

PTTG、bFGF、VEGF-C在大肠正常黏膜及大肠癌中的表达及意义

王立平^① 赵 杨^② 申兴斌^②

摘要 目的:探讨垂体肿瘤转化基因(PTTG)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)在大肠癌中的表达及以上指标与大肠癌临床病理因素之间的关系。**方法:**采用RT-PCR技术检测20例大肠正常黏膜、80例大肠癌组织中PTTG mRNA,应用免疫组织化学法检测20例大肠正常黏膜、80例大肠癌组织中PTTG、bFGF、VEGF-C蛋白的表达。**结果:**大肠癌组织中PTTG、bFGF、VEGF-C的表达明显高于大肠正常黏膜组织,且与大肠癌浸润深度、淋巴结转移、Duke's分期呈正相关,PTTG、bFGF、VEGF-C在大肠癌中的表达有显著正相关性。**结论:**PTTG、bFGF、VEGF-C在大肠癌发生、发展、侵袭及转移过程中扮演着重要的角色,可作为判断大肠癌转移及预后的预测因素,且三者可能通过相互作用共同促进大肠癌的恶性进展。

关键词 大肠癌 垂体肿瘤转化基因 碱性成纤维细胞生长因子 血管内皮生长因子-C 逆转录聚合酶链式反应 免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.13.010

Expression and Clinical Significance of PTTG, bFGF, and VEGF-C in Normal Mucosa and Cancer of the Large Intestine

Liping WANG¹, Yang ZHAO², Xingbin SHEN²

Correspondence to: Xingbin SHEN, E-mail: shenxingbin@163.com

¹Department of Oncology and ²Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China
This work was supported by funds from Bureau of Science and Technology, Hebei Province (No. 08276101D-10)

Abstract Objective: investigate the expression and clinical significance of the pituitary tumor transformed gene (PTTG), the basic fibroblast growth factor (bFGF), and the vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in the occurrence and progression of human colorectal carcinoma (CC). The relationship between these indices and clinicopathologic factors was also examined. **Methods:** Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to determine the mRNA expression of PTTG. Streptavidin peroxidase (SP) immunohistochemical staining was performed to assay the expression of the three proteins in 20 normal mucosa (NM) and 80 CC tissues. **Results:** The PTTG, bFGF, and VEGF-C expression levels in CC were significantly higher than those in NM ($P < 0.01$, $P < 0.01$, and $P < 0.01$, respectively), and were positively correlated with the depth of tumor invasion, lymph node metastasis, and Duke's staging. Significantly positive correlations were observed among PTTG, b-FGF, and VEGF-C in CC tissues. **Conclusion:** The high PTTG, bFGF, and VEGF-C expression may be significantly involved in the onset and progression of CC, and can be used as a predictive and prognostic factor. Interactions between PTTG, bFGF, and VEGF-C may promote CC progression.

Keywords Colorectal carcinoma; PTTG; bFGF; VEGF-C; RT-PCR; Immunohistochemistry

垂体肿瘤转化基因(pituitary tumor transforming gene, PTTG)是一种强有力的细胞转化基因,研究发现 PTTG 可以通过多种途径促进肿瘤细胞转化并刺激肿瘤血管形成从而诱导肿瘤的发生、发展。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是广泛存在于体内多种组织的一类多肽生长因子,可以促进肿瘤血管的生成,促进肿瘤细胞增殖,在肿瘤的发生及浸润中起着重要作用。血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C,

VEGF-C),是第一个被发现的能够诱导淋巴管生成的生长因子,且是目前为止发现的最具特异性的淋巴管内皮生长刺激因子。VEGF-C可选择性地诱导淋巴管的增生,在实体肿瘤的生长、转移中起着极为重要的作用^[1]。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集承德医学院附属医院2008年7月至2009年3月手术治疗后的经病理证实为大肠癌(Colorectal-

作者单位:①承德医学院附属医院肿瘤科;②病理科(河北省承德市067000)

