

# 骨肿瘤增殖细胞核抗原免疫组化研究<sup>①</sup>

文剑明\* 张 萌

(中山医科大学病理学教研室; 广州, 510089)

**提 要** 应用增殖细胞核抗原(PCNA)单克隆抗体免疫组化方法检测40例骨肿瘤切片。结果表明,各亚型和各组织学分级的骨肉瘤和骨巨细胞瘤 PCNA 阳性率无统计学意义。骨巨细胞瘤组织中的单核基质细胞和多核巨细胞中的部分细胞核呈 PCNA 阳性,提示单核基质细胞是肿瘤性细胞,而部分多核巨细胞是由这些肿瘤性单核基质细胞融合而来。软骨肉瘤 PCNA 阳性率明显低于骨肉瘤的软骨母细胞型。

**主题词** 骨肿瘤/病理学; 增殖细胞核抗原

**中图分类号** R 738.1

过去,骨肿瘤的恶性程度主要依赖组织学分级,但由于骨肿瘤的组织结构复杂,难以比较同一骨肿瘤不同组织学类型或不同骨肿瘤之间的恶性程度。PCNA 作为肿瘤细胞增殖指标已广泛用于各种人类实体性<sup>[1]</sup>和造血性<sup>[2]</sup>恶性肿瘤的鉴别和肿瘤恶性程度的判断。许多报道认为 PCNA 是恶性肿瘤预后的良好指标。本文报告用单克隆抗体检测各种骨肿瘤细胞的 PCNA 表达及其与骨肿瘤组织学分型和分级的关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病 例

骨肿瘤手术标本40例,其中骨肉瘤15例,骨巨细胞瘤15例,软骨肉瘤4例,骨淋巴瘤2例,恶性骨母细胞瘤、尤文肉瘤、骨髓瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤各1例。

### 1.2 标本处理

标本用福尔马林固定,石蜡包埋,HE染色及PCNA(DAKO)免疫组化(ABC法)染色。全部免疫组化染色一次完成并设阴、阳性对照。

### 1.3 PCNA 标记指数

细胞核被染成棕黄色,无论着色深浅,均认为PCNA阳性。每例玻片选取阳性率最密集处,用高倍镜(40×)随机观察1000个肿瘤细胞,计算阳性细胞百分率。在骨巨细胞瘤的病例的标本中,随机选取100个多核巨细胞,计算每个多核巨细胞核的个数和

其中 PCNA 阳性核的个数。

## 2 结 果

### 2.1 PCNA 阳性细胞在骨肿瘤的分布

15例骨肉瘤中,9例为骨母细胞型,其中低分化6例;中等分化3例;软骨母细胞型5例;纤维母细胞型1例。PCNA 阳性瘤细胞在骨母细胞型和纤维母细胞型的病例呈弥漫分布(图1),而在软骨母细胞型病例主要分布在非软骨形成区和在形成区的周边,在形成区中间的瘤细胞(陷窝细胞)多呈阴性反应(图2)。

15例骨巨细胞瘤中 I 级5例, II 级8例, III 级2例。PCNA 阳性细胞主要分布于基质细胞。而多核巨细胞部分核也呈阳性反应,分布在多核团的外围,位于中间的核均为阴性(图3)。4例软骨肉瘤中,PCNA 阳性细胞分布于软骨区的边缘部位,而中央部位的瘤细胞多呈阴性。这种分布相似骨肉瘤软骨母细胞型病例的软骨形成区(图4)。2例骨淋巴瘤和恶性骨母细胞瘤、尤文肉瘤、骨髓瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤各1例的 PCNA 阳性细胞均呈均匀弥散分布。

### 2.2 各种骨肿瘤 PCNA 阳性率及与组织学分型和分级的关系

各骨肿瘤 PCNA 阳性率见表1。骨肉瘤中骨母细胞型的低分化与中分化之间的 PCNA 阳性率没有显著性差异。各亚型的阳性率以软骨母细胞型为最高,以纤维母细胞型最低,但其差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

① 国家教委博士点和霍英东教育基金资助课题; ② 第一作者,1953年出生,男,博士,教授

表1 骨肿瘤 PCNA 阳性率比较

肿 瘤	例 数	PCNA 阳性率 ( $\bar{x} \pm s_x, \%$ )
骨肉瘤	15	46.2 ± 5.3
骨母细胞型	9	45.1 ± 6.9
低分化	6	45.6 ± 8.0
中分化	3	44.1 ± 8.6
软骨母细胞型	5	62.2 ± 6.1
纤维母细胞型	1	17.6
骨巨细胞瘤	15	47.1 ± 5.8
Ⅰ级	5	43.5 ± 7.7
Ⅱ级	8	45.3 ± 8.5
Ⅲ级	2	63.3 ± 14.2
软骨肉瘤	4	23.8 ± 6.2
骨淋巴瘤	2	34.6 ± 17.7
恶性骨母细胞瘤	1	33.8
尤文肉瘤	1	28.4
骨髓瘤	1	18.8
恶性纤维组织细胞瘤	1	62.2

骨巨细胞瘤随组织学分级升高,PCNA 阳性率有升高的趋势,但其差异无统计学意义。骨巨细胞瘤组织中的多核巨细胞的部分细胞核呈阳性反应,每个多核巨细胞阳性细胞核的百分率随组织学分级升高而增多,在统计学上有显著性意义( $P < 0.01$ )(表2)。

