

乳头状泌尿上皮癌 PTEN 及 PCNA 的表达与分级的关系

斯向东 舒畅 黄立毅

(浙江省金华市中医院病理科 金华 321027)

关键词:乳头状上皮细胞癌;PTEN;PCNA;基因表达;分级关系

中图分类号:R737.1

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2005)01- 0059-02

基因 PTEN 位于 10 号染色体 q23.3 区, 具有 9 个外显子,其编码蛋白由 403 个氨基酸组成,分子量为 47000dalt 左右^[1]。研究发现,很多肿瘤有染色体 10q23 的杂合性丢失,这种改变多发生于胶质母细胞瘤及晚期前列腺癌,然而在低度肿瘤却罕见。PCNA 是和细胞周期相关的 36kd 的核蛋白,是细胞增殖指数的主要标记物,用于研究恶性肿瘤的细胞增殖和判断其恶性程度。笔者分析 56 例乳头状泌尿上皮(移行细胞)癌 PTEN 及 PCNA 的表达,探讨其与泌尿上皮乳头状癌分级的关系。

1 材料与方法

1.1 材料 收集本院 1998 年~2003 年手术切除及膀胱镜活检膀胱乳头状泌尿上皮癌标本 56 例, 年龄 45~72 岁, 平均 57.5 岁。所有标本均常规取材,经 10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,4μ m 厚连续切片,分别作 HE 及免疫组化染色。HE 切片按 WHO 国际肿瘤组织学第 2 版标准将肿瘤分成 I~III 级。

1.2 试剂及免疫组化方法 兔抗人 PTEN 多克隆抗体,小鼠抗大鼠 PCNA 单克隆抗体,PicTureTM-PV6000kits, DAB 显色试剂盒, 均购自北京中山生物技术有限公司。一抗为即用型,按试剂盒说明书操作,用已知阳性片及 PBS 分别作阳性和阴性对照。

1.3 免疫组化结果评估 PCNA 表达定位于肿瘤细胞的细胞核,PTEN 表达定位于肿瘤细胞的细胞浆,出现棕黄色颗粒为阳性细胞。400 倍显微镜下每张切片观察 10 个视野,每个视野 100 个细胞, 阳性细胞数≤10%为 (-),10%~25%为

单胞菌、不动杆菌和大肠埃希菌为主。药敏显示,铜绿假单胞菌对泰能高度敏感,对舒普深部分敏感,而对其它抗生素均耐药。而不动杆菌也显示出对头孢三代的高度耐药。而在 GPC 感染中以金葡菌感染占主导地位,表皮葡萄球菌的感染也有逐渐增加的趋势,他们对大部分抗生素显示出高度的耐药性,而对万古霉素敏感率为 100%。本组资料还显示出真菌感染在 VAP 感染中占重要地位, 其发病率呈逐年增高的趋势应引起注意。

VAP 的发病主要是由于病原侵袭机会增多和宿主防御机制减弱两方面。病原侵袭机会增多包括呼吸机及其辅助装置的带菌状况, 经气管插管吸痰及留置胃管等侵袭性操作, 宿主防御机制减弱包括内源性感染中广谱抗生素的应用、H₂受体阻滞剂及糖皮质激素等免疫抑制剂的应用等均可引起肠道、上呼吸道条件致病菌在口咽部及气管导管内壁的定植而发病。

近年来,VAP 病原菌的耐药问题特别是对第 3 代头孢菌

(+), 25%~50%为 (++) ,>50%为 (+++)。

1.4 统计学处理 采用 spss11.5 统计软件包进行 χ^2 检验。

2 结果

表 1 56 例乳头状泌尿上皮癌 PTEN 及 PCNA 表达 例

	n	PTEN 表达				阳性率(%)	PCNA 表达				阳性率(%)
		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
I	16	1	0	11	4	93.7	12	4	0	0	25.0
II	24	6	8	7	3	75.0	8	12	4	0	66.7
III	16	10	6	0	0	37.5	4	4	8	0	75.0

膀胱乳头状泌尿上皮癌 PTEN 阳性的表达在 I、II、III 级中分别为 93.7% (15/16), 75.0% (18/24), 37.5% (6/16)。PCNA 在各级中的阳性率分别为 25.0% (4/16), 66.7% (16/24), 75.0% (12/16)。各级之间阳性表达有显著性差异 ($P<0.05$)。

