

四会市地区鼻咽癌患者微肿瘤组织的病理特征与基因特征联合研究

罗俭权 罗伙娣 冯天斌 潘清文

基金项目:肇庆市科技创新计划项目(2016040301)

作者单位:526200 广东四会,广东省四会市人民医院

通讯作者:罗俭权,Email:luo3335686@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.01.002

【摘要】目的 观察四会市地区鼻咽癌(NPC)患者微肿瘤组织的病理特征与基因特征。**方法** 回顾分析 2006 年 1 月至 2012 年 12 月广东省四会市人民医院收治的 174 例 NPC 肿瘤患者资料及 50 例非肿瘤性鼻咽部组织患者。**结果** 174 例 NPC 患者中,颈部有淋巴结转移患者 124 例,无淋巴结转移患者 50 例。非肿瘤性鼻咽部组织 KAI1/CD82 蛋白的阳性表达率明显高于 NPC 组织 [78.0% (39/50) 比 52.4% (65/124), $P < 0.05$]。患者 NPC 组织中 KAI1/CD82 蛋白的表达与其性别、年龄、病理类型、原发部位(T 分期)等临床指标均无相关性(均 $P > 0.05$),但与淋巴结转移(N 分期)相关,且随着 N 分期的进展, KAI1/CD82 蛋白阳性表达率进一步降低。**结论** NPC 患者淋巴微肿瘤的病理特征和基因特征具有一些地域分布特征应联合诊断分析。

【关键词】 鼻咽癌; 病理特征; 基因特征; 精确诊断; 早治疗

Joint study on pathological features and gene characteristics of micro tumor tissue in patients with nasopharyngeal carcinoma in Sihui City area Luo Jianquan, Luo Huodi, Feng Tianbin, Pan Qingwen. *The People's Hospital of Sihui City, Sihui 526200, Guangdong, China*

【Abstract】 Objective To observe the pathological characteristics and gene characteristics of micro tumor tissue in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Sihui City area. **Methods** The data of 174 patients with NPC who were admitted to our hospital and 50 patients with non-neoplastic nasopharyngeal tissue were analyzed retrospectively from January 2006 to December 2012. **Results** 124 patients with cervical lymph node metastasis and 50 patients without lymph node metastasis were found in 174 patients with NPC. The positive expression rate of KAI1/CD82 protein in non-neoplastic nasopharyngeal tissue was higher significantly than that in NPC tissue [78.0% (39/50) vs. 52.4% (65/124), $P < 0.05$]. The expression of KAI1/CD82 protein in NPC tissue of patients was not correlated with its sex, age, pathological type, primary site (T staging) and other clinical indicators (all $P > 0.05$), but was correlated with lymph node metastasis (N stage) and with the progress of N staging, the positive expression rate of KAI1/CD82 protein decreased further. **Conclusions** There were some geographical distribution characteristics in the pathological features and gene characteristics of lymphatic micro tumor tissue in patients with NPC and should joint diagnosis analysis.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Pathological features; Genetic characteristics; Accurate diagnosis; Early treatment

鼻咽癌(NPC)素有被冠以地名称呼广东瘤,反映出它在发病方面的特殊性,具有明显的地域分布特征与种族特征^[1-3]。我国福建、湖南、广西、广东等南部地区 NPC 发病率高。NPC 不仅具有独特的流行病学特点及生物学特性,且提示遗传因子在其中起着重要作用^[4-5]。目前 NPC 发病病因尚未完全明确,可能的致病因素有抑癌基因、化学致癌因素、

遗传因素及病毒(EB 病毒)感染等^[6-8]。

NPC 生长位置、解剖结构具有一定的特殊性,主要以放射治疗为主。近几年来,随着放射治疗技术与设备的不断提高, NPC 患者生存率亦不断得到提高^[9-10]。但是远处转移、局部复发仍是影响 NPC 患者预后的关键因素,远期生存率低^[11-12]。本文通过对广东省四会市地区性 NPC 患者淋巴微

