

非小细胞肺癌神经内分泌分化的检测及意义

余少平,熊永炎,田素芳,张伟

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)的神经内分泌(NE)分化状况、免疫组化检测指标及其意义。方法 采用 SP 免疫组化法检测 113 例 NSCLC 中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素(SYN)和嗜铬素 A(CgA)的表达。结果 NSCLC 中 NSE、SYN、CgA 的阳性率分别为 53.10%、26.55%、6.19%,NSE 与 SYN 联合检测,其阳性率为 21.24%。3 种 NE 标记物在不同组织学类型 NSCLC 中的表达无显著性差异。SYN 阳性率随肿瘤分化程度降低而增高。NSE 与 SYN、SYN 与 CgA 表达之间显著相关。结论 NSCLC 的 NE 分化与组织学类型无关,与分化程度有关。NSE 和 SYN 联用是判断 NE 分化的较好指标。

关键词:肺肿瘤;神经内分泌;免疫组织化学

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578 (2002) 06-0457-03

Detection and significance of the neuroendocrine differentiation in non-small cell lung carcinoma

YUSHao-ping, XIONGYong-yan, TIANSu-fang, et al

Department of Pathology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: **Objective** To study differentiation of neuroendocrine (NE) in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and its immunohistochemical markers and their significance. **Methods** NSCLC from 113 patients were analyzed immunohistochemically with antibodies to neuro-specific enolase (NSE), synaptophysin (SYN) and chromogranin (CgA). **Results** The following percentages of cases were positive for each marker: NSE, 53.10%; SYN, 26.55%; CgA, 6.19%; NSE and SYN, 21.24%. There was no relationship between the expression of three markers and the type of lung carcinoma. SYN's expression significantly increased with decrease of the differentiated degree of carcinoma. The expressions were significantly related between NSE and SYN, SYN and CgA. **Conclusion** There is no significant relationship between the expression of NE markers and the type of NSCLC but the differentiated degree of carcinoma. The combined use of NSE and SYN may be recommended to detect NE differentiation of NSCLC.

Keywords: Lung carcinoma; Neuroendocrine; Immunohistochemistry

多数研究证实部分非小细胞肺癌(NSCLC)伴有神经内分泌(neuroendocrine, NE)分化。过去人们将此类肺癌称为“肺不典型内分泌肿瘤”等^[1]。1999年WHO将这种类型的肺癌归于II类肺NE肿瘤。人们发现,这类肺癌的生物学行为介于NSCLC与小细胞肺癌(SCLC)之间,较易转移,对放化疗敏感,预后差^[2]。因而检测NSCLC是否具有NE分化对其治疗及预后判断有重要意义。本实验采用SP免疫组化法,对113例NSCLC中不同NE标记物的表达进行了检测,旨在探讨NE分化与NSCLC临床病理因素的关系,寻找检测NSCLC中NE分化免疫组化标记物的最佳组合。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集武汉大学中南医院病理科1996~2000年间手术切除并经病理确诊的NSCLC共113例。男性91例,女性22例。年龄34~77岁,均龄为55.81岁。其中鳞癌39例(高、中、低分化分别为10、15、14例),腺癌45例(高、中、低分化分别为17、19、9例),细支气管肺泡癌16例,腺鳞癌13例。

1.2 方法 即用型鼠抗人神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素(synaptophysin, SYN)和嗜铬素A(chromogranin, CgA)单克隆抗体及SP免疫组化试剂盒均购于福州迈新生物技术公司。SP免疫组化染色按试剂盒说明书操作,SYN采用柠檬酸微波抗原修复,NSE和CgA未作特殊预处理。用正常胰腺组织作阳性对照,PBS代替一抗作阴性对照。结果判断:肿瘤细胞胞浆内有明确的棕黄色颗粒为阳性细胞,阳性细胞5%者为阴性,>5%者为阳性。