* 本文课题受河北省科技厅基金(编号:08276101D-10)资助

通信作者:申兴斌 shenxingbin@163.com

Carcinoma, CC)标本80例,术前均未接受放化疗,男44例、女36例;高-中分化腺癌57例、低分化腺癌及粘液腺癌23例;未穿透肌层13例、穿透肌层至浆膜及浆膜外67例;无淋巴结转移43例、有淋巴结转移组37例;Duke's A+B期42例、Duke's C+D期38例。同时选取大肠癌术后标本5~10 cm的经病理证实为正常黏膜(Normal mucosa, NM)标本20例。标本在离体后快速剪取100 mg组织冻存在液氮中,用于提取mRNA,其余组织常规取材石蜡包埋,用于免疫组化染色。

1.2 方法

1.2.1 PR-PRC检测PTTG mRNA 采用RT-PCR技术,用Trizol试剂(购自Invitrogen公司)一步法提取总RNA,用AMV逆转录酶将其反转录成cDNA,扩增片段为145bp, β -actin作为内参照基因。PTTG基因(上海生工生物工程技术有限公司)上游引物(5' to 3'): TGA TCC TTG ACG AGG GAG;下游引物(5' to 3'): GGT GGC AAT TCA ACA TCC AGG。PCR反应产物经琼脂糖凝胶电泳后,以每例PTTG与相应 β -actin扩增产物条带累积光密度(OD)的比值作为PTTG mRNA的相对表达量。

1.2.2 免疫组化法检测PTTG、bFGF及VEGF-C蛋白的表达 1)实验方法:采用MaxVision法,PTTG、bFGF、VEGF-C兔抗人多克隆抗体(北京中杉金桥公司),MaxVision试剂盒(迈新生物技术公司),操作步骤严格按照免疫组化试剂盒说明书进行。2)PTTG、bFGF及VEGF-C免疫组化结果判定:PTTG及bFGF主要表达于细胞质,部分定位于细胞核,VEGF-C主要表达于胞浆及胞膜。采用Volm双评分法进行判定^[2],在染色均匀的肿瘤区,选取5个高倍镜视野($\times 400$): ①按阳性细胞百分率(A值)评分:<25%为1分,25%~50%为2分,>50%为3分;②按染色强度(B值)评分:不着色为0分,浅棕黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。综合染色阳性细胞数(A值)与染色强度(B值)判断结果:阴性(-):0分,弱阳性(+):1~2分,中度阳性(++):3~4分,强阳性(+++):5~6分。

1.3 统计学方法

实验资料的统计学处理通过SPSS 13.0统计软件完成,等级资料采用秩和检验,计量资料采用两独立样本t检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性,采用Spearman等级相关分析PTTG、bFGF及VEGF-C的相关性。

2 结果

2.1 PTTG mRNA的表达

2.1.1 大肠正常黏膜、大肠癌中PTTG mRNA水平在20例正常大肠黏膜和80例大肠癌组织中均检测

到PTTG mRNA的表达,其相对含量分别为 0.49 ± 0.10 , 0.94 ± 0.13 ,大肠癌组织中PTTG mRNA的表达显著高于正常组织,差异有显著性($P<0.01$)。

2.1.2 PTTG mRNA表达与大肠癌临床病理指标间的关系 肿瘤浸润超过肌层的PTTG mRNA表达量明显高于浸润未超过肌层组(0.95 ± 0.13 vs 0.87 ± 0.13),两者有显著性差异($P<0.05$)。有淋巴结转移组明显高于无淋巴结转移组(1.00 ± 0.12 vs 0.89 ± 0.12 ; $P<0.01$)。Duke's分期C+D期组明显高于Duke's分期A+B期组(1.00 ± 0.12 vs 0.89 ± 0.12 ; $P<0.01$)。PTTG mRNA水平在不同性别、年龄以及肿瘤分化程度分组中无明显差异($P>0.05$, $P>0.05$, $P>0.05$)。