肿瘤组织病理特征和基因特征的联合分析,为探索一种新的早期诊断 NPC 技术提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例选择 选择 2006 年 1 月至 2012 年 12 月在广东省四会市人民医院就诊,经病理证实的 NPC 患者 174 例,全部病例治疗前均行高分辨螺旋 CT 影像检查。其中男性 126 例,女性 48 例;男女比例 2.625:1,年龄 25 ~ 81 岁,平均年龄(44.3±11.7)岁。50 例非肿瘤性鼻咽部组织患者,其中男性 30 例,女性 20 例;年龄 23 ~ 79 岁,平均年龄(43.1±10.5)岁。影像学诊断由肿瘤科及影像科医师共同完成。初诊时多数以颈部肿块、不适感为主诉,病理检查发现为颈部淋巴结转移者达 64%。

1.2 资料收集方法 收集 174 例经病理证实的 NPC 诊疗患者的出生地和生活环境区域的信息。

1.3 组织标本获取方法 通过手术、穿刺、纤维支气管镜和介入手段获取肿瘤组织的淋巴结,开展病理特征和个体的肿瘤基因检测。

1.4 检测方法 ① 采取逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)方法检测 174 例 NPC 与 50 例非肿瘤性鼻咽部新鲜组织 KAI1/CD82 的表达情况,并对 KAI1/CD82 与临床病理相关指标的关系进行分析。KAI1 基因(Kang Ai 1 基因),是一类特异性肿瘤转移抑制基因,其属于跨膜 4 超家族(TM4SF)的成员。研究表明,KAI1/CD82 基因与多种肿瘤的转移、侵袭密切相关^[13]。② 应用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物(SP)方法检测 174 例 NPC 和 50 例非肿瘤性鼻咽部组织的 KAI1/CD82 蛋白的表达情况,并对 KAI1/CD82 与临床病理相关指标的关系进行分析。③ 应用聚合酶链反应(PCR)技术检测瘤细胞 IgH 基因重排,并进行统计相关分析。④ 研究肿瘤基因的倾向、患者 5 年生存率的各种影响因素分析。对比淋巴微肿瘤组织结构的细微变化特征,结合肿瘤基因特征,探讨肿瘤患者个体基因表达的特异性、敏感性、相关性。

1.5 统计学分析 数据采用统计学软件 SPSS 20.0 进行分析,计数资料以例数(*n*)、百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本均值比较采用 *t* 检验,具有统计学意义的标准定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 NPC 和非肿瘤组织的 KAI1/CD82 蛋白表达的情况 本项目共入组 174 例 NPC 患者,其中 124 例

伴颈部淋巴结转移(72 例双侧转移、52 例单侧转移),50 例无淋巴结转移。组织学上见少数非典型性大细胞散在分布于小淋巴细胞和组织细胞背景中。非肿瘤性鼻咽部组织 KAI1/CD82 蛋白的阳性表达率为 78.0%(39/50),高于 NPC 组织中的 52.4%(65/124),两者差异明显,具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 相关性分析 NPC 组织中 KAI1/CD82 蛋白的表达与患者的性别、年龄、病理类型、原发部位(T 分期)等临床指标均无相关性(均 $P > 0.05$),但与淋巴结转移(N 分期)相关。并且随着 N 分期的进展,KAI1/CD82 蛋白阳性表达率进一步降低。

2.3 NPC 患者 5 年生存率的各种影响因素分析 比较四会市地区 NPC 患者 5 年生存率,与性别无相关性,与年龄段、临床分期、治疗方式明显相关性。见表 1。

表 1 NPC 患者 5 年生存率的各种影响因素分析

因素	例数(例)	> 5 年生存率(%)	P 值
性别			>0.1
男性	126	53.1	
女性	48	56.7	
年龄			<0.005
<25 岁	6	83.3	
>25 ~ 35 岁	11	67.5	
>35 ~ 45 岁	21	51.9	
>45 ~ 55 岁	29	47.6	
>55 ~ 65 岁	36	37.2	
>65 岁	71	12.3	
诊断分期			<0.005
I	39	88.4	
II	50	69.5	
III	55	45.8	
IV	30	23.4	
治疗方式			<0.001
有放疗	146	69.2	
无放疗	28	10.7	

