

CD117、CD34、Ki-67在胃肠道间质瘤中的表达及意义

陈金培, 刘国荣, 杨耀湘

陈金培, 刘国荣, 广州市第一人民医院病理科 广东省广州市 510180

杨耀湘, 广州中医药大学基础医学院 广东省广州市 510405
作者贡献分布: 陈金培对此文所作贡献大; 研究过程由陈金培、刘国荣及杨耀湘操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由陈金培提供; 数据分析由杨耀湘完成; 本论文写作由陈金培、刘国荣及杨耀湘完成。

通讯作者: 陈金培, 主治医师, 510180, 广东省广州市, 广州市第一人民医院病理科. yangyaoxiang@163.com

电话: 020-81045130

收稿日期: 2009-08-07 修回日期: 2009-09-10

接受日期: 2009-09-15 在线出版日期: 2009-10-18

Expression of Ki-67 and cluster of differentiation 34 and 117 in gastrointestinal stromal tumors

Jin-Pei Chen, Guo-Rong Liu, Yao-Xiang Yang

Jin-Pei Chen, Guo-Rong Liu, Department of Pathology, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou 510108, Guangdong Province, China

Yao-Xiang Yang, Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China
Correspondence to: Jin-Pei Chen, Department of Pathology, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou 510108, Guangdong Province, China. yangyaoxiang@163.com

Received: 2009-08-07 Revised: 2009-09-10

Accepted: 2009-09-15 Published online: 2009-10-18

Abstract

AIM: To investigate the clinicopathologic and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

METHODS: A total of 53 cases of GISTs were included in the study. The expression of cluster of differentiation 117 (CD117), cluster of differentiation 34 (CD34), smooth muscle actin (SMA), S-100 protein and Ki-67 in GIST specimens was detected by immunohistochemistry. The clinicopathologic features of GISTs were also analyzed.

RESULTS: Of 53 GIST specimens, 47 were positive for CD117 (47/53, 88.7%), 43 positive for CD34 (43/53, 81.1%), 27 positive for SMA (27/53, 50.9%), 10 positive for S-100 (10/53, 18.9%), and 36 positive for Ki-67 (36/53, 67.9%).

CONCLUSION: Combined detection of CD117 and CD34 can improve the diagnostic accuracy of GISTs. The expression of Ki-67 can be used as a prognostic parameter for GISTs as it is correlated with tumor size and risk.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Pathology; Immunohistochemistry; CD117; CD34; Ki-67

Chen JP, Liu GR, Yang YX. Expression of Ki-67 and cluster of differentiation 34 and 117 in gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(29): 3043-3047

摘要

目的: 探讨胃肠道间质瘤的临床病理和免疫组织化学特征。

方法: 观察53例间质瘤的病理形态特征, 并用免疫组织化学En Vision法检测CD117、CD34、SMA、S-100及Ki-67的表达。

结果: CD117、CD34、SMA、S-100及Ki-67的阳性表达率分别为: 88.7%(47/53)、81.1%(43/53)、50.9%(27/53)、18.9%(10/53)及67.9%(36/53)。

结论: 联合检测CD117与CD34可以提高间质瘤的诊断准确性, Ki-67阳性表达与肿瘤大小和危险程度相关, 可作为间质瘤的预后指标。

关键词: 胃肠道间质瘤; 病理学; 免疫组织化学; CD117; CD34; Ki-67

陈金培, 刘国荣, 杨耀湘. CD117、CD34、Ki-67在胃肠道间质瘤中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(29): 3043-3047

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3043.asp>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤^[1]。目前认为是一组独立起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤, 实质上由未分化或多潜能的梭形或上皮样细胞组成。长期以来一直被诊断为消化系平滑

背景资料

胃肠道间质瘤(GIST)是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤, 长期以来一直被诊断为消化系平滑肌(肉)瘤或(恶性)神经鞘瘤。随着免疫组织化学开展, 国内近年来报道的GIST病例逐渐增多。目前对其起源、分化及良恶性鉴别均存在争议, 对于诊断和治疗的认识也有较大差异, 尤其是恶性胃肠道间质瘤(MGIST), 其预后相对较差, 治疗比较棘手。

