

食管神经内分泌癌p53、nm23、Ki-67的表达及意义

郭庆喜, 蒲霞, 刘俊, 杨成万

■背景资料

食管癌是我国常见的消化系恶性肿瘤之一, 其中最常见病理学类型是鳞状细胞癌, 而神经内分泌癌少见, 国内外关于食管神经内分泌癌的病例报道都很少, 缺乏大宗病例总结分析。收集食管神经内分泌癌的临床和病理资料, 分析其临床病理特点及p53、nm23、Ki-67的表达情况, 有利于发现食管神经内分泌癌不同于鳞状细胞癌的生物行为学和免疫表型。

郭庆喜, 蒲霞, 刘俊, 杨成万, 泸州医学院病理教研室 四川省泸州市 646000

郭庆喜, 讲师, 主要从事病理学的研究。

作者贡献分布: 此课题由郭庆喜、蒲霞及杨成万设计; 研究过程由郭庆喜、蒲霞、刘俊及杨成万操作完成; 研究所用试剂及分析工具由刘俊提供; 数据分析由郭庆喜、蒲霞及杨成万完成; 本论文写作由郭庆喜与蒲霞完成。

通讯作者: 杨成万, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 泸州医学院病理教研室: gqx_77@163.com
电话: 0830-3161808

收稿日期: 2014-05-08 修回日期: 2014-06-06

接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-08-28

Significance of expression of p53, nm23 and Ki-67 in esophageal neuroendocrine carcinoma

Qing-Xi Guo, Xia Pu, Jun Liu, Cheng-Wan Yang

Qing-Xi Guo, Xia Pu, Jun Liu, Cheng-Wan Yang, Department of Pathology, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Cheng-Wan Yang, Associate Professor, Department of Pathology, Luzhou Medical College, 3-319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. gqx_77@163.com

Received: 2014-05-08 Revised: 2014-06-06

Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-08-28

Abstract

AIM: To investigate the significance of expression of p53, nm23 and Ki-67 in esophageal neuroendocrine carcinoma.

METHODS: The expression of p53, nm23 and Ki-67 in 42 esophageal neuroendocrine carcinoma specimens was assessed by immunohistochemistry.

RESULTS: The positive expression rate of p53 in esophageal neuroendocrine carcinoma was 97.62%, and the high expression rate was 90.48%; the positive expression rate of nm23 was 57.14%, and the high expression rate was 33.33%; the positive expression rate of Ki-67 was 97.62%, and the high expression rate was 61.90%. p53 and Ki-67 were highly expressed in esophageal neuroendocrine carcinoma. The expression of p53 and Ki-67 in esophageal neuroendocrine carcinoma had no significant association with age, sex, tumor site, pathological classification, depth of invasion or lymphatic metastasis ($P > 0.05$). The expression of nm23 had no significant association with age, sex, tumor site, or pathological classification ($P > 0.05$), but was significantly associated with depth of invasion and lymphatic metastasis ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The biological behavior and immunophenotype of esophageal neuroendocrine carcinoma are different from those of other malignant tumors. High expression of p53 and Ki-67 has a close relationship with poor prognosis. The examination of p53, Ki-67 and nm23 expression may be helpful to judge prognosis of esophageal neuroendocrine carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal neuroendocrine carcinoma; p53; nm23; Ki-67

Guo QX, Pu X, Liu J, Yang CW. Significance of expression of p53, nm23 and Ki-67 in esophageal neuroendocrine carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(24): 3644-3648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3644.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3644>

摘要

目的: 探讨p53、nm23和Ki-67在食管神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)中的表达及其临床意义。

方法: 对42例NEC中p53、nm23及Ki-67的表达进行免疫组织化学检测。

结果: NEC组织中p53的阳性表达率为97.62%, 高表达为90.48%; nm23的阳性表达率为57.14%, 高表达为33.33%; Ki-67阳性表达率为97.62%, 高表达为61.90%。p53和Ki-67在NEC中高表达, 与患者年龄、性别、部位、病理分类、浸润深度及淋巴结转移无关($P > 0.05$), nm23表达与患者年龄、性别、部位、病理分类无关($P > 0.05$), 与浸润深度及淋巴结转移有

■同行评议者

王鲁平, 主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院病理科

关($P<0.05$).

