

肾透明细胞癌 CT 分期与 PCNA 和 bcl-2 表达的相关性探讨

彭泽华, 白林, 熊焰, 蒲红, 李刚, 何远智, 陈加原, 付凯, 赵世煜

【摘要】 目的:分析肾透明细胞癌的 CT 分期与增殖细胞核抗原(PCNA)和 bcl-2 表达的关系。方法:对 51 例经手术病理证实的肾透明细胞癌,采用免疫组化 LDP 法检测肿瘤标本中 PCNA 和 bcl-2 的表达,并对肿瘤进行病理分级,分析其与术前 CT 分期的关系。结果:PCNA 表达与 CT 分期及病理各分级间具有相关性($P < 0.05$),在 CT 分期中 I 期与 III 期、I 期与 IV 期、II 与 III 期、II 与 IV 期、I + II 与 III + IV 期的 PCNA 表达差异有显著性意义($P < 0.05$),而 bcl-2 表达与肿瘤病理分级及 CT 分期均无明显相关($P > 0.05$)。结论:PCNA 的表达与肾透明细胞癌的 CT 分期、病理分级具有相关性,能较为客观、准确的反映肾透明细胞癌的恶性程度,对选择治疗方法有重要的参考价值。

【关键词】 肾肿瘤;体层摄影术,X 线计算机;增殖细胞核抗原;免疫组织化学

【中图分类号】 R814.42; R737.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2005)04-0342-03

Correlation of CT Staging with PCNA and Bcl-2 Expression in Renal Clear Cell Carcinoma PENG Ze-hua, BAI Lin, XIONG Yan, et al. Department of Radiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, P. R. China

【Abstract】 Objective: To discuss the correlation between CT staging and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and bcl-2 expression in renal clear cell carcinoma (RCCC). **Methods:** The expression of PCNA and bcl-2 was estimated with LDP immunohistochemical technique in 51 cases with pathologically proved RCCC. The relation between CT staging and the expression of PCNA and bcl-2 was retrospectively analyzed. **Results:** PCNA expression correlated with CT staging and pathological grading ($P < 0.05$). PCNA expression between I and III, I and IV, II and III, II and IV, I + II and III + IV in CT staging (III - IV) had significant difference ($P < 0.05$). Bcl-2 expression carried no relation with the CT staging and grade of the tumor. **Conclusion:** The expression of PCNA is related to the CT staging and pathological grade of the RCCC. It can accurately reflect the malignant degree of the RCCC, and has important reference value to select treating plans.

【Key words】 Kidney neoplasms; Tomography, X-ray computed; Proliferating cell nuclear antigen; Immunohistochemistry

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是反映细胞增殖分数和所处周期的客观指标,可用于判断肿瘤的恶性程度及预后^[1]。bcl-2 蛋白抑制细胞的凋亡,具有阻断程序化细胞死亡的作用,从而促进肿瘤的发生和发展,bcl-2 的表达对肾透明细胞癌(renal clear cell carcinoma, RCCC)的临床分期、病理分级及预后间的关系,国内外文献报道不尽一致。RCCC 的 CT 分期是临床分期的重要依据。目前国内尚未见有关 RCCC 的 CT 分期与 PCNA 和 bcl-2 表达的相关性报道。笔者试图通过对 51 例 RCCC 的 CT 分期与 PCNA 和 bcl-2 表达的相关性研究,评价 CT 分期对 RCCC 的恶性程度和预后的临床价值。

材料与方 法

搜集经手术病理证实的 RCCC 病例 51 例,男 29 例,女 22 例,年龄 33~79 岁,平均 54.5 岁。按 Fuhrman 标

准分级: I 级 8 例, II 级 21 例, III 级 13 例, IV 级 9 例。

CT 扫描技术及 CT 分期标准评定:CT 扫描仪为 Somatom Plus 4,层厚 5 mm、8 mm,螺距 1.5,扫描范围从膈顶至肾下极,常规平扫后,作增强扫描,用非离子型对比剂(300 mg I/ml)使用高压注射器经前臂静脉内团注,剂量 1.5 ml/kg,流率 2.0 ml/s,总剂量不超过 100 ml,延时 60 s 扫描。肿瘤 CT 分期标准按 Robson 分期, I 期 13 例, II 期 26 例, III 期 8 例, IV 期 4 例。

PCNA 和 bcl-2 免疫组化测定方法及结果评价标准:抗-PCNA 单克隆抗体、Envision TM 试剂盒(K4001)为丹麦 Dako 公司产品,抗-bcl-2 单克隆抗体为福州迈新公司的产品。采用免疫组化 LDP 法,抗-PCNA 单克隆抗体工作浓度为 1:300,抗-bcl-2 单克隆抗体、Envision TM 试剂盒为即用型试剂,按厂家说明书指示进行操作,用已知阳性组织切片作为阳性对照,相同切片以 PBS 替代抗-bcl-2、抗-PCNA 抗体作为空白对照。