2.2 PTTG蛋白的表达

2.2.1 大肠正常黏膜及大肠癌中PTTG蛋白表达在80例大肠癌标本中,PTTG阳性率为100%,其中弱阳性15例(18.8%),中度阳性48例(60.0%),强阳性17例(21.2%),在20例正常黏膜中主要表达为阴性,仅有2例(10%)为弱阳性。经秩和检验,各组间有显著性差异($P<0.01$, $P<0.01$)。

2.2.2 PTTG蛋白表达与大肠癌临床病理指标间的关系 80例大肠癌组织中,浸润超过肌层组中度阳性率61.2%、强阳性率23.9%,均高于未穿透肌层组,而弱阳性率(14.9%),低于浸润未超过肌层组(38.5%),经秩和检验($P<0.05$),差异有显著性。有淋巴结转移组强阳性率为35.1%,高于无淋巴结转移组的9.3%,而中度阳性率及弱阳性率均低于无淋巴结转移组。两组比较有显著性差异($P<0.01$)。Duke's分期C+D期组强阳性13例(63.2%),明显高于A+B期组,前者中度阳性及弱阳性的表达均低于后者,经检验两组具有显著性差异($P<0.01$)。PTTG的表达在不同年龄、性别、肿瘤组织分化程度分组中无明显差异($P>0.05$, $P>0.05$, $P>0.05$)。

2.3 bFGF的表达

2.3.1 大肠正常黏膜及大肠癌中bFGF的表达 在80例大肠癌组织中,bFGF阳性率为100%,其中弱阳性17例(21.3%),中度阳性47例(58.7%),强阳性16例(20.0%),在20例正常黏膜中,仅有2例(10%)为弱阳性,其余为阴性。经秩和检验,两组间差异有显著性($P<0.01$, $P<0.01$)。

2.3.2 bFGF的表达与大肠癌临床病理指标间的关系 肿瘤浸润超过肌层组强阳性为15例(22.4%),中度阳性为41例(61.2%),高于未穿透肌层组(7.7%, 46.2%),而弱阳性表达低于未穿透肌层组,两组有显著性差异($P<0.05$)。有淋巴结转移组强阳性率为37.8%,高于无淋巴结转移组的4.7%,而中度阳性及弱阳性表达均低于无淋巴结转移组,两组差异具有

显著性($P<0.01$)。Duke's 分期 C+D 期组强阳性 15 例 (39.5%) 高于 Duke's 分期 A+B 期组,而前者中度阳性及弱阳性表达均低于后者。经秩和检验两组有显著差异($P<0.01$)。bFGF 的表达在不同年龄、性别、肿瘤组织分化程度分组中无显著差异($P>0.05$, $P>0.05$, $P>0.05$)。

2.4 VEGF-C 的表达

2.4.1 大肠正常黏膜及大肠癌中 VEGF-C 的表达 VEGF-C 主要表达于大肠正常黏膜及大肠癌细胞的胞浆及胞膜,在肿瘤组织的间质细胞及癌巢周围的血管和淋巴管内皮内也可见少量 VEGF-C 阳性表达。在 80 例大肠癌组织中,VEGF-C 均有表达,在肿瘤边缘尤为明显,其中弱阳性 6 例 (7.5%),中度阳性 35 例 (42.9%),强阳性 39 例 (48.7%),在 20 例正常黏膜中主要表达为阴性,仅有 6 例 (30%) 为弱阳性。经秩和检验各组间均有明显差异($P<0.05$, $P<0.05$)。