1.3 统计学处理 SPSS统计软件分析数据,结果采

收稿日期:2002-04-03;修回日期:2002-04-12

作者单位:430071 武汉大学中南医院病理科

用 χ^2 检验及四格表精确概率法。 $P < 0.05$ 为显著性检验水准。

2 结果

2.1 NSCLC 中 NE 标记的表达特征 113 例 NSCLC 中 NSE 阳性 60 例 (53.10%) ,SYN 为 30 例 (26.55%) ,CgA 为 7 例 (6.19%) 。NSE 呈弥散性着色,且部分间质及正常支气管粘膜有非特异性染色。SYN 多呈弥散性着色,背景干净。CgA 多为灶性着色,棕黄色颗粒常聚集于核膜周围胞浆。

2.2 不同临床病理类型 NSCLC 中 NE 标记的表达 不同组织学类型 NSCLC 中 NE 标记表达的情况见表 1。NSE 和 SYN 的阳性率在腺鳞癌中最高,CgA 在细支气管肺泡癌中最高,但 3 种 NE 标记物在不同组织学类型间的表达均无显著性差异。不同分化程度的鳞癌及腺癌中 NE 标记物表达的状况见表 2。NSE 在中等分化程度的 NSCLC 中阳性率最高,CgA 则在高分化 NSCLC 中阳性率最高,但两者在各组间

的表达无显著性差异。SYN 随分化程度的降低阳性率逐渐增高,且差异具有显著性 ($\chi^2 = 9.127$, $P < 0.05$)。经两两比较,发现其在高分化与低分化之间的表达有显著性差异 ($\chi^2 = 8.847$, $P < 0.05$)。NSE 与 SYN 共阳性的病例也存在上述类似的差异 ($\chi^2 = 7.873$, $P < 0.05$; $\chi^2 = 7.996$, $P < 0.05$)。

2.3 不同 NE 标记表达之间的相关性 113 例 NSCLC 中至少有 1 种 NE 标记表达为 67 例,至少有 2 种标记表达有 24 例,三种标记物均为阳性仅有 6 例。从三种标记表达的关系上看,NSE 与 SYN 共表达占 24 例 (21.24%) ,NSE 与 CgA 共表达 6 例 (5.31%) ,SYN 与 CgA 共阳性亦为 6 例 (5.31%)。经统计学处理,NSE 与 SYN ($\chi^2 = 11.870$, $P < 0.05$)、SYN 与 CgA ($P = 0.001$) 的表达有相关性,NSE 与 CgA 无显著相关性 ($P = 0.118$) ;NSE 与 SYN ($\chi^2 = 21.429$, $P < 0.05$)、SYN 与 CgA ($\chi^2 = 19.360$, $P < 0.05$)、NSE 与 CgA ($\chi^2 = 51.073$, $P < 0.05$) 的表达之间有显著差异。

表 1 不同组织学类型 NSCLC 中 NE 标记物阳性数 (n,%)

组织学类型	n	NE 标记物阳性数 (%)					
		NSE	SYN	CgA	1 种	2 种	NSE+SYN
鳞癌	39	20 (51.28)	11 (28.21)	1 (2.56)	21 (53.85)	10 (25.64)	10 (25.64)
腺癌	45	21 (46.67)	12 (26.67)	3 (6.67)	24 (53.33)	9 (20.00)	9 (20.00)
细支气管肺泡癌	16	10 (62.50)	2 (12.50)	2 (12.50)	12 (75.00)	1 (6.25)	1 (6.25)
腺鳞癌	13	9 (69.23)	5 (38.46)	1 (7.69)	10 (76.92)	4 (30.77)	4 (30.77)
合计	113	60 (53.10)	30 (26.55)	7 (6.19)	69 (61.06)	24 (21.24)	24 (21.24)

表 2 不同分化程度的鳞癌、腺癌中 NE 标记物阳性数 (n,%)

分化程度	n	NE 标记物阳性数 (%)					
		NSE	SYN	CgA	1 种 NE 标记	2 种 NE 标记	NSE 与 SYN 共阳性
高分化	27	14 (51.85)	2 (7.41)	2 (7.41)	14 (51.85)	2 (7.41)	2 (7.41)
中分化	34	18 (52.94)	11 (32.35)	1 (2.94)	21 (61.76)	8 (23.53)	8 (23.53)
低分化	23	9 (39.13)	10 (43.48)	1 (4.35)	10 (43.48)	9 (39.13)	9 (39.13)