根据切片中癌细胞阳性数的有无及阳性细胞百分率,对 bcl-2 结果分为 4 类。无表达(-):无阳性细胞;

作者单位:610072 成都,四川省人民医院放射科(彭泽华、白林、蒲江、李刚、何远智、陈加原、付凯、赵世煜),病理科(熊焰)

作者简介:彭泽华(1970-),男,四川通江人,主治医师,主要从事胸腹部肿瘤的影像诊断工作。

低度表达(+):阳性细胞数<25%;中度表达(++):阳性细胞数25%~50%;高度表达(+++):阳性细胞数≥50%。对PCNA结果分为5类。无增值(-):无阳性细胞;Ⅰ级增殖(+):阳性细胞数<25%;Ⅱ级增殖(++):阳性细胞数25%~50%;Ⅲ级增殖(+++):阳性细胞数≥50%;Ⅳ级增殖(+++):阳性细胞数≥75%。

统计学方法:用SPSS 10.0 for Windows软件作统计分析,PCNA、bcl-2表达与RCCC的CT分期及病理分级间的相关性研究采用R×C联列表的等级相关检验。

结果

RCCC的CT分期与PCNA和bcl-2的表达关系见表1,PCNA的表达在Ⅰ期与Ⅲ期、Ⅰ期与Ⅳ期、Ⅱ与Ⅲ期、Ⅱ与Ⅳ期、Ⅰ+Ⅱ与Ⅲ+Ⅳ间差异有显著性意义($P<0.05$),而bcl-2的表达在RCCC CT分期中差异无显著性意义($\chi^2=5.904, P>0.05$,图1~5)。

表1 RCCC的CT分期与PCNA和bcl-2表达的相关性

CT分期	例数	PCNA				bcl-2			
		+	++	+++	----	-	+	++	+++
Ⅰ	13	4	6	2	1	4	3	3	3
Ⅱ	26	4	15	4	3	7	7	6	6
Ⅲ	8	0	1	3	4	6	1	0	1
Ⅳ	4	0	0	1	3	2	1	1	0

RCCC的病理分级与PCNA和bcl-2的表达关系见表2,PCNA的表达在各病理分级中差异有显著性意义($\chi^2=20.057, P<0.05$),bcl-2的表达在各病理分级间差异无显著性意义($\chi^2=7.027, P>0.05$)。

表2 RCCC的病理分级与PCNA和bcl-2表达关系

病理分级	例数	PCNA				bcl-2			
		+	++	+++	----	-	+	++	+++
Ⅰ	8	4	2	2	0	4	1	1	2
Ⅱ	21	4	9	6	2	6	6	6	3
Ⅲ	13	0	3	7	3	5	3	3	2
Ⅳ	9	0	1	3	5	5	1	0	3

讨论

PCNA与细胞DNA的合成有关,PCNA在G₀~G₁期细胞中无明显表达,G₁晚期其表达大幅度增加,S期达高峰,G₂~M期明显下降,其量的变化与DNA的合成相一致,检测其在细胞中的表达可作为评价细胞增殖状态的一个指标^[2],因而PCNA表达强度可用于判断肿瘤的恶性程度和预后。肿瘤的预后与其临床分期、病理分级密切相关,而RCCC的临床分期是以CT分期为基础的。RCCC的CT表现中肾包膜、肾周脂肪间隙、肾周筋膜、邻近器官及脉管受累和淋巴结转移、远处转移等是CT分期的依据。有研究表明,高分期肿瘤的PCNA表达显著高于低分期肿瘤,其中Ⅲ