同行评议者

唐世刚, 教授, 大连大学附属中山医院消化内科

研究前沿

结合GIST的临床表现和最新的良恶性判断标准来分析各项免疫组织化学结果,并对Ki-67的免疫组织化学结果来判断患者的预后,但对于GIST的生物学行为还是难以判断,需要进一步的进行临床分析。

相关报道

丁芳 *et al*通过对46例上消化道间叶源性肿瘤病理标本的观察发现其光镜下病理特征极为相似,联合检测CD117、CD34、SMA、S-100等免疫组织化学标志物可区别上消化道间质瘤、平滑肌瘤与神经鞘瘤等胃肠道间叶源性肿瘤。国内贺慧颖 *et al*报道能在各种良恶性GIST中检测较高C-Kit基因,但统计提示他们无明显差异性。

肌(肉)瘤或(恶性)神经鞘瘤。随着免疫组织化学开展,国内近年来报道的GIST病例逐渐增多。临床上对GIST的认识不断加深,本文回顾性分析我院2005-01/2008-12收治的GIST患者53例。探讨GIST的临床表现,病理形态特征,免疫组织化学表达及其意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集广州市第一人民医院病理科2005-01/2008-12资料完整,诊断明确的原发性胃肠道间质瘤标本53例。患者性别、年龄、肿瘤部位、症状、肿瘤大小等查自手术记录和大体检查记录。免疫组织化学抗体依次为CD117、CD34、SMA、S-100、Ki-67,其中CD117为浓缩型兔抗人单克隆抗体,稀释比例为1:100,购自深圳深达公司;Ki-67浓缩型鼠抗人mAb,稀释比例为1:100,购自上海长嘉生物科技有限公司;CD34、SMA、S-100均为即用型鼠抗人mAb,分别购自北京中杉公司、福州迈新生物技术有限公司、上海长岛生物技术有限公司;抗体稀释液及EnVision试剂盒为Dako公司产品。

1.2 方法

1.2.1 材料与方法: 标本经100 g/L甲醛固定,常规石蜡包埋,切片厚4 μ m, HE染色,光镜观察,免疫组织化学用EnVision两步法。石蜡标本常规切片,脱蜡至无水后,于抗体修复液中微波修复,详细步骤按说明书进行。染色设已知阳性对照,阴性对照用PBS液替代,DAB显色,苏木精复染。

1.2.2 免疫组织化学结果判定: CD117、CD34、SMA及S-100阳性信号为棕黄色、棕褐色,着色于胞质,Ki-67表达于细胞核。每例切片至少随机选择10个HPF,取平均值,每例切片阳性细胞数平均 $\geq 10\%$ 为阳性,否则为阴性。

1.2.3 GIST良恶性判断: 本组病例根据Fletcher原则判定肿瘤危险程度:大小 < 2 cm,核分裂数 < 5 个/50 HPF提示危险程度很低;2-5 cm,核分裂数 < 5 个/50 HPF提示低度危险; < 5 cm,核分裂数6-10个/50 HPF或5-10 cm,核分裂数 < 5 个/50 HPF则为中度危险; > 5 cm,核分裂数 > 5 个/50 HPF或只要 > 10 cm或核分裂数 > 10 个/50 HPF即视为高度危险。

1.2.4 组织学分型: 参照Miettinen^[2]组织分型将GIST分为梭形细胞型、上皮细胞型、混合细胞型。

统计学处理 应用SPSS11.5统计软件包对本组试验数据进行校正的 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 临床病理学比较 53例GIST患者中,男23例,女30例,年龄18-79(平均55.3)岁。病史2 d-10年,平均3 mo。首发症状包括腹痛、腹胀29例,黑便18例,腹部肿块3例,胸闷1例,排尿困难1例,腰骶部疼痛1例。病变部位在胃30例,食管5例,小肠11例,大肠2例,肠系膜5例。肿瘤危险程度:很低组16例,低组17例,中等组7例,高组13例。肿瘤大小:直径 < 2 cm 16例,2-5 cm 15例,5-10 cm 12例, > 10 cm 10例。