3 讨论

PTEN 蛋白表达于正常细胞的胞浆中,PTEN 缺失或失活表现为细胞浆中蛋白表达的缺乏,免疫组化检测结果为阴性。应用免疫组织化学检测 PTEN 这一抑癌基因在肾癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌等肿瘤组织或细胞中的表达及其意义的研究文献较多,研究提示 PTEN 的表达缺失或异常可能与肿瘤的发生发展有关^[2-4]。同时研究发现人类膀胱癌中 PTEN 存在不同程度的灭活缺失和点突变, 并认为点突变 LOH 和同源性缺失有关;PTEN 基因在膀胱癌中的丢失或灭活与肿瘤的级别明显相关。但运用免疫组织化学方法检测乳头状泌尿上皮癌 PTEN 与分级之间关系的研究未见报道。本

素耐药率上升提示,在医院特别是 ICU 等高耐药病区应根据耐药监测资料,采取果断措施,停用严重耐药的抗生素,而以新的、有效的抗生素取而代之,控制耐药菌的传播与蔓延。目前抗生素应用的干预策略用于 VAP 可供选择的药物主要有哌拉西林、他唑巴坦 (对 70%产超广谱 β -内酰胺酶菌株有效)、头孢吡肟 (对产 I 型酶株有效) 和碳青霉烯类 (对产超广谱 β -内酰胺酶菌株和产 I 型酶菌株有效), 另外在 VAP 的病原菌中还应特别注意近年真菌感染的逐年增多的趋势。在呼吸通气患者的治疗中还应注意强化无菌观念,严格无菌操作,尽量缩短机械通气持续时间,尽可能减少制酸药 (如 H₂受体阻滞剂,质子泵抑制剂)、免疫抑制剂的应用。根据药敏结果,选择有效的抗生素,是减少机械通气患者并发 VAP 的有效途径。

参考文献

[1]施毅,宋勇.现代肺部感染学[M].北京:人民军医出版社,1996.585

(收稿日期: 2004-04-14)

32 例急性局灶性肿块样肺炎临床及影像学表现分析

罗惠秀 冷向北

(江西省上高县人民医院 上高 336400)

关键词:急性局灶性肿块样肺炎;临床分析;影像学表现

中图分类号:R 563.1⁺9

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2005)01- 0060-02

1 材料与 方法

回顾性分析我院 1990 年 4 月~2002 年 5 月急性局灶性肿块样肺炎 32 例。32 例中 22 例有胸部正侧位片,10 例有正位胸片;32 例均有胸部 CT 片。24 例初步诊断周围性肺癌,8 例诊断不明确。

1.1 临床资料 病例 32 例,男 23 例,女 9 例;38~49 岁 5 例,50~84 岁 27 例。表现有咳嗽咳痰 14 例,痰中带血 10 例,发热 6 例;无临床症状(体检发现)8 例。抽烟史 600 支/年以上 27 例。白细胞总数 $4.4\times 10^9/L\sim 9.9\times 10^9/L$,中性粒细胞为 0.63~0.76。

1.2 影像学表现病灶部位 贴近胸膜及沿支气管血管束分布 24 例,两肺下叶背段或后基底段 20 例,右中叶 3 例,左舌叶 1 例。病灶大小:病灶直径 1.0~1.9cm 者 5 例,2.0~4.0cm 者 24 例,4.5cm 者 3 例。病灶形态和密度:(1)21 例形状规则结节,边缘清楚,密度均匀;(2)7 例不规则结节,边缘较清楚,边缘有较柔较长毛刺,密度均匀;(3)4 例不规则结节,边缘不清楚,磨玻璃样密度。

2 治疗结果

32 例均经抗感染治疗病灶完全吸收,吸收时间最短 1 周,最长 5 周。使用青霉素钠+氨苄西林 5 例,青霉素钠+哌拉西林 7 例,头孢唑啉 12 例,头孢噻肟钠 5 例(其中 1 例用进口凯福隆),头孢曲松 2 例,氧氟沙星 1 例。32 例中 2~3 周病灶完全吸收 28 例,4~5 周完全吸收的 4 例。