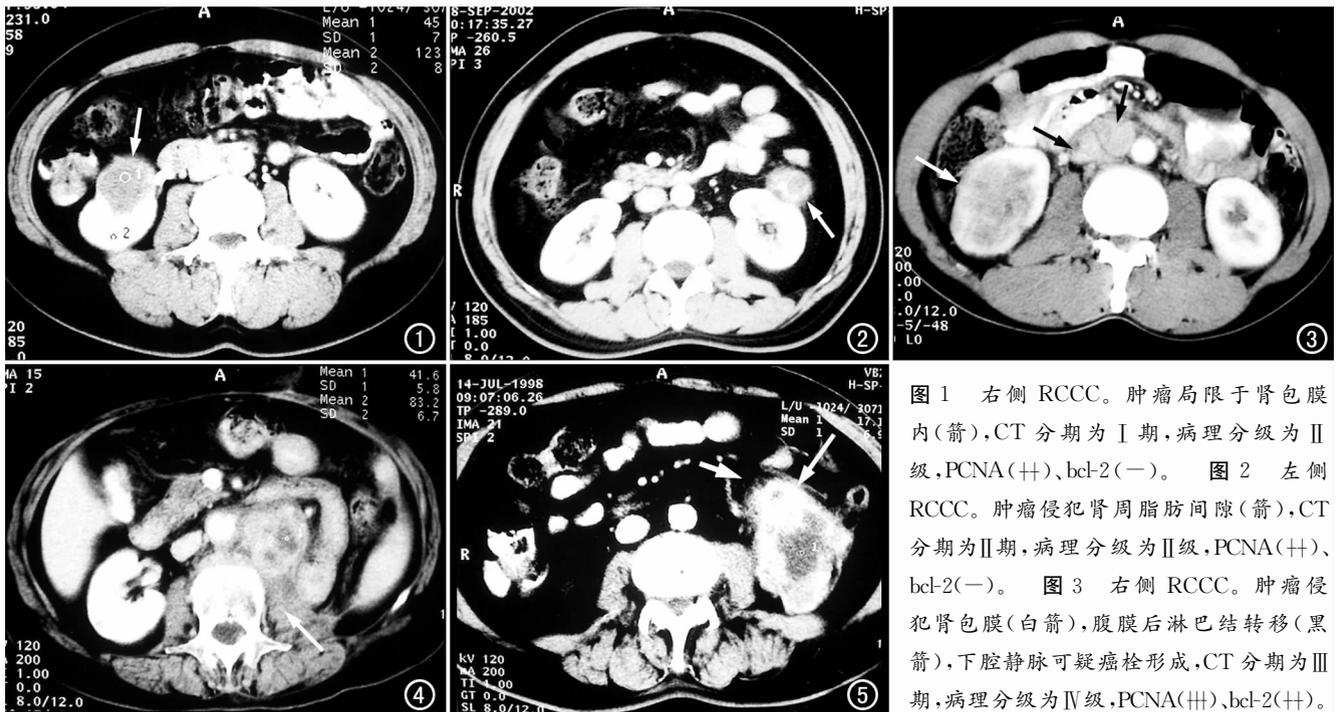


图1 右侧RCCC。肿瘤局限于肾包膜内(箭),CT分期为Ⅰ期,病理分级为Ⅱ级,PCNA(++),bcl-2(-)。图2 左侧RCCC。肿瘤侵犯肾周脂肪间隙(箭),CT分期为Ⅱ期,病理分级为Ⅱ级,PCNA(++),bcl-2(-)。图3 右侧RCCC。肿瘤侵犯肾包膜(白箭),腹膜后淋巴结转移(黑箭),下腔静脉可疑癌栓形成,CT分期为Ⅲ期,病理分级为Ⅳ级,PCNA(++),bcl-2(+++)。图4 左侧RCCC。肿瘤侵犯左侧腰大肌(箭),伴右肾转移及左肾门淋巴结转移,CT分期为Ⅳ期,病理分级为Ⅲ级,PCNA(+++),bcl-2(+++)。图5 左侧RCCC。肿瘤侵犯肾包膜(长箭)及肾周筋膜(短箭),伴左肺及右侧髂骨转移,CT分期为Ⅳ期,病理分级为Ⅳ级,PCNA(+++),bcl-2(+++)。

期、Ⅳ期中 PCNA 的表达多为 3~4 级,提示 PCNA 高表达的 RCCC 易发生转移,分期越高预后不良^[3]。本研究结果表明,PCNA 的表达强度在 RCCC 的 CT 分期中,Ⅰ期与Ⅲ期、Ⅰ期与Ⅳ期、Ⅱ期与Ⅲ期、Ⅱ期与Ⅳ期、Ⅰ期+Ⅱ期与Ⅲ期+Ⅳ期间差异有显著性意义($P<0.05$),PCNA 在高分期中(Ⅲ期、Ⅳ期)多为高表达(3~4 级),这表明高分期中 PCNA 增殖活跃,从而提示肿瘤有较高的恶性程度和较差的预后。

PCNA 的表达在高分级(Ⅲ级、Ⅳ级)肿瘤中明显高于低分级肿瘤(Ⅰ级、Ⅱ级),且随肿瘤分级增高呈明显上升趋势,提示 PCNA 可以作为细胞增殖与恶性度的客观指标和预后信息。PCNA 高表达者肿瘤细胞增殖程度高、分化差、恶性程度高、预后差。本组研究结果表明,PCNA 的表达在 Fuhrman 各病理分级中差异有显著性意义($P<0.05$),且在高分级肿瘤中表达强度高于低分级肿瘤,这与文献报道相一致^[4]。

