

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.03.015

胃黏膜活检组织中腺瘤的临床病理及免疫表型分析

王仰坤,高春芳,吴英超,吕学霞,蒙念龙,原旭涛

Mucosa Biopsies Adenoma Clinicopathologic and Immunohistochemical Phenotype Analysis

WANG Yang-kun, GAO Chun-fang, WU Ying-chao, LV Xue-xia, MENG Nian-long, YUAN Xu-tao

Department of Pathology, The 150 Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, China

Abstract: Objective To study the gastric mucosal biopsy clinical and pathological features of adenoma, phenotype, biological behavior. **Methods** Fifty-two patients with pathological diagnosis of gastric biopsy specimens of adenomas were studied by light microscopy, immunohistochemical staining and follow-up methods. **Results** Gastric adenoma histopathological characteristics: the nuclear inter-change, reflected increases in size and shape of nuclear irregularity, and the emergence of one or more of the nucleolus, nuclear fission $\leq 2/10\text{HPF}$. Glands structural change: a tubular adenoma over more consistent, occasional glands of irregular size and contour, may be associated with intestinal metaplasia. When the core volume increased significantly, mitotic $> 2/10\text{HPF}$, glands appeared irregular distortions, branching-like structure, suggesting that adenomas and development. Immunophenotype: Different molecular weight keratin and tumor-associated carbohydrate antigens have a higher expression. CDX-2, APC, PTEN, and high expression of CEA is closely related to the formation of adenomas. Mucin Muc-2 high expression of mucin Muc-1 was negatively correlated with low expression, two kinds of combination can help determine the progress of gastric adenoma. survivin, bcl-2 and p53 protein positive expression rate is low, the three pairs of gastric adenomas with malignant transformation of the discriminant of great significance. Ki-67 positive cells 20%~40%, and can be used as degree of cell proliferation, the evaluation a useful indicator of prognosis. 37~45 months follow-up found that cured 42.3% (22/52), there are still adenomatous hyperplasia 38.5% (20/52), with the development of the opposite sex hyperplasia showed 15.4% (8/52), development of mucosal carcinoma *in situ* were 3.8% (2/52). **Conclusion** The emergence of a nuclear volume of gastric adenoma increased significantly, mitotic $> 2/10\text{HPF}$, irregular gland distortion and branch-like structure; APC, CDX-2, PTEN, Muc-2 were expression decreased, survivin, bcl-2 and p53 positive expression rates appeared increased, Ki-67 index was increased about 40%, suggesting that there are cancerous tendencies and endoscopic mucosal resection should be required.

Key words: Gastric biopsy; Adenoma; Pathology; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨胃黏膜活检组织中腺瘤的临床病理学特点、免疫表型、生物学行为。**方法** 应用光学显微镜、免疫组织化学和随访的方法对 52 例胃黏膜活检病理诊断腺瘤的标本进行研究。**结果** 胃腺瘤的病理组织学特点:核间变,表现为核的体积增大及形态不规则,并出现 1 或多个核仁,核分裂 $\leq 2/10\text{HPF}$ 。腺体结构变化:腺瘤的腺管多比较一致,偶有腺体的大小及轮廓不规则,可伴有肠上皮化生。当核体积增大明显,核分裂 $> 2/10\text{HPF}$,腺体出现不规则的扭曲、分枝状结构,提示腺瘤有发展。免疫表型:不同分子量角蛋白和肿瘤相关糖类抗原均有较高的阳性表达。CDX-2、APC、PTEN 和 CEA 高表达与腺瘤的形成密切相关。黏蛋白 Muc-2 高表达与黏蛋白 Muc-1 低表达呈负相关,两种结合有助于判断胃腺瘤的进展情况。survivin、bcl-2 和 p53 蛋白的阳性表达率低,三者结合对胃腺瘤的恶性转化的判别有重要意义。Ki-67 阳性细胞数在 20%~40%之间,可作为细胞增殖程度,评价预后的有用指标。37~45 月随访结果发现,治愈 42.3% (22/52)、仍有腺瘤样增生 38.5% (20/52)、有发展显示异型增生 15.4% (8/52)、发展为黏膜内癌者 3.8% (2/52)。**结论** 胃腺瘤出现核体积明显增大,核分裂 $> 2/10\text{HPF}$,腺体