3 讨论

NSCLC 具有明显的异质性,不仅具有鳞状分化、腺样分化,还可出现与 SCLC 及类癌相似的 NE 分化。从肺癌的 NE 分化特征来看,各型肺癌可能均起源于具有多向分化潜能的支气管上皮干细胞。因而,它们的生物学行为也可出现明显的重叠。这些伴 NE 分化的肺癌在多种生物学行为上与其它 NSCLC 有很大的差别,具有类似 SCLC 的生物学特性,即病程进展快、转移早、对化疗敏感、预后差等特点^[2,3]。因此,在病理诊断上有必要将这部分 NSCLC 独立出来。

国内外学者多用免疫组化和/或电镜技术检测 NSCLC 的 NE 分化,阳性率大约为 10% ~ 35%^[2-8]。NE 分化的标志物有 2 种:免疫组化标记物和电子致密核芯颗粒 (NE 颗粒)。前者可经免疫组化方法检测,已在日常病检工作中广泛应用;后者需在电镜下观察,但在 NE 分化的判断上更为可靠。根据 WHO1999 年制订的肺癌分类标准,在电镜下发现 NE 颗粒或者 NSE

及另一种或多种 NE 标记物阳性,均可视为具有 NE 分化。关于 NSCLC 伴 NE 分化的检出率文献报道中差异较大,其诊断标准也存在争议。NE 免疫组化标记物较多,目前常用的有 NSE、SYN、神经细胞粘附分子 (NCAM)、Ileu-7、S-100、CgA 等,但各自的敏感性及特异性均不相同。根据文献报道,NSE、S-100、Ileu-7 的敏感性较好,而 SYN、NCAM、CgA 的特异性较强^[2-5]。所以,寻找检测 NE 分化的免疫组化标记物最佳组合是目前肺癌研究的热点之一。本实验选用最常用的 3 种 NE 标记物,得出 NSE、SYN、CgA 的阳性率分别为 52.21%、26.55%、7.08%,与多数研究的结果相似。在我们的实验中,有 67 例至少有一种 NE 标记阳性,至少有 2 种标记物为阳性的只有 24 例,而 3 种标记物均为阳性者仅有 6 例。而且 NSE 与 SYN、SYN 与 CgA 表达之间既存在相关性,亦有显著的差别。表明任何一种 NE 标记都不是诊断 NE 分化的完美指标。由本实验可看出 CgA 的阳性率过低,且在 CgA 阳性表达的 7

例中有 6 例 SYN 亦为阳性,可见 CgA 能识别的 NE 分化,SYN 几乎也可识别,而 SYN 的敏感性却较 CgA 高。因此,我们认为在二者中选择 SYN 是比较适宜的。NSE 敏感性较高,WHO 已将其作为判断 NE 分化的一种必要标记物。我们认为,在此基础上选择特异性较强的 SYN 与之搭配,是检测 NE 分化的较佳组合。本实验发现,将 NSE 与 SYN 共阳性作为诊断 NE 分化的标准时,得出的阳性率为 21.24%,同至少有 2 种标记物为阳性者完全符合,其表达与 NSCLC 的组织学类型无关,且随肿瘤分化程度的降低而增高。上述结果与大部分文献报道一致^[2-8]。综上所述,我们认为 NSE 与 SYN 的联合应用是判定 NSCLC 具有 NE 分化的较可靠指标。

参考文献:

[1] DunnillMS,GatterKC.CellularHeterogeneityinLungCancer[J].Histopathol,1986,10 (5):461-475.
[2] SchleusenerJT,TazelaarHD,Jun gSH,etal.Neuroendocrine DifferentiationisanIndependentPrognosticFactorinChemotherapy-treatedNon-SmallCellLungCarcinoma[J].Cancer,1996,77 (7):1284-1291.

