

ER81在GISTs中的表达与临床病理因素及CD117、ki-67的相关性

谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛

谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450000

作者贡献分布: 谢天对此文所作贡献最大; 此课题由谢天与张谢夫设计; 研究过程由谢天与郭大鹏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张谢夫提供; 数据分析由谢天与翟二涛完成; 本论文写作由谢天与张谢夫完成。

通讯作者: 张谢夫, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院胃肠外科. zhangxiefu@medmail.com.cn

收稿日期: 2011-11-11 修回日期: 2012-01-10

接受日期: 2012-02-09 在线出版日期: 2012-03-08

Correlation of ER81 expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in GISTs

Tian Xie, Xie-Fu Zhang, Da-Peng Guo, Er-Tao Zhai

Tian Xie, Xie-Fu Zhang, Da-Peng Guo, Er-Tao Zhai, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2011-11-11 Revised: 2012-01-10

Accepted: 2012-02-09 Published online: 2012-03-08

Abstract

AIM: To investigate the correlation of ER81 protein expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

METHODS: Immunohistochemistry was performed to detect the expression of ER81 in 17 cases of normal gastric mucosal tissue specimens and 80 cases of GISTs tissue specimens. The correlation of ER81 expression with age, NIH risk, CD117, and ki67 was then analyzed.

RESULTS: The positive rate of ER81 expression was significantly lower in GISTs than in normal gastric tissue (11.7% vs 75%, $P < 0.05$). ER81 expression had no relationship with sex or age, but was associated with NIH risk classification ($P < 0.05$). ER81 expression was positively correlated

with NIH risk levels. ER81 expression was also correlated with CD117 and ki67 expression in GISTs (both $P < 0.05$).

CONCLUSION: ER81 expression is associated with the incidence and risk level of GISTs. ER81 expression also correlates with CD117 and ki67 expression. ER81 may represent a new target for molecular diagnosis of GISTs.

Key Words: ER81; Gastrointestinal stromal tumors; CD117; ki67; NIH risk classification

Xie T, Zhang XF, Guo DP, Zhai ET. Correlation of ER81 expression with clinicopathological parameters and expression of CD117 and ki67 in GISTs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(7): 601-604

摘要

目的: 研究胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)组织中ER81蛋白的表达与临床病理因素的相关性。

方法: 采用免疫组织化学检测17例正常胃黏膜下层组织、80例GISTs组织中ER81的表达, 分析ER81表达与患者年龄、NIH危险度、CD117、ki-67的关系。

结果: ER81正常胃组织、GISTs中的表达率分别为11.7%, 75%, 差异具有统计学意义, 且ER81的表达与性别、年龄无关, 但与NIH危险度分级相关($P < 0.05$)。其中ER81的表达与NIH危险度分级呈正相关。且ER81的表达CD117在GISTs患者人群中的表达无统计学差异($P < 0.05$), 与ki-67的表达在NIH危险度的各个分期的表达无统计学差异($P < 0.05$)。

结论: ER81的表达与GISTs的发生及危险度相关; ER81的表达水平还与CD117、ki-67的表达相关。ER81有望成为GISTs分子病理诊断的新指标。

关键词: ER81; 胃肠道间质瘤; CD117; ki-67; NIH

■背景资料

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)患者分子病理诊断分型对GISTs患者早期靶向药物治疗、手术干预及预后起直接影响。选择特异性、敏感性合理的分子病理诊断因子对于病理诊断又有着巨大的意义。

■同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

■应用要点

本研究结果显示, ER81既可以帮助判断 kit 基因的变异与否, 也可以辅助判断GISTs的危险度, 对患者预后及指导靶向药物治疗给予帮助。

危险度分级

谢天, 张谢夫, 郭大鹏, 翟二涛. ER81在GISTs中的表达与临床病理因素及CD117、 $ki-67$ 的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(7): 601-604

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/601.asp>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)患者分子病理诊断分型对GISTs患者早期靶向药物治疗、手术干预及预后起直接影响。选择特异性、敏感性合理的分子病理诊断因子对于病理诊断又有着巨大的意义^[1]。ER81的基因ETV1(ETS translocation variant 1 gene)是ETS转录因子家族中的一员, 参与细胞生长分化、创伤愈合、胚胎和器官的发生^[2]。近期有报道认为ER81是ICC细胞中 kit 基因变异过程中必不可少的转录因子^[3]。本研究通过检测GISTs组织中ER81蛋白的表达, 探讨ER81在GISTs发生、发展中的作用, 以期对GISTs的病理诊断及分型提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2006-09/2010-09郑州大学第一附属医院胃肠外科GISTs外科治疗术后大体标本80例, 其中男55例, 女25例, 年龄33-76岁, 中位年龄53岁。鼠抗人ER81(H70)单克隆抗体购自于Santa Cruz Biotechnology, INC(产品编号sc-28681)。SP试剂和DAB显色剂购自福州迈新生物技术有限公司。采用免疫组织化学SP法进行检测试验, 步骤按照试剂盒及实验室相关规定严格进行。用临床确诊病理片作阳性对照, 用PBS代替一抗作阴性对照。