结论: NEC具有不同于其他恶性肿瘤的生物学行为和免疫表型, 患者预后差可能与p53和Ki-67的高表达有关, 联合nm23检测, 可为判断预后提供重要的依据.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管神经内分泌癌; p53; nm23; Ki-67

核心提示: 食管神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)是一种少见但是具有高度侵袭性的恶性肿瘤. 由于发病率低, 缺少大宗病例报道, 对其临床病理特点尚不完全清楚. nm23基因参与肿瘤细胞转移的调节, 具有抑制肿瘤淋巴转移的作用, 实验证实其在NEC中低表达, 联合p53和Ki-67表达的检测可为评估NEC预后提供参考.

郭庆喜, 蒲霞, 刘俊, 杨成万. 食管神经内分泌癌p53、nm23、Ki-67的表达及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(24): 3644-3648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3644.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i24.3644>

0 引言

食管癌是我国常见的消化系恶性肿瘤之一, 其中常见的病理学类型有鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)、间叶源性的肿瘤等. 鳞状细胞癌在我国食管癌患者中约占90%, 是最常见的病理学类型. 在李伟等^[1]对胃肠胰神经内分泌肿瘤进行临床病理特点研究时发现, 常见的发病部位依次为胃、胰腺、直肠、食道、壶腹部、结肠、回盲部. 原发于食管的神经内分泌肿瘤非常少见. 根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)《消化系统肿瘤分类》^[2], 消化系统神经内分泌肿瘤根据核分裂和Ki-67指数分为3级(G1、G2、G3). 在对773例巴西患者消化系神经内分泌肿瘤进行临床病理分析时显示, 在食管中92.1%的神经内分泌肿瘤都是G3级, 即神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)^[3]. 国内外关于NEC的病例报道都很少, 其发生率占食管癌的0.05%-7.60%^[2,4], 大多外观呈息肉样, 并表现为吞咽困难和黑便^[5]. NEC的生物学行为、免疫表型、治疗方式、预后均不同于鳞状细胞癌, 且缺乏大宗病例总结分析. 本文收集了泸州医学院42例NEC的临床和病理资料, 分析其临床病理特点及p53、nm23、Ki-67的表达情况.

1 材料和方法

1.1 材料 收集泸州医学院附属医院2002-01/2012-12 NEC标本42例, 术前均未接受放疗、化疗、激素等治疗, 且所有患者具有完整临床病历资料. 其中男37例, 女5例, 男女比: 7.4 : 1; 年龄40-76岁, 平均年龄62.25岁. 主要症状有进行性吞咽困难(38/42)、胸痛(7/42)、体质量下降(3/42)、黑便(1/42)等. 术后经两位有经验病理医师双盲阅片, 按2010年消化系统肿瘤WHO分类标准诊断^[2]. 其中大细胞NEC 6例, 小细胞NEC 28例, 混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinomas, MANEC)8例; 未侵及肌层4例, 侵及肌层26例, 侵及外膜12例; 有淋巴结转移18例. 标本均经4%中性甲醛固定, 常规脱水石蜡包埋. 获得随访的31例中, 术后1、2、3、5年生存率分别为51.61%、19.35%、9.68%、3.23%, 术后中位生存期为13 mo. 一抗为鼠抗人p53单克隆抗体; 鼠抗人nm23单克隆抗体; 鼠抗人Ki-67单克隆抗体; S-P试剂盒等(上述试剂均购自美国Bioworld Technology公司).

1.2 方法 将石蜡包埋的组织切成厚约4 μm 的薄片, 脱蜡水化, 修复抗原. 采用免疫组织化学S-P法对42例NEC组织染色, 严格按试剂盒说明书操作. 以已知阳性组织作阳性对照, 以磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)代替一抗做阴性对照. 阳性结果为在相应部位出现棕黄色颗粒, Ki-67和p53均定位于细胞核, nm23定位于细胞浆. 随机选取50个高倍镜视野计算阳性细胞率. Ki-67阳性细胞数 $<10\%$ 为(-), 阳性细胞数 $10\%-50\%$ 为(+), 阳性细胞率 $>50\%$ 为(++); 增殖指数低于50%视为低表达, 高于50%视为高表达; p53和nm23未见阳性表达或阳性细胞数, $<5\%$ 为阴性(-), $5\%-25\%$ 为(+); $26\%-75\%$ 为(++); $>75\%$ 为(+++), (++)视为高表达. 所有数据均由两位有经验的病理医师盲法观察切片获得.