表2 骨巨细胞瘤多核巨细胞核 PCNA 阳性率比较

分 级	平均核数/细胞	PCNA 阳性率 ( $\bar{x} \pm s_x, \%$ )
Ⅰ级	14.6	2.7 ± 1.1
Ⅱ级	9.3	6.1 ± 3.7
Ⅲ级	9.1	28.4 ± 0.6

软骨肉瘤 PCNA 阳性率较低,为23.8%,与骨肉瘤的软骨母细胞型(62.2%)相比,其差异具有显著性意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨 论

由于 PCNA 可用于福尔马林固定的石蜡切片,

有利于进行回顾性研究,故被认为是研究细胞增殖动力学的良好标记物,被越来越广泛地应用于良恶性肿瘤的鉴定<sup>[3]</sup>、肿瘤组织学分级<sup>[4]</sup>、患者预后<sup>[5]</sup>等方面的研究。但也有报道认为,PCNA 与肿瘤分级<sup>[6]</sup>、患者的预后无关<sup>[7,8]</sup>。

一般认为骨肉瘤中骨母细胞亚型恶性程度较高,但本组资料显示各亚型之间 PCNA 阳性率差异没有显著性,说明 PCNA 阳性率与骨肉瘤的组织学分型和恶性程度无关。软骨肉瘤 PCNA 阳性率较低,这与该肿瘤生长速度较慢有关。由于骨肉瘤中软骨母细胞型的组织学与软骨肉瘤相似,有时会造成误诊。PCNA 阳性率在这两种肿瘤间的差异,提示这两种肿瘤的生长速度和恶性程度是不同的。

同样,本组的结果也显示骨巨细胞瘤分级与 PCNA 阳性率无关。约有一半的单核基质细胞呈 PCNA 阳性反应,证明这些细胞有 DNA 合成和复制,应是该肿瘤的肿瘤性细胞。对于多核巨细胞的来源直到现在仍有不同的看法,有人认为是反应性破骨细胞<sup>[9]</sup>,有人认为是肿瘤性巨噬细胞样或纤维母细胞样基质细胞融合而成<sup>[10]</sup>。本组资料显示骨巨细胞瘤中不但单核的基质细胞呈 PCNA 阳性反应,多核巨细胞也有多少不一的细胞核 PCNA 阳性反应,而且呈阳性反应的细胞核往往位于细胞核群的周边,似为刚刚融合进去的状态。况且,多核巨细胞中的 PCNA 阳性细胞核的百分率随着组织学级别的升高而升高。这些观察支持至少部分的多核巨细胞是由单核肿瘤性基质细胞融合而来。

总之,PCNA 与一些肿瘤的恶性程度和预后有关,但在一些肿瘤,如骨肿瘤、前列腺癌<sup>[8]</sup>和结肠癌<sup>[6]</sup>则未见这种关系。

(本文图见封3)

### 参 考 文 献

- Robbins BA, de la Vega D, Ogata K, *et al.* Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in solid human malignancies. Arch Pathol Lab Med, 1987, 111:841
- Inoue T, Yamane T, Park K, *et al.* Evaluation of proliferating cells in acute leukemia with antibodies to proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 monoclonal antibodies. Arch Pathol Lab Med, 1993, 117:969
- Matsuno Y, Hirohashis S, Furuya S, *et al.* Het-

- erogeneity of proliferative activity in nodule-innodule lesions of small hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res*, 1990, 81:1137
- 4 Pelosi G, Zamboni G, Doglioni C, *et al.* Immunodetection of proliferating cell nuclear antigen assesses the growth fraction and predicts malignancy in endocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16:1215
- 5 Klemi PJ, Alanen K, Jalkanen S, *et al.* Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*, 1992, 66:739
- 6 Linden MD, Ma CK, Kubus J, *et al.* Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen tumor proliferative indices in DNA diploid colorectal adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol*, 1993, 100:206
- 7 Schofield JB, Mansi J, Camplejohn RS. Proliferating cell nuclear antigen and S phase fraction in endometrial stromal sarcoma. *J Clin Pathol*, 1992, 45:664
- 8 Kawase N, Shiokawa A, Ota H, *et al.* Nucleolar organizer regions and PCNA expression in prostatic cancers. *Pathol Inter*, 1994, 44:213
- 9 Kanehisa J, Izumo T, Takeuchi M, *et al.* *In vitro* bone resorption by isolated multinucleated giant cells from giant cell tumor of bone: light and electron microscopic study. *Virchows Arch A*, 1991, 419:327
- 10 向理科, 罗子国, 李圆圆. 10例骨巨细胞瘤光镜和电镜观察. *临床与实验病理学杂志*, 1993, 9:84

(1995-04-25收稿 1996-04-25修回)

## IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF PCNA ON BONE TUMORS

Wen Jianming      Zhang Meng

(Department of Pathology, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510089)

Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in 40 cases of bone tumors were investigated by immunohistochemical method. The results showed that there is no statistical difference between positive rates of PCNA and histological gradings in osteosarcoma and giant cell tumor of bone. The rates of PCNA positive nucleus in multinucleated giant cell increased with the histological gradings of giant cell tumor of bone. This suggested that a part of multinucleated giant cells at least derived from fusion of mononuclear tumor cells. The positive rate of PCNA in 4 cases of chondrosarcoma is significantly lower than that of chondroblast type of osteosarcoma.

**Subject headings**      bone-neoplasms/pathology; proliferating cell nuclear antigen