

鼻咽癌中 p21^{ras} 的表达及其与淋巴结转移的关系

云径平 李锦添 刘克拉

(中山医科大学肿瘤防治中心病理科; 广州, 510060)

摘要 目的: 探讨 p21^{ras} 蛋白在鼻咽癌组织中的过表达及其与淋巴结转移的关系。方法: 应用免疫组织化学方法(LsAB 法)检测 62 例未治疗的鼻咽癌活检组织, 其中分化型非角化癌 15 例, 未分化癌 47 例; 未转移组 24 例, 转移组 38 例。结果: p21^{ras} 在鼻咽癌组织中过表达的总阳性率是 56%, 分化型非角化癌 33%, 未分化癌 64%, 两者间有显著性差异, 未转移组 38%, 转移组 68%, 两组间有显著性差异。结论: p21^{ras} 蛋白过表达与有无伴颈淋巴结转移呈正相关, 与鼻咽癌分化程度呈负相关, 预示 p21^{ras} 可作为判断鼻咽癌预后的标记之一。

关键词 鼻咽肿瘤/病理学; 癌基因蛋白质 p21^{ras}; 免疫组织化学; 淋巴转移; 预后

中图分类号 R 739.63

Expression of p21^{ras} and its Relation to Lymph Node Metastases in Nasopharyngeal Carcinoma

Yun Jingping Li Jintian Liu Kela

(Department of Pathology, Cancer Center of Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Abstracts Objectives: To study p21^{ras} protein overexpressions in the tissues of nasopharyngeal carcinomas (NPC) and its relation with lymph node metastases. **Methods:** p21^{ras} protein overexpressions were detected by immunohistochemical method (LsAB method) in 62 specimens of NPC and in 25 normal nasopharyngeal mucosa as controls. Among the cancers 62, 15 were of the differentiated non-keratinized carcinomas (DNKC), 47 undifferentiated carcinomas (UC); 24 of the NPC without metastasis to the cervical lymph nodes (nmNPC), 38 with metastasis of cervical lymph nodes (mNPC). **Results:** p21^{ras} protein overexpressions were demonstrated in 35 of 62 cases (56%). There were significant differences of the overexpressions between DNKC and UC or nmNPC and mNPC ($P < 0.05$). **Conclusions:** p21^{ras} protein overexpressions in NPC were related to the metastasis of cervical lymph node and the degree of differentiation of the tumor cells.

Subject headings nasopharyngeal neoplasms/pathology; oncogene protein p21^{ras}; immunohistochemistry; lymphatic metastasis; prognosis

Ras 基因是肿瘤抑制基因, Ras 基因突变可影响细胞增殖与分化的调控, 从而引发恶性肿瘤。人第 11 条染色体上 H-ras 基因编码的蛋白质 p21^{ras} 参加调控正常细胞生长、分化及细胞活性, 这种蛋白质在瘤细胞内的积聚及过表达间接地反映编码基因的变化。本研究应用免疫组化方法(LsAB 法)检测 p21^{ras} 在鼻咽癌组织中的过表达, 探讨其过表达与鼻咽癌的分化程度及转移的关系及意义。

1 材料与方法

1.1 材料

未经治疗的鼻咽癌病例 62 例的鼻咽活检组织, 其中未发现转移灶的 24 例(未转移组), 伴颈淋巴结转移而未发现他处转移的 38 例(转移组), 25 例正常鼻咽粘膜组织作对照。所有标本常规制成

石蜡块,作4 μm厚连续切片2份,1份HE染色作诊断,另1份做p21^{ras}抗体免疫组化染色。病理诊断均按新WHO标准国际分类:分化型非角化癌15例,未分化癌47例。

1.2 免疫组化及结果判断

p21^{ras}单克隆抗体(M 637)、LsAB法组合试剂盒均为DAKO公司产品。检测时分别设阳性和阴性对照。

所有病例均以p21^{ras}为一抗,采用LsAB法,分别进行染色。染色结果判断,p21^{ras}蛋白表达呈棕色且阳性细胞数超过瘤细胞数的20%为阳性,无色或浅黄色反应或阳性细胞数不足瘤细胞数的20%为阴性。

