

直肠黏液腺癌p53、nm23基因的表达及临床病理意义

杨成万, 陶明珠

杨成万, 泸州医学院附属医院病理科 四川省泸州市 646000
陶明珠, 泸州医学院附属医院肿瘤科 四川省泸州市 646000
杨成万, 副教授, 主要从事肿瘤病理学的研究。

作者贡献分布: 此课题由杨成万设计; 研究过程由杨成万与陶明珠操作完成; 研究所用试剂由杨成万提供; 数据分析及论文写作由杨成万与陶明珠完成。

通讯作者: 杨成万, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院病理科. ycwty@163.com
电话: 0830-3161808

收稿日期: 2014-09-06 修回日期: 2014-10-25

接受日期: 2014-11-05 在线出版日期: 2014-12-08

Significance of expression of p53 and nm23 in mucous adenocarcinoma of the rectum

Cheng-Wan Yang, Ming-Zhu Tao

Cheng-Wan Yang, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Ming-Zhu Tao, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Cheng-Wan Yang, Associate Professor, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. ycwty@163.com

Received: 2014-09-06 Revised: 2014-10-25

Accepted: 2014-11-05 Published online: 2014-12-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of expression of p53 and nm23 in mucous adenocarcinoma (MUC) of the rectum.

METHODS: The expression of p53 and nm23 in 37 cases of MUC and 261 cases of non-MUC of the rectum was detected by using immunohistochemical streptavidin-peroxidase method.

RESULTS: The positive rates of high p53 and nm23 expression in MUC were significantly lower than those in non-MUC (16.2% vs 35.6%, 13.5% vs 29.9%, $P < 0.05$ for both). The expression of p53 and nm23 was not correlated with tumor size, gender, invasion depth, lymph node metastasis or TNM stage ($P > 0.05$ for all). Nm23 expression was not related to p53 expression.

CONCLUSION: The expression of p53 and nm23

is low in rectal MUC, and they may have no significant role in the development and progression of this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectum; Mucous adenocarcinoma; p53; nm23

Yang CW, Tao MZ. Significance of expression of p53 and nm23 in mucous adenocarcinoma of the rectum. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5385-5388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5385>

摘要

目的: 探讨直肠黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)中p53及nm23的表达及临床意义。

方法: 应用免疫组织化学SP法检测37例直肠MUC及261例直肠非黏液腺癌(non-mucous adenocarcinoma, non-MUC)组织中p53及nm23蛋白的表达水平, 并分析其与临床病理指标的关系。

结果: MUC组p53、nm23高表达阳性率(16.2%、13.5%)分别明显低于non-MUC组(35.6%、29.9%)。MUC组p53及nm23表达, 与患者年龄、性别、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移和临床分期均无相关性, nm23表达与p53表达无相关性。

结论: p53和nm23在直肠MUC中的表达低, 并且在直肠MUC的发生、发展中无明显作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠; 黏液腺癌; p53; nm23

核心提示: 直肠黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)是直肠腺癌的一种特殊类型。其临床病理特征及预后的报道不一致甚至相互矛盾, 而且p53、nm23在直肠MUC表达的临床病理意义报道很少。实验证实p53和nm23在直肠MUC低表达, 在直肠MUC的发生、发展中无明显作用。

■背景资料

大肠癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其中黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)为一种特殊的组织学类型, 约占5%-10%, 国内外关于大肠MUC的临床病理特征及预后的报道不一致甚至相互矛盾, 而且针对MUC p53、nm23表达的临床病理意义及其与非黏液腺癌(non-mucous adenocarcinoma, non-MUC)的区别报道很少。收集直肠MUC的临床和病理资料, 分析其临床病理特点及p53、nm23的表达情况, 有利于发现MUC不同于non-MUC的生物学行为及免疫表型。

■同行评议者

赵青川, 主任医师, 教授, 西京医院消化外科

■研究前沿

目前常采用p53、nm23联合检测用以判断结直肠癌non-MUC的预后。而以上检测指标在直肠MUC组织中的表达情况尚无可靠的数据支持,其判断MUC预后的价值也有待于进一步证实。

杨成万,陶明珠. 直肠黏液腺癌p53、nm23基因的表达及临床病理意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5385-5388
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5385.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i34.5385>

0 引言

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一。其发病率处于恶性肿瘤的第2位,女性为第3位^[1]。在大肠癌的病理类型中,黏液腺癌(mucous adenocarcinoma, MUC)是一种特殊类型,其临床病理意义存在争议。我们应用免疫组织化学SP法检测直肠MUC组织中p53和nm23的表达,探讨二者在直肠MUC中的表达关系及其与临床病理特征之间的关系,为临床诊断、治疗和预后判断提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集泸州医学院附属医院2010-01/2013-10手术切除直肠癌标本298例,依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于MUC的判定标准:其中MUC 37例,男23例(62.2%),女14例(37.8%),平均年龄57.2岁;非黏液腺癌(non-mucous adenocarcinoma, non-MUC)261例,男156例(59.8%),女105例(40.2%),平均年龄67.5岁。比较两组病例的性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、临床分期及p53、nm23的表达情况(表1)。所有病例术前均未行放疗、化疗等治疗。