2.4.2 VEGF-C 与大肠癌临床病理指标间的关系 肿瘤浸润超过肌层组 67 例,其中 2 例 (3.0%) 呈弱阳性,30 例 (44.8%) 呈中度阳性、35 例 (52.2%) 呈强阳性,未穿透肌层组 13 例,有 4 例 (30.8%) 呈弱阳性,5 例 (38.5%) 呈中度阳性,4 例 (30.8%) 呈强阳性表达,经秩和检验差异具有显著性($P<0.05$),随着浸润深度的增加,VEGF-C 的表达增强。有淋巴结转移组 37 例,强阳性为 23 例 (62.2%),明显高于无淋巴结转移组,而中度阳性及弱阳性表达均低于无淋巴结转移组。两组比较有显著差异($P<0.05$)。在 Duke's 分期 C+D 期组 42 例中,其强阳性为 24 例 (63.2%),Duke's 分期 A+B 期组的强阳性 15 例 (35.7%),前者中度阳性及弱阳性表达均低于后者。经秩和检验两组具有显著性差异($P<0.05$)。VEGF-C 的表达在不同年龄、性别、肿瘤的组织分化程度分组中无显著性差异($P>0.05$, $P>0.05$, $P>0.05$)。

2.5 PTTG、bFGF、VEGF-C 表达的相关性

PTTG 与 bFGF 的表达显著正相关($r=0.72$, $P<0.01$),随着 PTTG 阳性表达增强,bFGF 表达也增强。PTTG 与 VEGF-C 有显著正相关性($r=0.69$, $P<0.01$),随着 PTTG 阳性表达增强,VEGF-C 的表达也增强。bFGF 与 VEGF-C 的表达呈显著正相关性($r=0.71$, $P<0.01$)。见表 1。

表 1 PTTG、bFGF、VEGF-C 表达的相关性

Table 1 Correlation among PTTG, bFGF, and VEGF-C expression levels

项目	VEGF-C		bFGF	
	r	P	r	P
PTTG	0.69	<0.01	0.72	<0.01
bFGF	0.73	<0.01		

3 讨论

PTTG 是 Pei^[3] 于 1997 年分离出的新型原癌基因并在垂体肿瘤细胞中检测到一个长约 13kb 的 mRNA 呈高表达,而在正常垂体细胞中则无表达。所有被研究的肿瘤细胞和肿瘤细胞系中都有高表达^[4-8],提示在肿瘤发生中,PTTG 可能发挥了重要的作用。在本实验中,PTTG 在大肠癌中的阳性表达,明显高于正常黏膜组,差异有显著性,表明在大肠癌的发生过程中,PTTG 可能发挥了重要的作用。本实验检测了 PTTG mRNA 及 PTTG 蛋白在大肠癌及正常黏膜中的表达,以及与大肠癌临床病理指标间的关系,其结论一致,提示 PTTG 的差异性表达在转录之前就已发生,进而影响肿瘤的发生及生物学行为。Kim 等^[9] 利用 FISSR-PCR 法检测甲状腺癌患者 PTTG 与染色体稳定指数发现,PTTG 表达与染色体稳定性强烈相关并呈量化关系。细胞非整倍体形成可能是 PTTG 诱导肿瘤发生的又一重要机制。PTTG 可通过信号传导通路激活 c-myc 癌基因,这可能也是 PTTG 参与肿瘤发生的机制^[10]。本实验中,从 PTTG 的表达与临床病理指标间的关系中可以看出来,PTTG 的表达在不同性别、年龄及肿瘤的组织分化程度分组中无差异。在浸润超过肌层的大肠癌组中 PTTG 表达明显强于未超过肌层组,两组间差异有显著性。有淋巴结转移的大肠癌组 PTTG 表达也明显高于无淋巴结转移组。PTTG 的阳性表达在 Duke's C+D 期组与 Duke's A+B 期组中存在显著差别,分期越高,表达越强。这提示我们,PTTG 参与了大肠癌浸润、发展及远处播散过程,伴随着 PTTG 的高表达,大肠癌更具有侵袭性。