2 结果

p21^{ras}大部分病例阳性着色在细胞浆内(见图1),少部分为胞膜着色或胞浆胞膜着色。25例对照组鼻咽正常粘膜p21^{ras}均呈阴性。

62例鼻咽癌未转移组和转移组p21^{ras}阳性表达率分别为38%(9/24)和68%(26/38), $P < 0.05$,两组p21^{ras}阳性率差异有显著性意义。

鼻咽分化型非角化癌和未分化癌p21^{ras}阳性率分别为33%(5/15)、64%(30/47), $P < 0.05$,其差异有显著性意义。

3 讨论

ras癌基因被认为是在细胞恶变过程中起引发作用的基因,是一种不受细胞类型和分化阶段限制的具有普遍生物学意义的原癌基因。p21^{ras}为ras基因家族的蛋白产物,定位于细胞膜内侧面。近年采用免疫酶组织化学染色方法,大多数实体组织恶性肿瘤细胞多以全胞浆弥漫分布,本研究亦显示大多数病例瘤细胞以全胞浆弥漫分布,少数为胞膜阳性表达或胞膜伴胞浆阳性表达。

p21^{ras}蛋白过表达在肿瘤细胞内的阳性率各家报道不一, Lee CS^[1]报道人胆囊腺癌的阳性率为62%(8/13), Ogawa M等^[2]报道胃癌的阳性率为42.1%(64/152),冯德云等^[3]报道肝癌的阳性率为53.3%(16/30),肺癌^[4]的阳性率为68.9%(40/58),胰腺癌的阳性率^[5]为88.9%(47/53)。本组

鼻咽癌的阳性率为56.5%(35/62),这说明p21^{ras}蛋白在多种恶性肿瘤的积聚与过表达,间接地反映人体多种恶性肿瘤ras基因家族突变。

p21^{ras}的过表达与肿瘤转移关系有多篇文献报道,张声等^[5]报道p21^{ras}过表达阳性的胃癌淋巴结转移率为81%,而p21^{ras}阴性的胃癌淋巴结转移率为55.5%, $P < 0.05$,提示p21^{ras}过表达与胃癌淋巴结转移呈正相关,Ogawa W等^[2]也报道类似的结果。本组鼻咽癌病例的p21^{ras}表达检测也得出相似的结论。p21^{ras}阳性表达高低与鼻咽癌伴颈淋巴结转移高低呈正相关,也支持p21^{ras}蛋白质阳性表达对预测预后具有一定的价值。

鼻咽癌分级在实际工作中难以区分,按照WHO分级标准,本组病例分为2种级别即低分化非角化癌和未分化癌,其p21^{ras}蛋白质过表达的阳性率高低与病理分级呈负相关,即分化越差阳性率越高,对协助鼻咽癌诊断分级有帮助,这与胃癌检出结果^[6]一致,但朱继红等^[4]检出肺鳞癌的阳性率比小细胞肺癌要高,该作者检出5例小细胞肺癌均为阴性。

(本文图见插页1背面)

参 考 文 献

- 1 Lee C S. Ras p21^{ras} protein immunoreactivity and its relationship to p53 expression and prognosis in gallbladder and extrahepatic biliary Carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 1997, 23(3): 233
- 2 Ogawa M, Maeda K, Onoda N, *et al*. Immunohistochemical study of p21 expression in gastric carcinoma (in Japanese). *Gan To Kagaku Ryoho*, 1997, 24(2): 292
- 3 冯德云,程瑞雪,颜亚晖. p21和c-myc蛋白在肝细胞癌与癌旁肝细胞中表达的对比研究. *湖南医科大学学报*, 1997, 22(4): 310
- 4 朱继江,戴晓淳,何安光,等. 癌基因产物p21蛋白在人肺癌中的表达及意义. *中国医科大学学报*, 1996, 25(4): 343
- 5 黄新余,钱允庆,冯昌宁,等. 癌基因ras产物p21在胰腺癌、胰腺导管上皮不典型增生及胰腺内分泌肿瘤中的表达. *中华实验外科杂志*, 1996, 13(1): 27
- 6 张声,叶圣华,林华. p53和p21过表达与胃癌淋巴结转移呈正相关. *中国肿瘤临床*, 1996, 23(9): 639

(1997-10-13收稿 1998-06-22修回)