1.2 方法 所有标本均经40 g/L中性甲醛固定,石蜡包埋。进行连续切片,采用免疫组织化学SP法进行染色。操作按照试剂盒说明书进行,以PBS代替I抗作为阴性对照,以各自已知阳性切片作为阳性对照。阳性结果为相应部位出现棕黄色颗粒。p53阳性定位于细胞核, nm23阳性定位于细胞质或细胞膜,随机计数10个高倍视野,统计阳性细胞数。阳性细胞数<10%为(-), 10%-25%为(+), 26%-75%为(++), ≥75%为(+++)。进一步分成两组: (-)和(+)合并成低表达组; (++)和(+++)合并成高表达组。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行统计学分析。用 χ^2 检验、Fisher确切概率法、Pearson相关分析等方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 直肠MUC的临床及病理特点 两组病例在性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移及临床分期方面差异无统计学意义。MUC

表 1 298例直肠癌中MUC与non-MUC临床病理资料及p53、nm23表达比较 $n(\%)$

临床病理资料	MUC	non-MUC	P值
<i>n</i>	37	261	
性别			0.781
男	23(62.2)	156(59.8)	
女	14(37.8)	105(40.2)	
年龄(岁)			0.378
<50	9(24.3)	48(18.4)	
≥50	28(75.7)	213(81.6)	
肿瘤大小(cm)			0.179
<4	8(21.6)	85(32.6)	
≥4	29(78.4)	176(67.4)	
浸润深度			0.081
黏膜及肌层	5(13.5)	70(26.8)	
浆膜及全层	32(86.5)	191(73.2)	
淋巴结转移			0.377
无转移	19(51.4)	155(59.4)	
有转移	18(48.6)	106(40.6)	
临床分期			0.233
I-II	18(48.6)	154(59.0)	
III-IV	19(51.4)	107(41.0)	
p53			0.019
低表达	31(83.8)	168(64.4)	
高表达	6(16.2)	93(35.6)	
nm23			0.038
低表达	32(86.5)	183(70.1)	
高表达	5(13.5)	78(29.9)	

MUC: 黏液腺癌; non-MUC: 非黏液腺癌。

组p53、nm23高表达阳性率(分别为16.2%、13.5%)分别明显低于non-MUC组(分别为35.6%、29.9%)(表1, 图1, 2)。

2.2 p53和nm23蛋白在直肠MUC组织中的表达及其与临床病理参数之间的关系 p53和nm23在直肠MUC组织中的表达与各临床病理参数之间无明显相关性($P > 0.05$)(表2)。

2.3 直肠MUC p53和nm23蛋白表达的相关性 直肠MUC 37例中, p53低表达31例, 其中nm23低表达28例, 高表达3例; p53高表达6例, 其中nm23低表达4例, 高表达2例。p53和nm23表达相关系数 $r = 0.255$, $P = 0.128$, 无明显相关性。

3 讨论

MUC是直肠癌的特殊类型, 约占结直肠癌的5%-20%。有关结直肠MUC的临床病理特征及预后的报道不一致甚至相互矛盾。有研究^[2,3]认为, 结直肠MUC在发病年龄、性别、肿瘤大小、

■相关报道

在36例结肠MUC和印戒细胞癌的研究中显示, p53和p16阳性表达率分别为44%和78%, 而且具有结直肠癌家族史的患者均表达p53。认为肿瘤分期、结直肠癌家族史及p53和p16的表达情况可作为预后指标。文章未进行p53和p16的表达与肿瘤浸润转移的相关性分析。

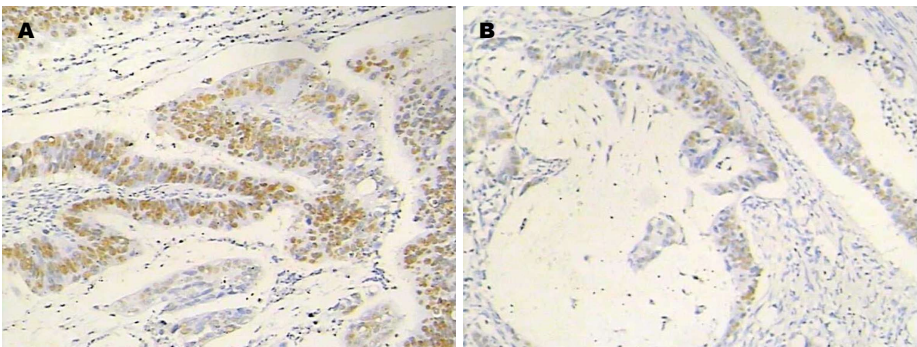


图 1 p53在直肠黏液腺癌和非黏液腺癌中的表达(SP × 200). A: 非黏液腺癌; B: 黏液腺癌.