不规则的扭曲、分枝状结构;免疫组织化学染色显示 survivin、bcl-2、PTEN、p53 蛋白阳性表达增强,细胞增殖指数 Ki-67 $> 40\%$,提示有癌变倾向,应内镜下黏膜切除。

关键词: 胃黏膜活检; 腺瘤; 病理学; 免疫

收稿日期:2010-01-21;修回日期:2010-07-09

作者单位:471031 河南洛阳,解放军第一五〇中心医院病理科

作者简介:王仰坤(1954-),男,本科,主任医师,主要从事消化系统肿瘤病理学研究

组织化学
中图分类号:R735.2 文献标识码:A
文章编号:1000-8578(2011)03-0298-04

0 引言

胃腺瘤是一种无明显病因,组织病理学诊断存在上皮内瘤变。胃腺瘤较结肠腺瘤少而小,但近年来,随着内窥镜的广泛开展,病理组织学诊断技术的提高,它越来越受到临床病理医师的重视^[1-2]。目前,胃腺瘤导致癌变的形态学特征以及在什么情况下发生癌变仍是亟待解决的重要问题,随着分子生物学技术的不断深入,发现胃腺瘤癌变与多基因的调控以及蛋白的表达异常密切相关^[3-4]。我们就胃腺瘤的临床病理学特点、免疫表型、生物学行为及其临床意义进行研究。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集解放军第一五〇中心医院病理科 2006 年 3 月—2006 年 11 月间胃镜活检标本。女 22 例,男 30 例。年龄 26~71 岁,中位年龄 47.3 岁。标本经 4% 中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚切片,HE 染色,光学显微镜观察组织结构及细胞形态。

1.2 免疫组织化学方法

采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶法(SP),所用抗体及克隆号为:CEA(Col-1)、CKpan(AE1/AE3)、CK18(DC10)、CK19(A53-B/A2.26)、CA19-9(TA888)、CA50(50)、CA242(A242)、Villin(CW-WB1)、COX-2(SP21)、survivin、bcl-2(8C8)、APC(CC-1)、CDX-2(AMT28)、PTEN(28H6)、Muc-1(Ma695)、Muc-2(M53)、Muc-5AC(45M1)、Ki-67(SP6)、p53(DO-7)。即用型试剂盒和一抗均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 结果判断

以细胞相应部位出现黄棕色反应为阳性,其阳性细胞数与显色强度的多少判断阳性等级。阳性细胞数计数<5%为 0 分、5%~25%为 1 分、26%~50%为 2 分、>50%为 3 分。显色强度不表达为 0 分、淡黄色为 1 分、黄或深黄色为 2 分、褐或棕褐色为 3 分。然后将两项等级的计分相加,确定为 0 分为阴性(-),1~2 分弱阳性(+),3~4 分中度阳性(++),5~6 分强阳性(+++)。分别 DAB 显色,苏木精衬染,用 TBS 液代替第一抗体作阴性对照。

1.4 随访

52 例腺瘤均获得随访结果。随访时间 37~45 月,平均 41.6 月。活检复查次数最多 6 次,最少 2

次,平均 4.7 次。

2 结果

2.1 组织形态学观察结果

核的变化:细胞核位于基底部,排列较规则,可有 1 或多个较小的核仁,核分裂≤2/10HPF。腺体结构变化:胃腺瘤的腺管大多比较一致,偶有腺体的大小及轮廓不规则,可伴有肠上皮化生。当出现核体积增大明显,且大小不等,形态不规则,核排列紊乱,核分裂>2/10HPF,腺体不规则的扭曲、分枝状结构,腺腔内黏液减少,提示腺瘤有发展。间质变化:胃腺瘤间质为固有膜间质所分隔,少而疏松,腺体排列密集,无炎症细胞浸润。胃腺瘤通常与周围组织界限清楚,较大的腺瘤周边区可见不同程度的慢性炎症细胞反应,以淋巴细胞为主。胃腺瘤亦可在胃增生性息肉基础上发生,呈单灶性或多灶性分布,见表 1。