3 讨论

采用肿瘤患者淋巴微肿瘤组织的病理特征与基因特征联合研究 NPC 主要多见于南方的广东、广西、湖南、福建、江西等,高发中心是广东的肇庆、佛山、广西梧州地区,具有明显的地区性。目前 NPC 发病机制尚未完全明确,遗传因素和机体的免疫力是 NPC 发生的基础,可能的致病因素有抑癌基因的失控、癌基因、化学致癌因素、遗传因素及病毒(EB 病毒)感染等^[14-15],在 NPC 的发生中起病因作

用,促癌物或致癌物起协同作用。

近年来,伴随放射治疗设备及技术的不断革新,大大提高了 NPC 患者的 5 年生存率。而局部复发和远处转移则影响了 NPC 患者的预后,并限制了进一步提高患者生存率^[16-18]。故探讨淋巴微肿瘤组织的病理特征和基因特征在 NPC 转移中的作用具有重要意义。本组 174 例 NPC 患者主要表现为淋巴结肿大。组织学上见少数非典型性大细胞散在分布于小淋巴细胞和组织细胞背景中^[19]。有研究表明, KAI1/CD82 基因与多种肿瘤的转移和侵袭相关^[20-24]。本研究结果中非肿瘤性鼻咽部组织 KAI1/CD82 蛋白的阳性表达率显著高于 NPC 组织,这提示 KAI1/CD82 基因在非肿瘤性鼻咽部组织中呈高表达,在 NPC 组织中呈低表达, KAI1/CD82 基因可能与 NPC 的发生发展密切相关。

本研究应用免疫组化 SP 方法检测了 NPC 组织 KAI1/CD82 蛋白的表达与患者的性别、年龄、原发部位(T 分期)及病理类型等指标均无相关性,但与淋巴结转移(N 分期)相关。且随着 N 分期的进展, KAI1/CD82 蛋白阳性表达率进一步降低。

恶性肿瘤的产生与发展是一个非常复杂的过程,治疗方法往往涉及到与肿瘤生长相关的诸多方面,尤其是对于解剖结构、生物学行为及病理类型均具有特殊性的 NPC 淋巴微肿瘤^[25-28]。应尽早研究本地区的淋巴微肿瘤组织的病理特征和基因特征的相关性,为肿瘤高发地区人群研究提供早发现、早治疗的科学依据。

本研究已证明,应用淋巴微肿瘤组织的病理特征和基因特征的联合分析,对肿瘤治疗具有较高的诊断价值。如能扩大样本量,通过建立地域性 NPC 患者淋巴微肿瘤组织的研究资料,联合分析淋巴微肿瘤组织的病理特征特点,对比基因特征结果的敏感性、特异性和相关性,将有望提高临床早期诊断水平。

参考文献

- 陆孝禹,郑颂国,肖立,等.原发性脑内淋巴瘤临床病理、免疫组化、基因重排分析[J].临床与实验病理学杂志,2000,16(4):286-289.
- 庄永昭,陈少华,邱前辉,等.鼻内窥镜下鼻咽粘膜非典型增生切除术后鼻咽粘膜病理形态学观察[J].中国内镜杂志,2001,7(4):38-39.
- 陶琨,朱雄增,徐薇苓,等.弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床病理和免疫组织化学特征[J].中华病理学杂志,2002,31(2):112-115.
- 曹素梅,高劲松,刘晓东,等.荧光定量 PCR 法检测血浆 EB 病毒 DNA 在鼻咽癌诊断上的价值[J].癌症,2002,21(3):328-329.