组研究显示,56 例乳头状泌尿上皮癌 PTEN 失表达率为 30.4%,其中 I 级失表达率仅为 6.25%,II 级失表达率为 25.0%,III 级失表达率高达 62.5%,各级间的差异有显著的统计学意义($P<0.01$)。PCNA 是和细胞周期有关的 3kd 的核蛋白,李庆元等报告 PCNA 在膀胱癌表达的阳性率为 35.9%,与肿瘤分级呈高度正相关^[9]。本组研究显示 PCNA 的阳性表达率为 57.1%,各级间的差异有显著的统计学意义。

由乳头状叶片构成的泌尿上皮肿瘤称乳头状泌尿上皮(移行细胞)癌,本肿瘤表现为结构异常和不同程度细胞核的不典型性。据此将肿瘤分为 I~III 级。乳头状泌尿上皮肿瘤的分类和分级都显示肿瘤进展情况或恶性程度的不同。其分级一般依靠诊断医生光镜下观察肿瘤结构异常和不同程度细胞核的不典型性,主观性较强,且易受切面等可能导致细胞层次增多、核分裂位置和核极向消失的错误印象。我们发现 PTEN 的失表达率在 I 级乳头状泌尿上皮癌仅为 6.25%,阳性表达都为 ++~+++;而在 III 级乳头状泌尿上皮癌 PTEN 的失表达率高达 62.5%,阳性表达均为 +;PCNA 在乳头状泌

3 讨论

本组病例年龄在 38 岁以上,24 例有临床症状,8 例无症状,痰中带血 10 例,抽烟史 600 支/年以上 27 例,白细胞总数及分类正常。胸片及 CT 表现为结节影,故临床及影像上很难与周围型肺癌鉴别。如考虑到局灶性肺炎可抗感染治疗后复摄胸片以观察病灶的动态变化。治疗 1 周病灶部分吸收,2~3 周病灶完全吸收,则诊断局灶性肿块样肺炎明确。

在局灶性肿块样肺炎与周围型肺癌鉴别诊断时,抗感染时间不宜过长,一般 2~3 周复查,最多不应超过 4 周,否则易延误诊断时间^[1]。据文献报道,局灶性肿块样肺炎好发部位为两肺下叶背段或后基底段,且多贴近胸膜^[1]。本组 32 例中有 24 例(占 75%)贴近胸膜,20 例(占 62%)分布于两肺下叶背段或后基底段,与文献相符。局灶性肿块样肺炎影像形态多为较规划的结节影,边缘较清楚,密度较均匀,这与一般性肺炎不同,可能与局灶性肿块样肺炎的分布部位和主要肺泡(肺腺)炎而非叶或段性炎症有关。肺泡炎的影像是结节(腺泡)、斑片(小叶)、大片状阴影。肺段、肺叶阴影,肺段或肺叶阴影内可见支气管气像,病灶沿支气管血管束分布。局灶性肿块样肺炎的形成可能是肺炎性渗出沿肺泡孔向上下、左右、前后均匀扩散,形成各径线相等的炎性病灶,CT 表现为孤立性结节或肿块样阴影,大多数直径 2~5cm^[2]。

急性局灶肿块样肺炎与周围型肺癌,在临床与影像学鉴别比较困难。一般临床医生见到影像学表现为肿块征象,习

尿上皮癌 I 级的表达率为 25.0%,阳性表达为 +;III 级表达率为 75.0%,++ 的表达率为 50.0%;两者负相关。

因此笔者认为 PTEN 作为一个抑癌基因结合 PCNA 的表达结果可以作为乳头状泌尿上皮癌分级的依据之一,可以增加分级的客观性,为临床治疗及预后提供指导。

参考文献

[1]Li J,Yen C,Liaw D,et al.PTEN,a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain,breast,and prostate cancer[J].Science,1997,275(5308):1 943~1 947
[2]Kong D,Suzuki A,Zou T,et al.PTEN is frequently mutated in primary endometrial carcinomas[J].Nat Genet,1997,17:143~144
[3]郭双平,翟宇强,王文亮,等.一种新的抑癌基因 PTEN 在肾细胞癌中的表达及生物学意义[J].癌症,2002,21(6):582~587
[4]廖晓耘,王颖,骆丽,等.子宫内膜癌 PTEN 及 P53 蛋白的表达[J].中华病理学杂志,2002,31(6):539~540
[5]李庆云,杨明山,杨伟.PCNA 及 bcl-2 基因在膀胱移行细胞癌组织中的表达及其意义[J].肿瘤防治杂志,2003,10(8):819~820

(收稿日期: 2004 -06 -14)