统计学处理 所有数据均经过SPSS17.0软件进行统计分析. 计数资料用阳性率表示, 阳性率之间的比较采用 χ^2 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 p53、nm23和Ki-67在NEC中的表达 p53蛋白在NEC中阳性表达(++++)率为97.62%, 高表达(++-++)率为90.48%; nm23蛋白在NEC中阳性表达(++++)率为57.14%, 高表达(++-++)率

■ 研发前沿

目前常采用p53、nm23、Ki-67联合检测用以判断食管鳞状细胞癌的预后. 以上检测指标在食管神经内分泌癌组织中的表达情况尚无可靠的数据支持, 其判断食管神经内分泌癌预后的价值也有待于进一步证实.

■ 相关报道

在6例食管小细胞神经内分泌癌的研究中显示, 患者的中位生存期为13 mo. p53、KIT和血小板生长因子(platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFR α)阳性表达率为100%, Ki-67阳性表达率从56%至100%不等, 平均为79%. 基因分析也未发现KIT和PDGFR α 存在基因突变.

■创新盘点

食管神经内分泌癌作为一种少见的肿瘤类型,其临床病理特点尚未明确。2010年的世界卫生组织(WHO)《消化系统肿瘤分类》第4版,重新规范了消化系的神经内分泌肿瘤的分级分类原则,为进一步研究食管神经内分泌癌提供了契机。本实验发现食管神经内分泌癌患者中位生存期短, p53和Ki-67高表达,而nm23则明显低表达,可能与患者较差的预后相关。

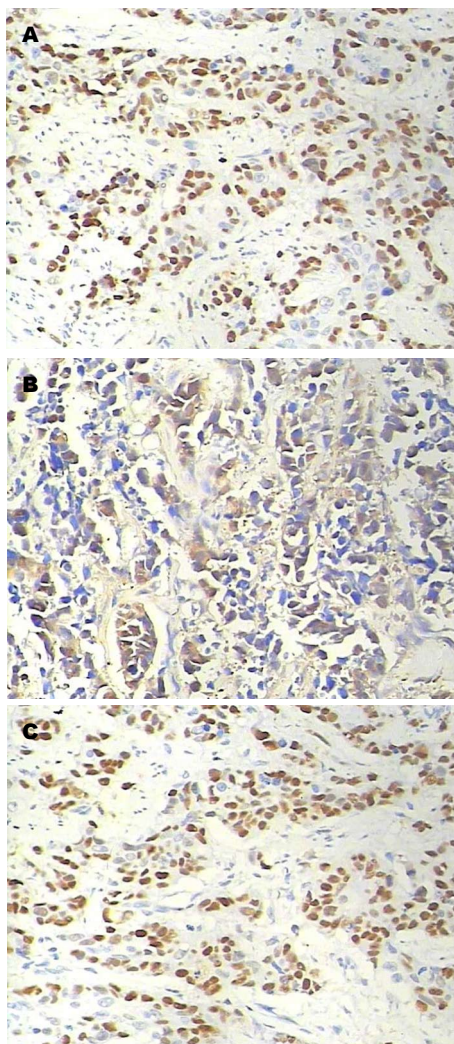


图1 p53、nm23和Ki-67蛋白在食管神经内分泌癌中的表达(SP × 200)。A: p53; B: nm23; C: Ki-67。

为33.33%; Ki-67在NEC中阳性表达(+~++)率为97.62%,高表达(++)率为61.90%。光镜下p53蛋白和Ki-67阳性表达表现为癌细胞的细胞核内出现棕黄色颗粒或团块; nm23蛋白阳性表达表现为癌细胞的细胞浆内出现浅棕色至深棕色颗粒(图1)。

2.2 p53、nm23和Ki-67的表达与NEC临床病理因素的关系 p53和Ki-67在NEC中高表达,与患者年龄、性别、部位、病理分类、浸润深度及淋巴结转移无关。nm23的表达与患者年龄、性别、部位、病理类型无关,与浸润深度及淋巴结转移有关(表1)。

3 讨论

食管癌是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一,全国每年有近20万例死于食管癌,在张永贞等^[6]的研究中显示食管癌术后患者1、3、5年生存率分别为: 78.4%、56.9%、27.0%,中位生存期