表 1 52 例胃腺瘤形态特征发生率
Table 1 Morphological characteristics of 52 cases of gastric adenoma incidence

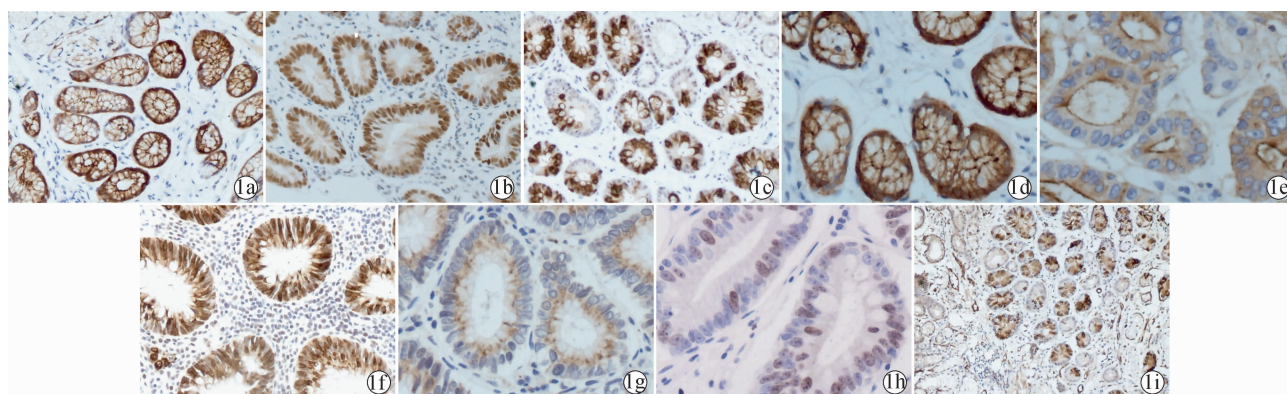
Characteristics of gastric adenoma	n = 52(%)
Mitotic≤2/10HPF	27/52(51.9)
Nucleolus	34/52(65.4)
Chromatin thickening	47/52(90.4)
The volume of nuclear	52/52(100.0)
Increase the volume of the gland	44/52(84.6)
Irregular gland contours	36/52(69.2)
Cavity to reduce mucus gland	24/52(46.2)
With intestinal metaplasia	35/52(67.3)

2.2 免疫组织化学染色结果

胃癌相关糖类抗原 CA50、CA19-9、CA242 均有较高的阳性表达。Villin 高表达,而 COX-2 低表达,两者有相反的表达。CDX-2、APC、PTEN 和 CEA 在胃腺瘤中均有较高的表达,尤其是在腺瘤伴有肠化生阳性表达强。Muc-2 高表达,而 Muc-1 低表达呈负相关。survivin、bcl-2 和 p53 均为低表达,分别为 23.1%、11.5%、3.8%。Ki-67 阳性细胞数 20%~40%之间,见表 2、图 1。

2.3 随访

37~45 月随访结果发现,活检复查治愈者 42.3%(22/52)、活检复查仍有腺瘤样增生者 38.5%(20/52)、活检复查有发展者 15.4%(8/52)、活检复查发展为黏膜内癌者 3.8%(2/52)。腺瘤恶变频率有待更长时间的随访观察。



