

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.007

结肠腺瘤及腺癌间质 FAP- α 的表达

马秋洁¹, 张盛忠², 吴建设¹

(1. 中国中医科学院广安门医院南区病理科, 北京 102618; 2. 首都医科大学附属北京同仁医院病理科, 北京 100730)

[摘要] **目的:** 通过观察结肠腺瘤及腺癌间质成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein- α , FAP- α)的表达情况, 探讨结肠肿瘤间质在肿瘤发生发展中的作用, 及其在诊断治疗及预后判断中的意义。**方法:** 收集结肠腺瘤60例, 结肠腺癌60例, 其中p53阴性腺瘤组30例, p53阳性腺瘤组30例, p53阴性腺癌组30例, p53阳性腺癌组30例, 用免疫组织化学检测肿瘤间质FAP- α 的表达情况及肿瘤成分Ki-67的表达情况, 用Image Pro Plus 6.0软件进行半定量分析, SPSS软件进行统计学分析。**结果:** 间质FAP- α 表达从弱到强依次为p53阴性结肠腺瘤、p53阳性结肠腺瘤、p53阴性结肠腺癌、p53阳性结肠腺癌($P<0.05$); Ki-67值从低到高依次为p53阴性结肠腺瘤、p53阳性结肠腺瘤、p53阴性结肠腺癌、p53阳性结肠腺癌($P<0.05$); p53阴性结肠腺瘤与p53阳性结肠腺癌组FAP- α 的表达与Ki-67呈正相关($P<0.05$), p53阴性与p53阳性结肠腺癌组FAP- α 的表达与Ki-67无明显相关性($P>0.05$)。**结论:** 结肠腺瘤与腺癌间质的FAP- α 表达水平与肿瘤的生物行为有关, 进一步研究肿瘤间质对肿瘤的诊断及治疗有潜在价值。

[关键词] 结肠; 肿瘤; 肿瘤间质; 免疫组织化学; 成纤维细胞激活蛋白

Expression of FAP- α in adenoma and adenocarcinoma stroma of colon

MA Qiujie¹, ZHANG Shengzhong², WU Jianshe¹

(1. Department of Pathology, Southern District of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618;

2. Department of Pathology, Beijing Tongren Hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100005, China)

Abstract **Objective:** To observe the expression of fibroblast activation protein- α (FAP- α) in colon adenocarcinoma and adenoma, and to discuss the role of colon stroma in tumor progression and its significance in diagnosis, treatment, and prognosis judgement. **Methods:** Colon adenoma and colon adenocarcinoma were collected in 120 cases, including 30 cases of p53 negative adenoma, 30 cases of p53 positive adenoma, 30 cases of p53 negative adenocarcinoma and 30 cases of p53 positive adenocarcinoma. Immunohistochemistry was used to detect the expression of FAP- α in tumor stroma and Ki-67 in tumor cells. Semi-quantitative analysis was performed with Image Pro Plus 6.0 software. SPSS software was used for statistical analysis. **Results:** The expression intensities of FAP- α in the stroma of the four groups from low to high were p53 negative colon adenoma, p53 positive

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-21

通信作者 (Corresponding author): 马秋洁, Email: maqiuji777@126.com

基金项目 (Foundation item): 中国中医科学院广安门医院南区院级科研基金 (Y2017-13)。This work was supported by the Southern District of Guang'anmen Hospital Science Foundation, China (Y2017-13).

colon adenoma, p53 negative colon adenocarcinoma and p53 positive colon adenocarcinoma ($P < 0.05$). Ki-67 values from low to high were p53 negative colon adenoma, p53 positive colon adenoma, p53 negative colon adenocarcinoma and p53 positive colon adenocarcinoma ($P < 0.05$). The expression intensities of FAP- α in p53 negative and p53 positive colon adenocarcinomas were positively correlated with the Ki-67 value ($P < 0.05$). The expression intensities of FAP- α in p53 negative colon adenoma and p53 positive colon adenoma were not significantly correlated with the Ki-67 value ($P > 0.05$). **Conclusion:** The expression intensities of FAP- α in the stroma of colon adenoma and adenocarcinoma are related to the biological behavior of the tumors. Further study of the stroma of colon tumors has potential value for diagnosis and treatment.