为900 d。在本组资料中NEC患者5年生存率仅为3.23%,中位生存期为393 d,比发生于食管的其他恶性肿瘤预后更差。

p53和Ki-67在NEC中高表达,可能与患者的预后有关。p53是最重要的抑癌基因之一,位于17号染色体短臂上,野生型p53基因能够在细胞增殖周期中维持细胞周期正常运转、调节细胞周期进程和诱导细胞凋亡的发生。若p53基因发生突变,则诱导细胞凋亡的功能被抑制,细胞增殖失控,结果可能导致恶性肿瘤的发生。由于野生型p53蛋白半衰期短,不易被检测到,故通常情况下所测得的p53蛋白都为突变型。目前已经在多种人类肿瘤中检测出不同程度的p53基因突变,并观察到大多数恶性肿瘤中存在变异型p53基因过度聚集的现象^[7,8]。在刘泓基等^[9]对食管鳞状细胞癌的相关研究中显示p53阳性表达率为64.58%,与大多数关于食管鳞状细胞癌的实验结果接近。对5例胃神经内分泌癌患者进行临床病理分析, p53阳性表达率达到了100%,且Ki-67均为高表达状态(60%-90%)^[10]。由于NEC本身比较少见,因此关于p53与患者相应的临床病理参数之间的关系尚无统一结论。而在本实验中, p53阳性表达率达到了97.62%,且高表达(++~+++)率为90.48%,明显高于在食管鳞状细胞癌中的表达,并与患者年龄、性别、部位、病理分类、浸润深度及淋巴结转移均无关。

Ki-67是细胞增殖核抗原,能较好的反映细胞的增殖状态,在正常组织中几乎不表达,或极低表达,而在恶性肿瘤中常呈高表达。其标记指数与肿瘤的恶性程度、复发转移及预后相关。对175例食管鳞状细胞癌的研究发现, Ki-67阳性表达率为56.0%^[11],但目前关于Ki-67与NEC患者相应的临床病理参数之间的关系也尚无统一结论。本实验中, Ki-67阳性表达(++~+++)率为97.62%,高表达(++)率为61.90%,并与患者年龄、性别、部位、病理分类、浸润深度及淋巴结转移均无关。在对127例胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床病理分析中发现, Ki-67的过度表达与肿瘤分级有关,在G3中Ki-67表达均值约为22.00%,在G1中Ki-67表达均值约为2.50%^[12]。在6例食管小细胞神经内分泌癌的研究中显示, Ki-67标记从56%-100%不等,平均为79%^[13],与本组研究结果相近。

nm23基因于1988年被首次发现,因其在低转移细胞株中高表达的特点而被认为是转移

■应用要点

通过对食管神经内分泌癌患者p53、nm23和Ki-67表达的检测和综合分析可能为临床判断肿瘤的预后提供依据。

表 1 p53、nm23和Ki-67的表达与食管神经内分泌癌临床病理因素的关系

病理学资料	n	p53		nm23		Ki-67	
		阳性率(%)	P值	阳性率(%)	P值	阳性率(%)	P值
性别			0.710		0.943		0.710
男	37	96.30		56.76		96.30	
女	5	100.00		60.00		100.00	
年龄(岁)			0.335		0.372		0.288
≤60	20	100.00		50.00		95.00	
>60	22	95.45		63.64		100.00	
部位			0.795		0.618		0.153
上段食管	4	100.00		50.00		100.00	
中段食管	9	100.00		44.44		88.89	
下段食管	29	96.55		62.07		100.00	
病理分类			0.113		0.896		0.774
大细胞NEC	6	100.00		50.00		100.00	
小细胞NEC	28	100.00		57.14		96.43	
MANEC	8	87.50		62.50		100.00	
浸润深度			0.730		0.028		0.730
未侵及肌层	4	100.00		75.00		100.00	
侵及肌层	26	96.15		69.23		96.15	
侵及外膜	12	100.00		25.00		100.00	
淋巴结转移			0.381		0.038		0.381
无	24	95.83		70.83		95.83	
有	18	100.00		38.89		100.00	

NEC: 神经内分泌癌; MANEC: 混合性腺神经内分泌癌。

抑制基因。nm23已被证实与食管癌淋巴结转移有关, 在一组食管鳞状细胞癌病例中, nm23阳性率为78.3%, 淋巴结转移者nm23明显低表达(42.9%), 无淋巴结转移者nm23明显高表达(83.6%)^[11]。在侯建章等^[14]对nm23基因在食管癌预后监测的研究中也发现检测nm23基因的变化, 可预测食管癌患者的预后。nm23在NEC中的表达目前还缺乏相关报道, 从本实验结果看来, nm23在NEC中的表达较鳞状细胞癌低, 本组数据中nm23阳性率为57.14%。nm23表达还与肿瘤浸润深度和淋巴结转移有关, 淋巴结转移者表达较低(38.89%), 无淋巴结转移者表达较高(70.83%), 与nm23在食管鳞状细胞癌中的表达情况基本一致^[15]。