1.2 方法 所选GISTs外科治疗病例均行胃大部切除术或胃局部切除术, 术前均未进行相关辅助治疗(包括临床可选用的甲磺酸伊马替尼及舒尼替尼, 或未病理诊断为GISTs前所进行的针对其他肿瘤的相关放化疗), 并排除家族史。所有患者术前均行电子内窥镜检查, 有完整的临床、病理资料。根据2008年改良NIH危险度评估: 极低危险4例, 低危险18例, 中都危险24例, 高度危险34例; 手术时影像学检查已发现其他器官直接侵犯及远处转移4例, 其中大网膜3例, 肝脏1例; 术中发现其他器官直接侵犯及远处转移1例, 为肝转移。术中行淋巴结清扫者3例。另取同期胃腺癌(14例突破至浆膜层, 3例突破至胃肌层, 均病理证实)手术中切除标本边缘正常胃黏膜下层

表 1 ER81的表达与GISTs临床病理因素之间的关系

临床特征	ER81表达(+)	ER81表达(-)	表达率(%)	χ^2 值	P值
性别					
男	41	14	74.54	0.019	>0.05
女	19	6	76.00		
年龄(岁)					
<60	36	11	76.60	0.155	>0.05
≥60	24	9	72.70		
NIH分期					
I 期	0	3	0.00	13.673	<0.05
II 期	13	8	61.90		
III 期	20	5	80.00		
IV 期	27	4	87.10		

表 2 2种免疫标志物ER81与CD117在GISTs中表达的关系

标志物	表达(+)	表达(-)	表达率(%)	χ^2 值	P值
ER81	60	20	75.00	0.917	0.339
CD117	65	15	81.25		

标本(包括黏膜下层、胃肌层、浆膜层、病理标本未见肿瘤细胞)17例作为对照组。所有组织均经过HE染色及免疫组织化学染色(CD117、CD34、 $ki-67$ 免疫化学染色后, 对表达细胞进行计数评估, 确定是否表达), 病理确认为GISTs。

对于ER81的表达实验室判定, 没有相关文献及统一的实验室标准, 故采取实验室一般标准, ER81为胞核染色, 阳性信号为黑色。每张标本载玻片计数5个高倍视野, 根据染色胞核比例: 阳性细胞<20%为阴性表达, ≥20%为阳性表达。

统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计学分析, 采用 χ^2 检验、Fisher精确概率法, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 ER81在正常胃黏膜和GISTs组织中的表达 ER81在正常胃黏膜组织中的阳性表达2例, 表达率为11.7%。在GISTs组织中的表达60例, 表达率为75%。两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 24.30$, $P < 0.05$)。

2.2 ER81的表达与GISTs临床病理因素的关系 GISTs患者ER81的表达阳性率与性别, 与年龄无关($P > 0.05$), 但与NIH危险度分级相关($P < 0.05$)。其中ER81的表达与NIH危险度分级呈正相关(表1)。

2.3 CD117表达与ER81表达之间的关系 ER81与CD117对比, 在GISTs患者中的表达无统计学差

表 3 各个NIH分期ER81的表达与ki-67的表达比较

NIH分期	ER81表达(+)	ER81表达(-)	ER81表达率(%)	ki-67表达(+)	ki-67表达(-)	Ki-67表达率(%)	χ^2 值	P值
I 期	0	3	0.00	1	2	33.33	1.200	0.273
II 期	13	8	61.90	17	4	80.95	1.867	0.172
III 期	20	5	80.00	23	2	92.00	1.495	0.221
IV 期	27	4	87.09	29	2	93.55	0.738	0.390