2.2 组织学表现比较 GIST瘤细胞主要有两种形态:梭形和上皮样形。大部分梭形瘤细胞界限不清,可呈纤细长梭形、胖梭形、短梭形变异,胞质轻度或中度嗜伊红,有核端空泡者细胞一端平钝,主要呈交叉束状、栅栏状、漩涡状排列。上皮样瘤细胞多数胞界清楚,细胞呈圆形、椭圆形或多边形,胞质丰富,轻度嗜伊红、嗜碱或透明淡染,主要呈弥漫片状排列。其中梭形细胞型45例,上皮样细胞型5例,混合型(梭形和上皮样细胞)3例。很低组病例细胞欠丰富,无或多张切片仅见1个核分裂相,无肿瘤性坏死、出血囊性变。低组病例细胞丰富,轻度至中度异型,或出血或坏死,1例可见囊性变,2例未见核分裂,12例核分裂 < 5 个/50 HPF,另3例 > 5 个/50 HPF。中等组病例细胞丰富,中度或高度异型,或出血或坏死,1例核分裂 < 5 个/50 HPF,6例 > 5 个/50 HPF。高组病例细胞丰富密集,仅1例轻度异型,余皆为中度至高度异型。1例未见核分裂,4例核分裂 < 5 个/50 HPF,8例核分裂 > 10 个/50 HPF。

2.3 免疫组织化学 CD117阳性表达率为88.7%(47/53),CD34表达率为81.1%(43/53),SMA阳性表达率为50.9%(27/53),S-100阳性表达率为18.9%(10/53),Ki-67阳性表达率为67.9%(36/53),CD117和CD34共同表达率为67.9%(36/53)。CD117阳性表达率与肿瘤大小、核分裂数、危险程度、组织学类型、部位无关,其差异无显著意义($P > 0.05$,表1),CD34阳性表达率与肿瘤大小、核分裂数、危险程度、组织学类型无关,其差异无显著意义($P > 0.05$,表1),但CD34阳性表达率与部位有关,其差异有显著意义($P < 0.05$,表1),SMA阳性表达率与肿瘤大小、核分裂数、危险程度、组织学类型、部位无关,其差异无显著意义($P > 0.05$,表1),S-100阳性表达率与肿瘤大小、核分裂数、危险程度、部位无关,其差异无显著意义($P > 0.05$,表1),但S-100阳性表达率与组织学类型有关,其差异有显著意义。

表 1 CD117、CD34、SMA、S-100、Ki-67在GIST中的表达

	CD117		CD34		SMA		S-100		Ki-67	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
肿瘤直径(cm)										
<2	13	3	14	2	11	5	4	12	7	9
2-5	14	1	11	4	5	10	2	13	9	6
5-10	10	2	10	2	5	7	3	9	10	2
>10	10	0	8	2	6	4	1	9	10	0
χ^2 值	2.768		1.046		4.545		1.473		10.551	
P值	0.429		0.790		0.323		0.688		0.014	
核分裂数										
5/50 HPF	39	5	37	7	21	23	9	35	28	16
>5/50 HPF	8	1	6	3	6	3	1	8	8	1
χ^2 值	-0.022		-1.206		-1.026		-0.647		-1.465	
P值	0.983		0.228		0.305		0.518		0.917	
危险程度										
很低	13	3	14	2	11	5	4	12	7	9
低	15	2	14	3	6	11	2	15	11	6
中等	7	0	5	2	2	5	1	6	6	1
高	12	1	10	3	8	5	3	10	12	1
χ^2 值	1.910		1.002		5.575		1.177		8.768	
P值	0.591		0.801		0.768		0.758		0.033	
组织学类型										
梭形细胞型	41	4	36	9	22	23	6	39	30	15
上皮样细胞型	3	2	4	1	3	2	1	4	3	2
混合细胞型	3	0	3	0	2	1	3	0	3	0
χ^2 值	4.655		0.726		0.527		13.544		1.563	
P值	0.098		0.696		0.768		0.001		0.458	
部位										
食管	4	1	2	3	5	0	2	3	0	5
胃	25	5	29	1	15	15	6	24	21	9
小肠	11	0	6	5	4	7	2	9	8	3
大肠	2	0	1	1	1	1	0	2	2	0
系膜	5	0	5	0	2	3	0	5	5	0
χ^2 值	3.277		19.019		5.888		3.056		13.804	
P值	0.484		0.002		0.208		0.548		0.008	