- 1a: gastric adenoma Villin strongly positive, positive in the cytoplasm ($\times 200$);
 1b: PTEN expression in gastric adenoma strongly positive, positive expression in the nucleus ($\times 200$);
 1c: gastric adenoma Muc-2 expression strong positive, positive in the cytoplasm ($\times 200$);
 1d: gastric adenoma weak expression of bcl-2 positive expression in the cytoplasm ($\times 200$);
 1e: weak expression of CEA of gastric adenoma, expression in the cell membrane ($\times 400$);
 1f: gastric adenoma Muc-1 strong expression, expression in the cytoplasm ($\times 400$);
 1g: weak expression of survivin gastric adenoma, expression in the cytoplasm ($\times 400$);
 1h: gastric adenoma cell proliferation index Ki-67 $>40\%$ ($\times 400$);
 1i: APC strong expression of gastric adenoma, expression in the nucleus ($\times 100$)

图 1 胃癌相关基因蛋白在胃腺瘤中的表达 (SP 法)

Figure 1 The expression of stomach cancer relevant genetic protein in the gastric adenoma (SP)

表 2 52 例胃腺瘤免疫表型

Table 2 Fifty-two cases of gastric adenoma immune phenotype

Antibody name	Expression of results				Positive cases (%)
	-	+	++	+++	
CEA	9	9	20	14	43(82.7)
CKpan	0	0	3	49	52(100.0)
CK18	0	0	7	45	52(100.0)
CK19	0	0	5	47	52(100.0)
CA19-9	7	14	20	11	45(86.5)
CA50	9	11	23	9	43(82.7)
CA242	11	13	22	6	41(78.8)
Villin	14	9	14	15	38(73.1)
COX-2	37	7	5	3	15(28.8)
survivin	40	6	4	2	12(23.1)
bcl-2	46	6	0	0	6(11.5)
CDX-2	11	7	15	19	41(78.8)
PTEN	7	6	17	22	45(86.5)
APC	24	7	13	8	28(53.8)
Muc-1	37	8	4	3	15(28.8)
Muc-2	9	10	16	17	43(82.7)
Muc-5AC	33	11	8	0	19(36.5)
p53	49	3	0	0	3(5.8)

3 讨论

3.1 胃腺瘤的形成及认识

胃腺瘤是指无明显病因和炎性反应,组织学上

有上皮内瘤变存在的病理学改变。腺瘤早期可以没有明显肉眼所见的病变即微腺瘤,通常直径小于 0.5cm 可诊断为微腺瘤。胃腺瘤大者 <1 cm,表面多光滑,呈半球形隆起,也可有蒂,基底宽。多数腺瘤呈扁平状略为高起的斑块,也可呈平坦型或凹陷型。在西方国家,当增生成为一个外观呈独立且突出生长的病变时常用腺瘤一词来表示;而在日本,腺瘤包括所有肉眼类型,即扁平型、隆起型、凹陷型^[5]。腺瘤大多是孤立性,少数可多发。胃腺瘤亦可以在胃增生性息肉基础上发生,较少见。

3.2 免疫组织化学染色对胃腺瘤诊断的意义

不同分子量角蛋白和肿瘤相关糖类抗原均有较高的阳性表达。Villin 高表达,而 COX-2 低表达,两者有相反的表达。CDX-2、APC、PTEN 和 CEA 在胃腺瘤中均有较高的表达,尤其是在腺瘤伴有肠化生阳性表达强,提示在诊断腺瘤的形成与发展有重要意义。黏蛋白(MUC)是由体内多种上皮细胞分泌的大分子量的糖蛋白,是黏液的主要成分^[6]。本组 Muc-2 高表达,而 Muc-1 低表达呈负相关,两种黏蛋白结合有助于判断胃腺瘤的进展情况和估计预后。survivin 是一种凋亡抑制蛋白,在正常胃组织中 survivin 基因阴性,而胃癌组织中 survivin 基因高表达^[7]。本组胃腺瘤中 survivin 和 bcl-2 阳性表达率分别是 23.1% 和 11.5%,均在胃肿瘤的发生发展中起着重要的作用,有显示正相关关系。p53