Bcl-2 是细胞凋亡基因中较为肯定的一种,bcl-2 的过度表达可抑制细胞进入凋亡,从而促进肿瘤的发生和发展。目前认为,bcl-2 表达在乳腺癌、胃癌、直肠癌等多种肿瘤中与肿瘤的分级、分期及预后有关^[5]。但在肾癌中的表达尚不能肯定,有国外作者认为^[6,7],bcl-2 在 RCCC 中的表达与肿瘤分级、分期及预后无关,而国内作者^[4,8]研究认为,bcl-2 在 RCCC 中的表达与肿瘤的分级、分期有关。本组研究结果表明,bcl-2

的表达与 RCCC 的 CT 分期、病理分级无明显关系,这与文献报道相一致^[6,7],说明 bcl-2 可能参与了肾组织由良性向恶性转化的过程,但与恶性分化可能无关。

参考文献:

- [1] Mayer A, Takimoto M, Fritz E, et al. The Prognostic Significance of Proliferating Cell Nuclear Antigen, Epidermal Growth Factor, and Mdr Gene Expression in Colorectal Cancer[J]. Cancer, 1993, 71(8): 2454-2465.
- [2] 魏永昆. 增殖细胞核抗原与肿瘤研究进展[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 1996, 23(增刊): 47-50.
- [3] 王立忠, 刘同才, 张铭铮, 等. 肾癌增殖细胞核抗原与病理及预后关系的研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 1996, 11(1): 6-8.
- [4] 王家菁, 盛新福. bcl-2、PCNA 在肾癌中的表达及临床意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19(9): 567.
- [5] Bhargava V, Donna L, Keil A, et al. Bcl-2 Immunoreactivity in Breast Carcinoma Correlates with Hormone Receptor Positivity [J]. Am J Pathol, 1994, 145(3): 535-540.
- [6] Hofmockel G, Wittmann A, Dammrich J, et al. Expression of P53 and bcl-2 in Primary Locally Confined Cell Carcinomas; no Evidence for Prognostic Significance[J]. Anticancer Res, 1996, 11(10): 3807-3811.
- [7] Vasavada SP, Novick AC, Williams BRG. P53, bcl-2, and Bax Expression in Renal Cell Carcinoma[J]. Urology, 1998, 51(6): 1057-1061.
- [8] 邹高德, 葛根, 孙锡林, 等. 肾细胞癌抗凋亡基因 bcl-2 的免疫组化研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1997, 18(6): 329-331.

(收稿日期: 2004-10-19)

· 外刊摘要 ·

16 层 MSCT 定性及定量评估左室整体及局部功能

Koch K, Oellig F, Kunz P, et al

目的:利用回顾性 ECG 门控 MSCT 及两种半自动分析工具评估左室整体及局部功能,并与 MRI 对照。**方法:**19 例患者行 16 层 MSCT 扫描,其中女 5 例,男 14 例,平均年龄 69 岁。采用标准方案扫描,不使用 β 受体阻滞剂。每隔 10% R-R 间期重建一个序列,共得 10 组图像。利用市售能半自动勾画室型轮廓的软件,通过短轴位 MPR 图像测量舒张、收缩末期左室容积(EDV、ESV),将舒张及收缩末期轴位图像重建为三维图像,并且利用一重建软件测量左室 EDV 和 ESV。19 例患者中,除 1 例外,其余 18 例均在 MSCT 扫描的同日,沿短轴方向行稳态自由进动电影 MRI 扫描。将 17 例患者的左室节段性运动功能分为正常、运动功能减退和运动功能衰退等三组,行 Bland-Altman 分析计算 CT 与 MRI 之间一致性和系统误差的极限值。**结果:**根据 MSCT 的 MPR 和三维图像计算所得的左室舒张末期容积(144.4±67.5)ml 和(142.8±67.1)ml 以及收缩末期容积(66.4±52.1)ml 和(68.7±49.9)ml,并与 MRI 测得的相应

值(147.6±67.6)ml 以及(73.3±55.5)ml 之间具有良好的相关性($P<0.001$)。CT 和 MRI 测得的左室心搏量分别为(77.6±19.2)ml 和 MRI(74.4±18.4)ml, $r=0.92/0.74$,射血分数分别为(58.6/55.9±13.5/13.7)%和(55.6±13.5)%, $r=0.95/0.91$,亦有良好的相关性($P<0.001$)。局限性心壁运动分析表明,在 97.8%(316/323)的心肌节段中,CT 与 MRI 测得的相应值之间亦有良好的相关性。**结论:**16 层 MSCT 的半自动分析软件可行全心室及局部容积和功能分析。根据 CT 短轴 MPR 及三维容积重组图像测得之值与 MR 测得值之间亦有良好的相关性,根据 CT 三维容积重组图像测得之值较高。CT 的时间分辨率较 MRI 低,部分容积效应的影响较大,可能是 CT 测得值较低的原因。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 杨敏洁译 夏黎明校
摘自 Röntgenstr, 2004, 176(12): 1786-1793