创新盘点
本研究采用最新GIST的良恶性判断标准对其进行进行统计学分析,同时得出结论: Ki-67是判断GIST危险程度的一个有效指标,当部分GIST形态学判断危险程度有困难时,结合Ki-67的结果不失为一个简单有效的手段.

义($P<0.05$, 表1), Ki-67阳性表达率与核分裂数、组织学类型无关, 其差异无显著意义($P>0.05$, 表1), 但Ki-67阳性表达率与肿瘤大小、危险程度、部位有关, 其差异有显著意义($P<0.05$, 表1).

3 讨论

GIST是最常见的胃肠道非上皮来源性肿瘤, 约占胃肠道肿瘤的1%, 而占间叶性肿瘤的70%, 其中60%-70%发生在胃, 20%-30%发生在小肠, 5%发生在结肠和直肠, 发生于食管不足5%, 偶见在网膜和肠系膜^[3]. 目前对其起源、分化及良恶性鉴别均存在争议, 对于诊断和治疗的认识也有较大差异, 尤其是恶性GIST, 其预后相

对较差, 治疗比较棘手. 而且GIST缺乏特异性的临床表现, 其症状与肿瘤的部位、大小和生长方式有关. 如肿瘤呈腔内生长且突破黏膜则表现为溃疡或出血, 如肿块较大且呈腔外生长则可能于患者体表触及包块或出现梗阻症状. 丁芳 *et al*^[4]通过对46例上消化道间叶源性肿瘤病理标本的观察发现其光镜下病理特征极为相似, 联合检测CD117、CD34、SMA、S-100等免疫组织化学标志物可区别上消化道间质瘤、平滑肌瘤与神经鞘瘤等胃肠道间叶源性肿瘤. GIST的最终诊断主要依靠病理检查和免疫组织化学结果.

研究证实, 以往诊断的胃肠道平滑肌瘤和神

同行评价
本研究从病理学角度研究了CD117、CD34、Ki-67的表达与GIST的关系,对临床有一定的指导意义,在今后的临床诊断中有重要的参考和实用价值。

经鞘瘤多属于GIST^[5-6]。Rosai将胃肠道间叶来源的一大类梭形细胞肿瘤总称为GIST^[7],共分为4型:(1)平滑肌型(良性、交界性、恶性);(2)神经型(恶性);(3)平滑肌神经混合型(恶性或潜在恶性);(4)未定型(恶性或潜在恶性)。目前,临床上对于GIST的病理诊断趋于这一基本概念。GIST的发生与位于11号染色体上的C-Kit基因突变密切相关,导致其编码的蛋白CD117在细胞水平常常有过度表达^[8]。C-Kit在GIST细胞中的阳性率达85%-94%,也就是说几乎所有的GIST均有C-Kit表达。因此,认为CD117是GIST的特征性标志物。Miettinen *et al*^[3]已建议将GIST定义为胃肠道除外平滑肌肿瘤和神经鞘瘤以及神经纤维瘤的富于细胞且表达CD117的梭形、上皮样或多形性的间叶源性肿瘤。

我们采用CD117等抗体标志结果支持这一观点。但尽管本组CD117阳性率很高,但仍有6例失表达,说明CD117在GIST发生发展过程中个别病例可能丢失。本组47例GIST的CD117阳性表达在危险程度统计处理无显著性差异,也说明了CD117表达与肿瘤分化程度无关。在45例梭形细胞型、5例上皮样细胞型、3例混合细胞型,各型CD117蛋白阳性表达统计处理无显著差别,说明瘤细胞分型与免疫组织化学(主要是CD117阳性)无关。