碱性成纤维细胞生长因子是广泛存在于体内多种组织的一类多肽生长因子,在机体的胚胎发育、血管形成、创伤修复过程中起着重要的调节作用。近年来研究发现 bFGF 具有促进细胞分裂增殖及促血管生成作用,在肿瘤的发生及浸润中起到重要的作用。研究发现^[11-12],在肺癌、肝癌、脑胶质瘤、横纹肌肉瘤、白血病、黑色素瘤等许多肿瘤细胞中 bFGF 都有较高表达。本实验研究中,bFGF 在大肠癌的表达明显高于正常黏膜组织,说明在大肠癌的发生过程中,bFGF 发挥了重要的作用。而在研究与大肠癌临床病理指标的关系中发现,bFGF 与大肠癌的浸润深度,有淋巴结转移,Duke's 分期密切相关,提示 bFGF 与大肠癌的侵袭和转移密切相关。

体外实验表明,PTTG 与 bFGF 可相互诱导,形成自分泌与旁分泌的反馈环路。以前已经发现转染 PTTG cDNA 的成纤维细胞可使 bFGF 的生成和分泌增加,Heaney 等^[13] 对 PTTG 表达的鼠 GH 细胞连续观察 24 h,可以发现 bFGF 的表达水平提高了 240%,而

且PTTG mRNA的最高水平与bFGF的最高水平同时出现,加入bFGF抗体后PTTG mRNA的表达水平下降,可以认为PTTG促使了bFGF的产生,bFGF又诱导了PTTG表达,PTTG和bFGF之间存在一个正反馈的调节机制。利用RT-PCR、Western bolt等技术,发现在垂体肿瘤中bFGF及其受体FGF-R1含量明显增高且与PTTG表达、肿瘤侵袭性呈正相关^[14]。随着研究的深入,相继在PTTG转染的人胚肾细胞、甲状腺癌、子宫平滑肌瘤中发现bFGF水平与PTTG呈剂量依赖性增高^[15]。

虽然PTTG与bFGF相互作用的具体机制尚未十分明确,推测可能是PTTG蛋白激活了bFGF蛋白的表达,而后者通过促进血管内皮细胞分裂,降解基底膜来刺激内皮细胞向肿瘤组织内趋化运动,进而形成新生血管。本实验中,PTTG表达同bFGF表达存在显著正相关,这说明二者的高表达参与了大肠癌的发展,浸润和转移,这与其他研究结果相同^[16]。说明,PTTG与bFGF在大肠癌的发生发展中可能起到重要作用,可能成为区别肿瘤良恶性、恶性程度及预测转移、预后的指标。

血管内皮生长因子C(VEGF-C)及其受体3(VEGFR-3)是目前发现的唯一一组调节胚胎组织淋巴管生成和成熟个体淋巴管生理功能的调节因子。VEGF-C可选择性地诱导淋巴管的增生,在实体肿瘤的生长、转移中起着极为重要的作用^[17]。在人类多种肿瘤中都表达VEGF-C,并且其表达水平与肿瘤淋巴管生成及淋巴道转移呈正相关。VEGF-C可增加淋巴管渗透性和增加肿瘤间质压力,利于肿瘤细胞进入淋巴管和静脉^[32],从而促进肿瘤细胞对淋巴管的侵袭及向淋巴管的转移;同时VEGF-C可诱导淋巴管生成,使淋巴管数目增加,增加肿瘤细胞与淋巴管内皮细胞的接触面积,促进肿瘤转移^[18-19]。在本实验研究中,VEGF-C在大肠癌的表达明显高于腺瘤及正常黏膜组织,说明在大肠癌的演变过程中VEGF-C发挥了重要的作用。而在研究与大肠癌临床病理指标的关系中发现,VEGF-C与大肠癌的浸润深度,有无淋巴结转移,Duke's分期密切相关。进一步表明VEGF-C可能通过促肿瘤淋巴管形成促进大肠癌的侵袭和转移。

本研究结果显示,PTTG与VEGF-C在大肠癌中的表达具有正相关性,VEGF-C的表达随着PTTG表达的变化而变化。研究者在FTC133人滤泡状癌细胞株中发现PTTG可上调DNA结合抑制蛋白-3(inhibitor of DNA-binding-3, ID3),而ID3是VEGF诱导血管发生重要介质^[20]。相关研究表明,在垂体肿瘤中VEGF-A及其受体(KDR/VEGFR-2)的含量显著升高