上述研究结果提示, NEC与食管鳞状细胞癌相比, 患者预后差, 术后生存期短, 可能与NEC中p53和Ki-67更高表达, nm23更低表达有关。通过对p53、nm23和Ki-67表达的检测和综合分析可能为临床判断肿瘤的预后提供依据。同时由于NEC本身少见, 同类研究缺乏, 因此本研究可能还存在样本量较小, 抽样误差较大等缺陷, 有

待进一步的数据收集和实验完善。

4 参考文献

- 1 李伟, 隋红, 周建华. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的临床病理特点及其与预后的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22: 846-852
- 2 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 1-155
- 3 Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66: 1671-1675 [PMID: 22012036]
- 4 Huang Q, Wu H, Nie L, Shi J, Lebenthal A, Chen J, Sun Q, Yang J, Huang L, Ye Q. Primary high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 42 resection cases. Am J Surg Pathol 2013; 37: 467-483 [PMID: 23426118 DOI: 10.1097/PAS.0b013e]
- 5 Schuerle T, Aoun E, Farah K. Small cell carcinoma of the oesophagus: a rare cause of dysphagia. BMJ Case Rep 2013 Sep 3. pii: bcr2013200468 [PMID: 24001733 DOI: 10.1136/bcr-2013-200468]
- 6 张永贞, 王国平, 许翊, 马朝辉, 王媛, 曹凌, 王昕琛. 食管癌患者术后预后影响因素分析. 现代预防医学 2011; 38: 1720-1723
- 7 Wang ZB, Peng XZ, Chen SS, Ning FL, Du CJ, Wang K, Ma W, Cheng YF. High p53 and MAP1 light chain 3A co-expression predicts poor prognosis in

■名词解释

食管混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinomas, MANEC): 非常少见, 常常是NEC成分与胃肠型腺癌混合而成, 很少与鳞状细胞癌混合。有报道称其与Barrett食管和腺癌有关。

■同行评价

本研究所选病例资料可贵, 设计合理, 科学性较强, 层次清楚, 有一定可读性。

- patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2013; 8: 41-46 [PMID: 23632916 DOI: 10.3892/mmr.2013.1451]
- 8 江亚南, 范宗民, 王苒, 侯巧燕, 陆竞艳. 河南贛门癌高发区贛门癌组织浸润淋巴细胞CD4、CD8、 $\gamma\delta$ T和肿瘤细胞P53的表达及意义. *实用医学杂志* 2012; 28: 2193-2195
- 9 刘泓基, 臧真真, 侯冰宗, 侯巧燕, 陆竞艳. 食管鳞癌组织中脾酪氨酸激酶及p53基因的表达及临床病理意义. *西安交通大学学报(医学版)* 2011; 32: 107-110, 127
- 10 Namikawa T, Oki T, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical evaluation. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 34-40 [PMID: 23306663 DOI: 10.1007/s00795-012-0006-8]
- 11 刘华, 朱亚宁, 陈小飞. 食管鳞癌组织中Ki-67和nm23的表达及其临床意义. *现代医学* 2012; 3: 286-290
- 12 Alvarado-Cabrero I, de Anda-González J, Hernández-Hernández B, Mantilla-Morales A, Valencia-Cedillo R, Medrano-Guzmán R. [Clinicopathologic characteristics of 127 cases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) studied in an oncology hospital]. *Rev Gastroenterol Mex* 2012; 77: 174-180 [PMID: 23142406 DOI: 10.1016/j.rgm.2012.08.003]
- 13 Terada T. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus: report of 6 cases with immunohistochemical and molecular genetic analysis of KIT and PDGFRA. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 485-491 [PMID: 23411580]
- 14 侯建章, 冯婧, 侯振江. nm23基因及其在食管癌预后监测中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3356-3362
- 15 郭海珍. nm23-H1蛋白在食管癌组织中的表达及意义. *海南医学院学报* 2014; 20: 321-323

编辑 郭鹏 电编 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