■创新盘点
结直肠MUC作为一种少见的肿瘤类型,其临床病理特点的报道尚有争议甚至相互矛盾.本实验严格按直肠MUC的诊断标准纳入病例;同时,为减少干扰因素,仅选择直肠的MUC为研究对象.本实验发现直肠MUC p53和nm23表达率低,且与肿瘤的浸润转移无明显相关性,提示直肠MUC是一种有别于non-MUC的具有独特临床病理特点和遗传特征的肿瘤.

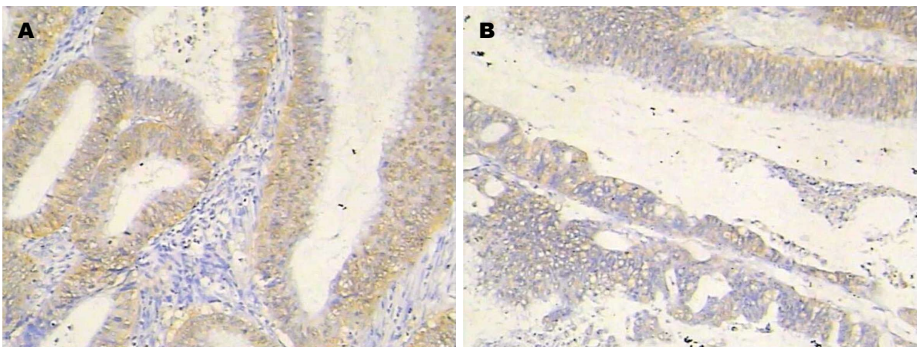


图 2 nm23在直肠黏液腺癌和非黏液腺癌中的表达(SP × 200). A: 非黏液腺癌; B: 黏液腺癌.

表 2 p53和nm23蛋白表达与直肠黏液腺癌临床病理参数的关系 (n)

临床病理指标	n	p53			nm23		
		高表达	低表达	P值	高表达	低表达	P值
性别							
男	23	3	20	0.653	5	18	0.135
女	14	3	11		0	14	
年龄(岁)							
<50	9	2	7	0.620	2	7	0.620
≥50	28	4	24		7	21	
肿瘤大小(cm)							
<4	8	3	5	0.101	1	7	0.649
≥4	29	3	26		8	21	
浸润深度							
黏膜及肌层	5	2	3	0.177	1	4	0.538
浆膜及全层	32	4	28		4	28	
淋巴结转移							
无转移	19	2	17	0.405	4	15	0.340
有转移	18	4	14		1	17	
临床分期							
I-II	17	2	15	0.416	7	10	0.052
III-IV	20	5	15		2	18	

转移及TNM分期方面与non-MUC均无明显差异,并认为临床分期是MUC独立预后因子,二者在总体生存率方面无明显差异^[4].也有研究认为,与non-MUC相比,结直肠MUC肿瘤体积更大,血道转移率低^[5],更易于发生淋巴结转移、浆膜及邻近器官浸润、腹膜扩散,分期更晚,预

后更差^[6-11].有分析认为,报道结果不一致,可能与MUC诊断标准中黏液产生数量所占比例判断不一致,导致诊断标准不一致有关^[12].本组资料以发生于直肠的MUC为研究对象,直肠MUC以产生黏液数量超过整个直肠癌肿块的50%(通过磁共振成像、病理组织学分析确定)作为诊断标

■应用要点
通过对MUC患者p53、nm23表达的检测和综合分析认为二者在MUC中表达率低,与肿瘤浸润转移无明显相关性,为以后相关预后指标的研究奠定了基础.