- 刘艳辉,庄恒国,林汉良,等.富于 T 细胞/组织细胞的 B 细胞淋巴瘤病理形态、免疫表型及鉴别诊断[J].中华病理学杂志,2005,34(12):771-775.
- 陈辉树,刘恩彬,李占琦,等.46 例脾脏淋巴瘤组织肿瘤病理形态免疫表型及分子遗传学探讨[J].中国肿瘤临床,2005,32(12):700-705.
- 刘华英,彭淑平,周鸣,等.鼻咽癌的表现遗传学研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2007,34(7):673-681.
- 崔莹莹,赵明,崔国辉,等.亚裔高发鼻咽癌的遗传学特征与华人易感性解析[J].中国新药杂志,2008,17(3):186-189,198.
- 纪春岩.复发及难治性淋巴瘤的治疗进展[J].山东医药,2008,48(25):104-105.
- 许茂轩,林少民,梁荣,等.Cyclin D1 及 Survivin 蛋白表达与鼻咽癌放疗敏感性的关系[J].实用检验医师杂志,2012,4(1):11-14.
- 陈彦,李君,易红,等. RKIP 低表达与鼻咽癌侵袭转移和 NF- κ B 信号通路活化相关[J].生物化学与生物物理进展,2009,36(7):880-889.
- 黄晓赤,罗克枢,王西川,等.骨髓淋巴造血组织肿瘤的形态学和免疫表型分析[J].实用医院临床杂志,2010,7(3):39-42.
- 向锦,符珈,卢佳斌,等.鼻咽肌上皮细胞瘤的临床病理特点及与 EB 病毒的关系[J].中山大学学报(医学科学版),2010,31(2):265-268,273.
- 耿哲,黄亮,王迪,等.流式细胞免疫分型联合 PCR 检测抗原受体基因重排在淋巴瘤增殖性疾病诊断与鉴别诊断中的应用[J].中国癌症杂志,2011,21(10):741-747.
- 王立红,付秀华,郭丽萍,等.肺重复瘤的临床特点分析[J].临床荟萃,2011,26(19):1671-1673.
- 刘添琛,王丽,董凤珍,等.荧光定量 PCR 法检测鼻咽癌患者全血和血浆标本 EB 病毒 DNA 的比较研究[J].现代检验医学杂志,2009,24(5):93-95.
- 于正洪,王苏莉,史兆荣,等.老年人恶性肿瘤研究进展[J].现代肿瘤医学,2009,17(7):1357-1359.
- 章宜兰.肿瘤浸润淋巴细胞亚群与鼻咽癌临床病理特征及预后的相关性研究[D].广州:中山大学,2010.
- 黄榕芳,陈刚,宫丽平,等.间变性淋巴瘤激酶阳性的大 B 细胞淋巴瘤病理形态学及分子遗传学研究[J].中华病理学杂志,2011,40(3):169-172.
- 程剑华.中西医结合治疗晚期鼻咽癌 96 例疗效分析[J].中国中西医结合急救杂志,1999,6(5):221.
- 汪成,季福,徐明,等.乳腺浸润性微乳头状癌病理特征及其与转移的关系[J].上海交通大学学报(医学版),2011,31(1):72-75.
- 李艳华,黄启洪,林晓,等.四会市 2003—2005 年恶性肿瘤及鼻咽癌生存分析[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(10):734-736.
- 祁秀敏,肖燕,丁祺,等.微小胸腺瘤和胸腺上皮结节状增生的临床病理分析[J].中华内分泌外科杂志,2015,9(4):312-315.
- 林巍.3500 例恶性肿瘤病例流行病学分布特征研究[D].石家庄:河北医科大学,2015.
- 常静,宗哲,祖可佳,等.脾脏 burkitt 淋巴瘤合并肝细胞癌患者组织病理学特点[J].微循环学杂志,2015,25(2):55-57.
- 王红军,李金浩.原发性胃肠道结外滤泡性淋巴瘤 5 例临床病理学分析[J].临床医学,2015,35(6):99-100.
- 张相国,梁思贤,韩非,等.恶性肿瘤家族史与鼻咽癌预后的关系[J].中国肿瘤临床,2016,43(18):814-819.
- 胡云辉,刘凯,耿晓涛,等. HLA-B 等位基因与新疆地区鼻咽癌相关性及其临床意义[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(8):795-801.

(收稿日期:2017-01-20)

(本文编辑:李银平)