于正常垂体组织,且两者在细胞中有相同的定位,且VEGF-A与PTTG mRNA表达有显著正相关^[21]。而VEGFR-2可与VEGF-A、C、D结合,故推测PTTG高表达可通过上调生长因子受体,进而诱导VEGF-C表达,VEGF-C又通过与受体VEGFR-3结合后刺激淋巴管内皮细胞的增殖和迁移,促进肿瘤微淋巴管生成,进而加速肿瘤生长、浸润和转移。推测PTTG与VEGF-C共同参与了大肠癌的浸润和转移过程,PTTG的高表达可以使大肠癌更具侵袭性、恶性度更高,加之对VEGF-C的正性调节作用,间接的促进肿瘤和肿瘤周边淋巴管的发生,这可能是大肠癌得以从淋巴途径转移的重要机制。

本实验结果表明,PTTG、bFGF、VEGF-C在大肠癌中的表达明显高于在大肠正常黏膜中的表达,且与大肠癌浸润深度、有无淋巴结转移及Duke's分期关系密切,三者在大肠癌中的表达有显著正相关性,提示PTTG、bFGF、VEGF-C可能通过相互作用共同促进大肠癌的发生及恶性进展。

参考文献

- 1 Mei J, Huang X, Zhang P. Securin is not required for cellular viability, but is required for normal growth of mouse embryonic fibroblasts [J]. *Curr Biol*, 2001, 11(15): 1197-1201.
- 2 Volm M, Koomagi R, Mattern J. Prognathic value of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*, 1997, 74(1): 64-68.
- 3 Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene(PTTG) [J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(4): 433-441.
- 4 Zhang X, Horwitz GA, Prezant TR, et al. Structure, expression, and function of human pituitary tumor-transforming gene(PTTG) [J]. *Mol Endocrinol*, 1999, 13(1): 156-166.
- 5 Heaney AP, Singson R, McCabe CJ, et al. Expression of pituitary tumor transforming gene in colorectal tumours [J]. *Lancet*, 2000, 355(9205): 716-719.
- 6 Kakar SS. Molecular cloning, genomic organization, and identification of the promoter for the human pituitary tumor transforming gene(PTTG) [J]. *Gene*, 1999, 240(2): 317-324.
- 7 Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, et al. Pituitary tumor transforming gene(PTTG) expression in pituitary adenomas [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(2): 761-767.
- 8 Saez C, Japon MA, Ramos-Morales F, et al. hpttg is over-expressed in pituitary adenomas and other primary epithelial neoplasias [J]. *Oncogene*, 1999, 18(39): 5473-5476.
- 9 Kim D, Pemberton H, Stratford AL, et al. Pituitary tumor transforming gene(PTTG) induce genetic instability in thyroid cell [J]. *Oncogene*, 2005, 24(30): 4861-4866.
- 10 Kim DS, Franklyn JA, Stratford AL, et al. Pituitary tumor transforming gene regulates multiple downstream angiogenic genes in thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 1119-1128.
- 11 Okada-Ban M, Thiery J P, Jouanneau J. Fibroblast growth factor-2 [J]. *Int J Biochem*, 2000, 32(3): 263-267.

