型不相关 (P > 0.05); 而 HER₂ 的过度表达与肺癌淋巴结转移及

TNM 的分期相关, HER₂ 的过度表达率在有淋巴结转移组与无淋巴结转移组比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。HER₂ 的过度表达率随 TNM 的分期增加而增加。肺癌组织中 FHIT 基因表达与 HER₂ 的过度表达存在负相关关系 (r = -0.38, P < 0.05)。

3 结论

FHIT 基因定位于 3p 14.2, 跨越脆性位点 FRA3B, 总长 > 500 Kb, cDNA 只有 1 kb 左右, 其含 10 个外显子。FHIT 基因失活方式主要为基因缺失^[1], 基因突变, 小片段 DNA 的插入^[2], 与 CPG 区域的甲基化, 基因的失活导致蛋白表达下调。本研究结果表明: 在肺癌组织中存在 FHIT 基因表达显著下降。鳞癌中 FHIT 基因的表达率低于腺癌, 其差异有统计学意义, FHIT 基因是烟草中致癌物作用的靶点, 而鳞癌中 FHIT 基因表达下降高于腺癌, 可能跟吸烟与肺鳞癌关系更为密切有关。erbB 基因是在研究禽成红细胞增生病毒 (avian erythroblastosis virus, AEV) 的过程中发现的癌基因, erbB₁、erbB₂ 是其中两个主要成员之一, erbB₂ 基因的编码 HER₂ 的癌基因, HER₂ 与配体结合后, 通过自动磷酸化参与细胞的信号传递, 信号在细胞内通过蛋白激酶级联传递, 最终调节细胞的生长及分裂。本研究结果表明, 肺癌中存在的 HER₂ 过度表达, 而 HER₂ 的过度表达与肺癌的病理类型不相关。有淋巴结转移肺癌组织 FHIT 基因表达低于未发现淋巴结转移肺癌组织, 这提示 FHIT 基因在肺癌进展中可能起一定作用, 与肺癌侵袭转移癌的发生有关, TNM 临床分期早的 I 期、II 期比 III 期、IV 期 FHIT 基因表达率低, 说明在肺癌中 FHIT 基因的失表达早期发挥作用, 多数学者推测在肺癌发生的多步过程中, FHIT 基因改变早于 p53 基因的突变^[3]。因而免疫组化分析肺穿刺、纤维支气管镜活检的肺癌活组织中

收稿日期: 2006-09-11; 修回日期: 2006-12-14
基金项目: 遵义市科研基金资助项目 (遵市科合 2004)
作者单位: 563002 贵州省遵义医院呼吸内科
作者简介: 邱丹 (1965-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事肺癌的早期诊断及治疗

and functional [J]. Cancer Immunol Immunother, 2003, 52 (3): 194-198.

[5] Martin R Muller, Frank Grunebach, Alessio Nencioni, et al. Transfection of

Dendritic Cells with RNA Induces CD4+ and CD8-Mediated T Cell Immunity Against Breast Carcinomas and Reveals the Immunodominance of

Presented T Cell Epitopes [J]. J Immunol, 2003, 170 (12): 5892-5896.

[编辑: 周永红; 校对: 马福元]



针吸细胞学诊断脊索瘤的探讨(附 5 例报告)

裴学菊^{1,2},周宜兰¹,罗代珍¹,胡余昌¹,陈路¹,柯芳¹,王飞¹

关键词:针吸细胞学;脊索瘤

中图分类号:R738.1 文献标识码:D

文章编号:1000-8578(2007)10-0813-02

0 引言

脊索瘤是一种较少见的低度恶性肿瘤,其呈缓慢侵袭性生长,多次局部复发,诊断主要靠 X 线、CT、MRI 及组织学诊断,经针吸细胞学诊断脊索瘤,查阅国内文献报道甚少,现报道我院经针吸细胞学诊断的 5 例脊索瘤,结合文献复习作一报道,探讨针吸细胞学诊断脊索瘤的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 5 例患者中,男 4 例,女 1 例;年龄分别为 35、48、51、64 及 73 岁;部位:5 例肿块均位于骶尾部;肿物大小:最大 3 cm × 3.5 cm × 3 cm,最小 1 cm × 0.8 cm × 1 cm;自觉肿物生长时间:2 年 2 例,3、6、8 个月各 1 例,5 例首发症状均为骶尾部肿物,其中 1 例为脊索瘤术后 3 个月复发;临床症状:骶尾部有周围轻度疼痛不适及下肢麻木 4 例,肛门有轻度下坠感便秘 1 例,表面皮肤颜色正常 2 例,色素加深 3 例,5 例表面皮

肤完整均无溃疡形成、且活动度较差,3 例呈分叶状;临床诊断:1 例为脂肪瘤、2 例为脊索瘤(其中 1 例为脊索瘤复发)、1 例为软纤维瘤、1 例软骨肿瘤;抽吸物形状:5 例抽吸物均为粘稠胶冻样,其中 4 例为血性粘稠物、1 例为无色粘稠物。