是细胞中最重要的肿瘤抑制剂,被誉为基因组的守护者。p53 可调节大量靶基因的表达,从而影响细胞周期阻滞、凋亡、分化、静息、DNA 损伤、血管生成和转移的抑制以及其他功能^[8]。p53 突变率依正常、肠化生、不典型增生及癌变的顺序递增,p53 在监测腺瘤癌变中有重要价值。survivin、bcl-2 和 p53 三者的阳性表达与胃腺瘤的恶性转化相关,对胃腺瘤诊断有重要的参考价值,可根据阳性表达的强度和阳性细胞数量对腺瘤细胞增生程度和细胞癌变作出判断。Ki-67 是反映细胞增殖状态的标志物,亦是目前较为肯定的核增殖标志基因^[9],本组 Ki-67 阳性细胞数 20%~40% 之间,可作为腺瘤增生程度、判断腺瘤发生、发展,是判断腺瘤生物学行为、评价预后的有用指标。

3.3 胃腺瘤与腺癌的关系

胃腺瘤与腺癌的关系取决于腺瘤的大小和异型增生程度。胃腺瘤 ≤ 2 cm 的腺瘤恶变率大约为 2%, > 2 cm 的腺瘤恶变率为 40%~50%。扁平状腺瘤较易发展成癌^[10]。当出现核体积增大明显,且大小不等,形态不规则,核排列紊乱,核分裂 $> 2/10$ HPF,腺体不规则的扭曲、分枝状结构,腺腔内黏液减少。再结合免疫组织化学 APC、CDX-2、PTEN、Muc-2 阳性表达减弱,survivin、bcl-2 和 p53 出现阳性表达增强,Ki-67 指数增高 $> 40\%$,提示有癌变倾向。

3.4 预后与治疗

经病理学证实的胃腺瘤不需要外科手术治疗,活检复查三次以上或二年内活检发现发展为进展期腺瘤时应内窥镜下进行黏膜切除,术后标本应做常规组织病理学检查以确定病变是否完全切除干净。此外,内窥镜下其他治疗有激光治疗、光动力治疗、

内镜下微波治疗、内镜下热探头凝固及氩离子血浆凝固治疗等。

参考文献:

- [1] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the padova international classification [J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(2): 167-176.
- [2] 王仰坤,高春芳,闫辉,等. 胃黏膜内印戒细胞癌 19 例病理及免疫表型分析[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(6): 433-436.
- [3] Luo D, Zhang B, Lv L, et al. Methylation of CpG islands of p16 associated with progression of primary gastric carcinomas[J]. Lab Invest, 2006, 86(6): 591-598.
- [4] Mino A, Onoda N, Yashiro M, et al. Frequent p16 CpG island hypermethylation in primary remnant gastric cancer suggesting an independent carcinogenic pathway[J]. Oncol Rep, 2006, 15(3): 615-620.
- [5] Stolte M, Sticht T, Eidt S, et al. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp[J]. Endoscopy, 1994, 26(8): 659-665.
- [6] Mesquita P, Jonckheere N, Almeida R, et al. Human MUC2 mucin gene is transcriptionally regulated by Cdx homeodomain proteins in gastrointestinal carcinoma cell lines [J]. J Biol Chem, 2003, 278(51): 51549-51556.
- [7] Miao GY, Lu QM, Zhang XL. Downregulation of survivin by RNAi inhibits growth of human gastric carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(8): 1170-1174.
- [8] Helton ES, Chen X. p53 modulation of the DNA damage response[J]. J Cell Biochem, 2007, 100(4): 883-896.
- [9] 王桂兰,陈莉,李杏玉,等. NET-1、Ki67 和 CD34 在胃癌组织中的表达及其临床病理意义[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(3): 216-220.
- [10] 王仰坤. 肿瘤早期诊断及预后监测[M]. 北京:人民军医出版社, 2007: 83-93.

[编辑:周永红;校对:刘红武]