■同行评价

本研究通过检测GISTs组织中ER81蛋白的表达,探讨ER81在GISTs发生、发展中的作用,具有一定临床研究意义。

异($P>0.05$, 表2)。

2.4 ER81与ki-67在各NIH危险度分期GISTs中的表达的关系 在NIH分级的每一期中ER81的表达与ki-67的表达均无差异各危险度分期比较中均 $P>0.05$ 。但各期ki-67的表达率均高于ER81(表3)。

3 讨论

GISTs的发病过程中, ICC细胞早期的C-kit转录改变可能发生在外源性ETV刺激因子的作用下^[4], 而当外源性的ETV通过级联机制导致ICC内源性的ETV1表达量改变, ER81过表达, 促使C-kit的变异, 最终导致ICC向GISTs的转变。有研究表明只有在具有明显性周期改变的组织(乳腺、前列腺)中ER81才会高表达、过表达^[5,6]。本研究发现, GISTs组织中ER81的表达明显高于正常胃组织, 二者的比较差异有统计学意义, 提示ER81的表达与GISTs的发生有密切关系。本研究还发现ER81的表达与NIH危险度分级成正先关, 提示ER81的表达水平的上升与GISTs的进展及危险度相关($P<0.05$)。同时考虑GISTs的发生与发展是多个调节蛋白表达失调所完成的多步骤、多阶段过程, NIH危险度分级本身为对GISTs肿瘤大小的镜下病理分析, 及肿瘤位置(破裂)的总体评价, 是对GISTs的综合客观评价。GISTs细胞ER81表达水平升高带来的kit基因的变异继而导致周期蛋白的变化^[7]从而导致一系列形态、病理学的变化可能是危险度上升的因素。

CD117作为判断kit基因变异的标志物广泛应用于临床。ER81在GISTs中的表达与CD117的表达对比无统计学差异($P>0.05$)。而ki-67为临床判定GISTs危险度的一个重要指标, 该指数的升高提示GISTs危险度的增加, 但目前国内大多数医疗卫生单位不具备对ki-67增殖指数的检测条件, 故临床常以ki-67的表达与否替代增殖指数作为诊断标准^[8]。其在GISTs NIH危险度分期各期中的表达与ER81的表达对比亦无统计学差异($P>0.05$)。但ki-67不仅仅作为GISTs一个的诊

断标志物存在, 他在胃、肠其他肿瘤中亦有高表达, 且具备诊断价值(ki-67可作为胃腺癌病理分期的重要依据^[9,10])。NIH各期危险度分级各期ki-67的表达率均高于ER81。灵敏度优于ER81。

故ER81既可以帮助判断kit基因的变异与否, 也可以辅助判断GISTs的危险度。对于ER81在GISTs表达中的敏感性与特异性的进一步研究提示, ER81可对明确GISTs的NIH危险度分级和当形态学难以明确诊断时给予旁证, 提示患者预后及指导靶向药物治疗给予帮助。

4 参考文献

- 1 杨欣艳, 李世荣. 胃肠道间质瘤的研究进展. 中华消化杂志 2005; 25: 702-704
- 2 Wei GH, Badis G, Berger MF, Kivioja T, Palin K, Enge M, Bonke M, Jolma A, Varjosalo M, Gehrke AR, Yan J, Talukder S, Turunen M, Taipale M, Stunnenberg HG, Ukkonen E, Hughes TR, Bulys ML, Taipale J. Genome-wide analysis of ETS-family DNA-binding in vitro and in vivo. *EMBO J* 2010; 29: 2147-2160
- 3 Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J, Shamu T, Fletcher JA, Dewell S, Maki RG, Zheng D, Antonescu CR, Allis CD, Sawyers CL. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours. *Nature* 2010; 467: 849-853
- 4 Flames N, Hobert O. Gene regulatory logic of dopamine neuron differentiation. *Nature* 2009; 458: 885-889
- 5 Agaimy A, Märkl B, Arnholdt H, Hartmann A, Schneider-Stock R, Chetty R. Sporadic segmental Interstitial cell of cajal hyperplasia (microscopic GIST) with unusual diffuse longitudinal growth replacing the muscularis propria: differential diagnosis to hereditary GIST syndromes. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 549-556
- 6 Cave JW, Akiba Y, Banerjee K, Bhosle S, Berlin R, Baker H. Differential regulation of dopaminergic gene expression by Er81. *J Neurosci* 2010; 30: 4717-4724
- 7 Dorn J, Spatz H, Schmieder M, Barth TF, Blatz A, Henne-Bruns D, Knippschild U, Kramer K. Cyclin H expression is increased in GIST with very-high risk of malignancy. *BMC Cancer* 2010; 10: 350
- 8 胡静姿, 刘慧敏, 李玉莉, 何金, 徐毅. 胃肠道间质瘤CD117、CD34、Ki-67的表达及其与临床病理因素和危险度的相关性. 第二军医大学学报 2005; 26: 798-801
- 9 Joo YE, Chung IJ, Park YK, Koh YS, Lee JH, Park

CH, Lee WS, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 871-876

10 Zhao P, Li Y, Lu Y. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 218

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章4个月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-08)