1.2 方法 仔细检查肿物,选择进针方向,常规皮肤消毒后用一次性 5 ml 无菌性注射器针吸涂片 1~2 张,自然干燥后,1 张行瑞氏染色常规镜检,抽吸组织较多时可采用琼脂石蜡双包埋行组织学检查。

2 结果

5 例行针吸细胞学检查诊断为骶尾部脊索瘤,其中 4 例为大量猩红色物中有较多泡沫状细胞,1 例复发病例除上述细胞成分外,还可见梭形细胞、软骨细胞样细胞、慢性炎性细胞。针吸细胞学诊断后再行影像学 CT、MRI 诊断,显示 3 例呈分叶状软组织块影、边界尚清、骨密度不均,2 例骶尾骨示骨性破坏,瘤体

内有少量不规则钙化。5 例手术切除标本,4 例界限不清,1 例似有包膜,肿瘤切面呈半透明灰褐色的胶冻样物;4 例肿物中心有坏死出血区;3 例肿物呈分叶状,2 例无明显分叶状结构、瘤组织质地较韧、软硬不均,呈结节状;组织学诊断 5 例均为骶尾部脊索瘤。

3 讨论

脊索瘤是起源于脊索残余物的肿瘤,这种残余物大多位于椎体内,在人类胚胎发育的第四周时即出现脊索结构。随着胚胎发育,脊索逐渐退化,但位于颅底蝶枕部及脊椎骶尾部的脊索组织不完全退化而残留下来,这种残余组织在一定条件作用下,如刺激和创伤等因素可发生肿瘤性增殖成脊索瘤^[1,2]。脊索瘤好发于人体中线部位或脊椎两侧,可以发生在颅底斜坡、鞍区、脊椎骶尾部,骶尾部脊索瘤占 50%^[3,4],颅底少见。本组 5 例肿瘤部位均位于骶尾部。骶尾部脊索瘤可有神经受压和直肠阻塞表现,脊索瘤好发于中年和老年人^[5]。本组病例均为中老年人,疼痛是常见症状。

细胞学形态特点:最突出特点是大量猩红色粘液样物,其中有较多散在分布的瘤细胞,细胞体积大,呈圆形、多边形、立方形、多角形。胞浆内含有粘液,呈小空泡状,或含大量粘液使整个细胞呈大小不等的空泡状,即囊泡沫状细胞或液滴细胞,瘤细胞大小基本一致,胞核圆形椭圆形较小,可见小核仁,核分裂象少见;还可见少量细胞浆不透明,类似腺上皮细胞,少许慢性炎性细胞、软骨细胞样细胞。脊索瘤高表达角蛋白、S-100、上皮细胞膜抗原,一般认为脊索瘤间质中粘液多者说明肿瘤分化较好,而间质粘液少且瘤组织硬韧者说明恶性度相对

收稿日期:2006-10-09;修回日期:2006-11-09

作者单位:1. 443003 湖北宜昌,三峡大学第一临床医学院;2. 宜昌市中心人民医院病理科

作者简介:裴学菊(1956-),女,大专,副主任技师,主要从事细胞病理诊断

FHIT 蛋白的表达情况,可能作为肺癌早期筛查的指标之一。HER₂ 的过度表达与肺癌淋巴结转移相关及肺癌 TNM 分期相关,说明 HER₂ 在维持晚期肺癌细胞的生长上起重要作用^[4],可以设想,人为干预 HER₂ 的过度表达是治疗晚期肺癌的有效方法。FHIT 基因对细胞增殖起负调控作用,而 HER₂ 对细胞增殖起正调控作用,两者存在负相关关系。总之,在肺癌的发生、浸润、转移病变阶段中存在 FHIT 基因的表达下调和的

HER₂ 过度表达,两者存在负相关关系。

参考文献:

[1] 李立,安倩,冯晓莉,等. 肺癌组织 3 号染色体短臂上抑癌基因异常改变的初步分析[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(7): 399-401.
[2] Roz L, Gramegna M, Ishii H, et al. Restoration of fragile histidine triad (FHIT) expression induces apoptosis and suppresses tumorigenicity in lung and cervical cancer cell lines[J]. Proc

Natl Acad Sci USA, 2002, 99(6): 3615-3620.

[3] Geradts J, Fong KM, Zimmerman PV, et al. loss of Fhit expression in non-small-cell lung cancer: Correlation with molecular genetic abnormalities and clinicopathological features [J]. Br J cancer, 2000, 82(6): 1191-1197.
[4] 邓在春,葛棣,张郭华,等. 人类表皮生长因子受体家族在肺癌中的表达研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4): 207-209.

[编辑:周永红;校对:马福元]