■名词解释

MUC、印戒细胞癌及non-MUC: 腺癌组织>50%成分为细胞外黏液称为MUC; 癌细胞>50%存在明显细胞质内黏液称为印戒细胞癌; 当腺癌组织细胞外或细胞内无黏液产生或产生的黏液量达不上述标准时称为non-MUC。

准。结果, 直肠MUC占同期直肠癌的12.4%, 与直肠non-MUC相比, 二者在发病年龄、性别、肿瘤大小、转移及TNM分期等方面差异均无统计学意义。但MUC发生浆膜层及浆膜外浸润有增加趋势, 有待于积累更多资料进一步分析。

p53是一种抑癌基因, 分为野生型和突变型。当p53基因发生突变, 便失去了对细胞生长、凋亡、DNA修复等的调控作用, 从而由抑癌基因转变成癌基因。研究表明, 突变型p53过表达与结直肠癌的浸润转移和预后密切相关^[13]。Zhang等^[14]对32例MUC和261例non-MUC的研究结果显示, 结直肠MUC p53表达明显低于non-MUC。King-Yin Lam等^[15]发现所有具有结直肠腺癌家族史的结直肠MUC均表达p53, 而不表达p53的MUC患者预后更好。本组资料显示, 直肠MUC突变型p53表达水平明显低于non-MUC, 并且其p53的表达与肿瘤浸润转移和临床分期无明显相关性。

nm23是一种公认的肿瘤转移抑制基因, 其表达水平与肿瘤的转移情况和癌细胞的分化程度有关。近年研究^[13]表明, nm23阳性表达与大肠癌的发生、发展及侵袭转移呈负相关。在结直肠MUC中发现, nm23的阳性表达率明显低于non-MUC^[12]。本组资料显示, 直肠MUC中的nm23的表达明显低于直肠non-MUC, 并且nm23的表达与肿瘤浸润转移和临床分期无明显相关性。

总之, p53和nm23是结直肠癌评估生物学行为及预后的有用指标, 但二者在直肠MUC中的表达明显低于non-MUC, 并且与肿瘤的浸润转移和临床分期无明显相关性。说明直肠MUC是一种有别于non-MUC的具有独特临床病理特点和遗传特征的肿瘤, p53和nm23在直肠MUC的发生、发展中无明显作用。

■同行评价

本文分析了p53、nm23基因在MUC及non-MUC中的表达情况, 对两基因在MUC的发生、发展中的作用提出了自己的见解, 资料充分, 具有一定的新颖性和临床意义。对以后的相关研究奠定了基础。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Jivapaisarnpong P, Boonthongtho K. Clinicopathological characteristics of mucinous and non-mucinous adenocarcinoma in the colon and rectum in Rajavithi Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 2: S41-S45 [PMID: 21717877]

- Chaleoykitti B. Mucinous carcinoma of the colon and rectum in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 25-28 [PMID: 16583577]
- Xie L, Villeneuve PJ, Shaw A. Survival of patients diagnosed with either colorectal mucinous or non-mucinous adenocarcinoma: a population-based study in Canada. *Int J Oncol* 2009; 34: 1109-1115 [PMID: 19287969]
- Mohammed AS, Constantinides VA, Georgiou PA, Brown G, Goldin RD, Antoniou A, Tekkis PP. Survival and metastatic patterns of signet cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: LTP28. *Colorectal Disease* 2010; 12: 18
- Song W, Wu SJ, He YL, Cai SR, Zhang CH, Zhang XH, Zhan WH. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1486-1491 [PMID: 19719934]
- 王光辉, 谷金宇, 崔龙. 大肠黏液腺癌临床病理特征的分析. *中华普外科手术学杂志* 2012; 6: 251-256
- Arfaoui Toumi A, Kriaa Ben Mahmoud L, Khiari M, Lahmer A, Gharbi L, Dhraïef M, Khalfallah T, Regaya Mzabi S, Bouraoui S. [Epidemiological study, pathologic evaluation and prognostic factors of colorectal mucinous vs non-mucinous adenocarcinoma (a series of 196 patients)]. *Tunis Med* 2010; 88: 12-17 [PMID: 20415207]
- Du W, Mah JT, Lee J, Sankila R, Sankaranarayanan R, Chia KS. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 78-85 [PMID: 14719155 DOI: 10.1007/s10350-003-0014-9]
- Wu CS, Tung SY, Chen PC, Kuo YC. Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 77-81 [PMID: 8672747 DOI: 10.1111/j.1440]
- 许慕明, 翁桢泓, 林韵, 王伟峰, 林佳锐, 庄业忠. 结直肠黏液腺癌的临床病理特征及预后分析. *当代医学* 2013; 19: 21-23
- Mäkinen MJ, George SM, Jernvall P, Mäkelä J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma--prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001; 193: 286-294 [PMID: 11241406 DOI: 10.1007/s10151-013-1099-3]
- 宋枫, 高峰, 董亮, 张鑫, 赵勇. 结直肠癌中P53、nm23的表达研究及临床意义. *医学研究杂志* 2010; 39: 70-72
- Zhang H, Evertsson S, Sun X. Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. *Int J Oncol* 1999; 14: 1057-1061 [PMID: 10339657 DOI: 10.3892/ijo.14.6.1057]
- King-Yin Lam A, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1275-1283 [PMID: 16912910 DOI: 10.1007/s10350-006-0650-y]

编辑 韦元涛 电编 闫晋利