CD34是较早应用于GIST的研究中的一种造血前体细胞抗原。最初有人在GIST中检查到CD34,并且有较高的表达率。约有70%-80%的GIST的CD34表达为阳性,但在内皮细胞、纤维原细胞及其他的一些肿瘤如卡博肉瘤、纤维源性肿瘤中也有CD34表达^[9]。本组研究表明CD34阳性表达率与肿瘤的发生部位有关。

Ki-67是一种反映细胞分裂和增殖活性的标志物,已为临床广泛应用。有研究表明,Ki-67有重要意义,是有效的预后判断指标,Ki-67的高水平表达与不良的病理学特征和侵袭行为有关,检测Ki-67简单、方便、易于推广,是判断GIST危险程度的一个有效指标,当部分GIST形态学判断危险程度有困难时,结合Ki-67的结果不失为一个简单有效的手段。本组研究表明Ki-67阳性表达与GIST的危险程度有关,阳性表达率越高,危险程度越高。其阳性表达也与肿瘤大小相关,肿瘤越大,阳性率越高。Ki-67可用来判断肿瘤的预后,在临床可作为GIST的预后指标。

从本文结果得出CD117、CD34、SMA、S-100阳性表达与肿瘤大小无关,但Ki-67阳性

表达与肿瘤大小呈正相关;CD117、CD34、SMA、S-100、Ki-67阳性表达均与核分裂数无关;CD117、CD34、SMA、S-100阳性表达与肿瘤危险程度无关,但Ki-67阳性表达与肿瘤危险程度呈正相关;CD117、CD34、SMA、Ki-67阳性表达与肿瘤组织学类型无关,但S-100阳性表达与组织学类型相关;CD117、SMA、S-100阳性表达与GIST发生部位无关,但CD34、Ki-67阳性表达与肿瘤发生部位相关。研究还表明CD117与SMA、S-100、Ki-67表达均有显著相关,说明CD117在GIST中是一个比较敏感指标。本组CD34阳性率为81.1%,CD34阳性的病例大多数CD117亦阳性,偶尔有CD34阳性而CD117阴性者,两者呈互补性表达。所以,联合CD34和CD117检测,可以提高GIST的诊断准确率,但他们在GIST中总阳性表达无明显差异性,对于CD117和CD34全阴性的病例,即使形态学上很接近GIST,但一般临床上也不诊断为GIST。在鉴别诊断上,本组S-100大部分病例无表达,在少部分病例中有灶性表达,与CD117阳性比较有显著性差异,由此可与神经源性肿瘤相鉴别。本组有一半的病例(27/53)SMA阳性表达,说明SMA在胃肠道间质瘤与平滑肌肿瘤鉴别方面未有显著作用。

总之,CD117与GIST密切相关;国内贺慧颖 *et al*^[10]报道能在各种良恶性GIST中检测较高C-Kit基因,但统计提示他们无明显差异性。这些事实进一步说明C-Kit突变是与良恶性无关的GIST发生的早期事件。这与我们CD117在免疫组织化学表达相吻合。而C-Kit无突变的病例提示还有其他未知因素参与启动GIST恶性进展。

4 参考文献

- 1 Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M, Dimitrijevic S, Sciort R, Stul M, Vranck H, Scurr M, Hagemeijer A, van Glabbeke M, van Oosterom AT. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689-695
- 2 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-1220
- 3 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12
- 4 丁芳,程斌,谢华平,赵秋,杨玉珍.上消化道间叶源性肿瘤临床病理特征46例. *世界华人消化杂志* 2007; 15:

- 2348-2353
- 5 Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1373-1381
- 6 Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1218-1223
- 7 Rosai J. GIST: an update. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 177-186
- 8 王彦丽, 赵向荣, 白辰光, 杨蕾, 马大烈. 胃肠道间质瘤组织中PDGFR α 和C-kit基因突变和蛋白表达的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2300-2305
- 9 Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2809-2812
- 10 贺慧颖, 项一宁, 李燕, 钟镐镐, 吴秉铨, 郑杰. 胃肠道间质瘤60例中c-kit和PDGFRA基因突变的检测. *北京大学学报(医学版)* 2005; 37: 320-324

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (科学编辑: 李军亮 2009-10-18)