- 12 Song S, Wientjes M, Gan Y, et al. Fibroblast growth factors:an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(15): 8658–8663.
- 13 Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, et al. Early involvement of estrogen induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis[J]. Nat Med, 1999, 5(11): 1317–1321.
- 14 Chen L, Liu YS, Wang LS, et al. Expression of pituitary tumor transforming gene, endostatin, and basic fibroblast growth factor mRNAs in invasive pituitary adenomas[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2004, 29(6): 651–653, 666.
- 15 Hamid T, Malik MT, Kakar SS. Ectopic expression of PTTG1/securin promotes tumorigenesis in human embryonic kidney cells[J]. Mol Cancer, 2005, 4(1): 3.
- 16 秦先锋, 史成章, 王红建, 等. PTTG、bFGF 和 endostatin 在大肠癌中的表达[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 10(15): 1444–1447.
- 17 Mei J, Huang X, Zhang P. Securin is not required for cellular viability, but is required for normal growth of mouse embryonic fibroblasts. C-current Biology, 2001, 11: 1197–1201.
- 18 Pei L. Pituitary tumor—transforming gene protein associates with ribosomal protein S10 and a novel human homologue of DNAJ in testicular cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(5): 3151–3158.
- 19 Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis[J]. J Clin Invest, 2002, 109(2): 277–283.
- 20 Akino K, Akita S, Mizuguchi T, et al. A novel molecular marker of pituitary tumor transforming gene involves in a rat liver regeneration[J]. J Surg Res, 2005, 129(1): 142–146.
- 21 Tfelt-Hansen J, Yano S, Bandyopadhyay S, et al. Expression of pituitary tumor transforming gene (PTTG) and its binding protein in human astrocytes and astrocytoma cells: function and regulation of PTTG in U887 astrocytoma cells[J]. Endocrinology, 2004, 145(9): 4222–4231.

(2011-04-29 收稿)

(2011-06-29 修回)

(王展宏校对)

· 病例报告与分析 ·

腮腺上皮-肌上皮癌 1 例

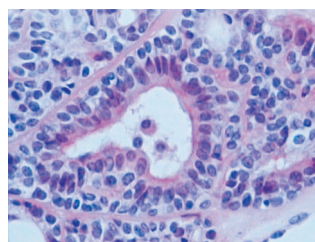
朱正鹏^① 贾国凤^① 谭飞飞^② 朱红波^① 李 凯^① 马健波^① 杨微荣^①**关键词** 腮腺 上皮-肌上皮癌 免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.13.016

患者男, 63 岁, 于 2007 年 2 月 17 日因“右耳下肿块 1 年”入院。CT 检查: 右侧腮腺可见直径 2cm 类圆形肿块影。手术见肿物位于腮腺下极。病理: 肿瘤形成双层导管样结构(图 1), 内层导管上皮细胞 AE1/AE3 免疫组化阳性, 外层肌上皮细胞 AE1/AE3、SMA 免疫组化阳性。

小结 上皮-肌上皮癌(epithelial-myoepithelial carcinoma, EMC)是一种具有双向形态学特点的低度恶性肿瘤, 占涎腺肿瘤 0.5%。常发生于腮腺, 其他涎腺及上下呼吸道也可发生。EMC 由导管上皮细胞和肌上皮细胞构成, 形态典型者形成双层导管状结构, 内层导管上皮细胞 AE1/AE3 免疫组化阳性; 外层肌上皮细胞 AE1/AE3、SMA 等免疫组化阳性。肿瘤也可呈现出多种其他排列方式的结构^[1]。EMC 诊断时应借助于免疫组织化学与多形性腺瘤、腺样囊腺瘤、良恶性肌上皮瘤、腺泡细胞癌等相鉴别。国内有研究认为涎腺 EMC 应归属为中高度恶性肿瘤^[2]。本病例随访 46 个月, 肿瘤无局部复发, 无

远处转移, 目前患者健康状况良好。



► 图 1 肿瘤呈双层导管状结构(H&E × 200)

Figure 1 EMC show a biphasic ductular structure(H&E × 200)

参考文献

- Seethala RR, Barnes EL, Hunt JL. Epithelial-myoepithelial carcinoma: a review of the clinicopathologic spectrum and immunophenotypic characteristics in 61 tumors of the salivary glands and upper aerodigestive tract[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(1): 44–57.
- 李 浩, 伍国号, 陈福近, 等. 涎腺上皮-肌上皮癌的病理特点及治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(4): 281–283.

(2011-03-22 收稿)

(2011-04-16 修回)

(王展宏校对)

作者单位: ①湖北医药学院附属东风医院病理科; ②耳鼻喉科(湖北省十堰市 442008)

通信作者: 朱正鹏 hubeizp163@163.com