[3] 欧阳能太,陈国勤,丁静,等.非小细胞肺癌神经内分泌表达的检测及其临床意义[J].中华结核与呼吸杂志,2001,24 (2):90-92.
[4] SundaresanV,ReeveJG,Stennin gS,etal.NeuroendocrineDifferentiationandClinicalBehaviourinNon-SmallCellLung Tumours[J].BrJCancer,1991,64 (2):333-338.
[5] GrazianoSL,TatumAH,NewmanNB,etal.ThePrognosticSignificanceofNeuroendocrineMarkersandCarcinoembryonicAntigeninPatientswithResectedStageIandII Non-SmallCellLung Carcinoma[J].CancerRes,1994,54 (11):2908-2913.
[6] AbbonaG,Pa pottiM,VibertL,etal.ChromograninAGeneExpressioninNon-SmallCellLungCarcinomas[J].JPathol,1998,186(2):151-156.
[7] LoyTS,DarkowGVD,QuesenberryJT.ImmunostainingintheDiagnosisofPulmonaryNeuroendocrineCarcinomas.AnImmunohistochemicalStudywithUltrastructuralCorrelations[J].AmJSurgPathol,1995,19 (2):173-182.
[8] TravisWD,LinnoilaRI,TsokosMG,etal.NeuroendocrineTumors of the Lung with Proposed Criteria for Large-cell Neuroendocrine Carcinoma. An Ultrastructural, Immunohistochemical and Flow Cytometric Study of 35 Cases[J].AmJSurg Pathol,1991,15(6):529-553.

(刘红武校对)

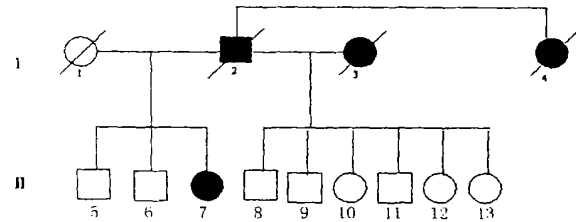
多原发癌家系 1 例报告
邝国乾

关键词:恶性肿瘤/消化道;多原发癌;家族性
中图分类号:R730.231 文献标识码:D
文章编号:1000-8578(2002)06-0459-01

多原发癌并非罕见,但一家系中 2 个成员以上先后患多原发癌较少报道。现收集 1 例报道如下。

1 病例报告

Ch 氏家族图谱如下:



注:■男性癌患者 ●女性癌患者 ♂其他原因死亡女性
■/●已故男女癌患者 □男性 ○女性

I₂为户主,1962 年(56 岁)因直肠癌手术,1988 年又患胃癌对症治疗,翌年(83 岁)卒。其前妻(I₁)为自杀身亡,后妻(I₃)为前妻之胞妹,1996 年(79 岁)因直肠黑色素瘤手术,翌年(80 岁)故。I₄为户主胞妹,1983 年因胃癌复发病故(约 73 岁)。长女(Ⅱ₇)于 1989 年(52 岁)行结肠癌手术,1997 年患鼻咽癌作放疗,今 64 岁仍健在。其余子女及其配偶、第三代至今尚未发现癌患者。户主为广西某县人,两妻均为广东韶关籍。户主、后妻及其大多子女长

期居住在某市,多无烟酒嗜好,喜吃咸鱼、腌菜及油炸食品。

2 讨论

癌的发生与个体易感性密切相关,遗传性非息肉病性大肠癌,又称 Lynch 综合征,文献报道 Lynch 综合征患者有 9% ~ 38% 患其他器官癌。本家系虽不全符合 Lynch 综合征诊断标准,但其父女在 50 多岁时患大肠癌后又相继发生第二原发癌,不能不考虑遗传易感性的存在。

大量流行病学研究表明,大肠癌的发生与生活方式、环境等因素密切相关,特别是不良饮食习惯。本家系 4 个成员 6 个癌中 5 个均发生在消化道(3 个大肠癌、2 个胃癌);夫妻同在直肠部发生恶性肿瘤;父女、兄妹直系亲属同患消化道癌瘤。以上表明此家系成员有患消化道肿瘤倾向性,很可能与其大多成员喜吃咸鱼、腌菜和油炸食品有关。因为咸鱼、腌菜富含硝酸盐,在体内可转变为亚硝胺化合物;油炸动物蛋白会产生氨基咪唑并氮杂芳烃(AIA)。这些物质都有很强的致癌作用。由于生活条件改善而摒弃这些不良习惯,或许是大多数子女及其后代尚未患癌的原因之一,但仍需追踪观察。

(安 凤校对)

收稿日期:2001-11-29; 修回日期:2002-04-12
作者单位:530021 南宁,广西肿瘤研究所