Keywords colon; tumor; stroma; immunohistochemistry; fibroblast activation protein

结肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤之一, 居全球恶性肿瘤发病率的第3位^[1]。结肠腺瘤是最常见的消化道良性肿瘤, 发病率高, 属于结肠癌的主要癌前病变, 随着内镜技术的普及, 内镜腺瘤的检出率提高, 降低了结肠癌发生和死亡的风险^[2]。但其癌变机制错综复杂, 目前尚不明确, 且缺少系统性研究工作。研究腺瘤的特点及生物学行为对预测癌症的发生有重要意义。

肿瘤和肿瘤间质的关系就像种子与土壤的关系, 肿瘤间质由肿瘤相关成纤维细胞, 血管内皮细胞及免疫细胞等构成, 肿瘤间质成分在肿瘤的发生发展中起积极作用, 研究肿瘤的间质不但可以更好地分析肿瘤的发生发展, 且可为探索以间质为靶点的治疗方法提供基础^[3-4]。肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAFs)表达成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein α , FAP- α), 其表达增强可能和结肠癌的不良预后相关, 且FAP- α 作为一个靶向治疗的靶点已应用于临床^[5-6]。但结肠腺瘤中FAP- α 的表达情况尚无具体研究。本研究通过对比观察结肠腺瘤和腺瘤间质FAP- α 的表达情况, 进一步研究肿瘤间质的特性, 分析结肠腺瘤及腺癌的生物行为及预后。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2015年7月至2018年7月中国中医科学院广安门医院南区的结肠腺瘤及结肠腺癌各60例, 其中p53阴性腺瘤组30例, p53阳性腺瘤组30例, 其中p53阴性腺癌组30例, p53阳性腺癌组30例, 患者均未术前未进行放射治疗(以下简称放疗)及化学药物治疗(以下简称化疗), 并经2名高级职称医师复诊。

1.2 方法

用存档蜡块, 切片并进行免疫组织化学染

色, 免疫组织化学一抗FAP- α , p53, Ki-67及二抗试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 采用EnVision二步法, 按照抗体说明书严格操作。

1.3 结果判读及判定标准

所有病例经过2名资历5年以上的病理医生进行判读。

p53: 阳性部位是细胞核, 按照2010版WHO判定的标准, $>60\%$ 的肿瘤细胞核阳性判定为阳性, 即p53错义突变; 肿瘤细胞核完全无表达, 即p53无义突变, 也为阳性。

Ki-67: 阳性部位是细胞核, 在病变典型部位随机选5个高倍视野, 每个视野计数100个肿瘤细胞的阳性细胞数量, 选取平均数为该例的Ki-67值。

FAP- α : 阳性位是细胞质, 在肿瘤间质的部位, 随机选取5个高倍视野, 拍照, 并用Image Pro Plus 6.0图像分析软件进行半定量分析, 计算5个视野的积累光密度(integrated optical density, IOD)平均值做为该例的IOD测量值。

1.4 统计学处理

用SPSS 22.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料的比较采用单因素方差分析, 组间比较用Tukey HSD- q 检验。肿瘤间质FAP- α 的表达程度与肿瘤Ki-67值的相关性分析采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FAP- α 在各组的表达

结肠腺瘤及腺癌的间质均有FAP- α 的表达, 但表达强弱不同(图1), 间质FAP- α 表达从强到弱依次为p53阴性结肠腺瘤、p53阳性结肠腺瘤、p53阴性结肠腺癌、p53阳性结肠腺癌($P < 0.05$, 表1)。

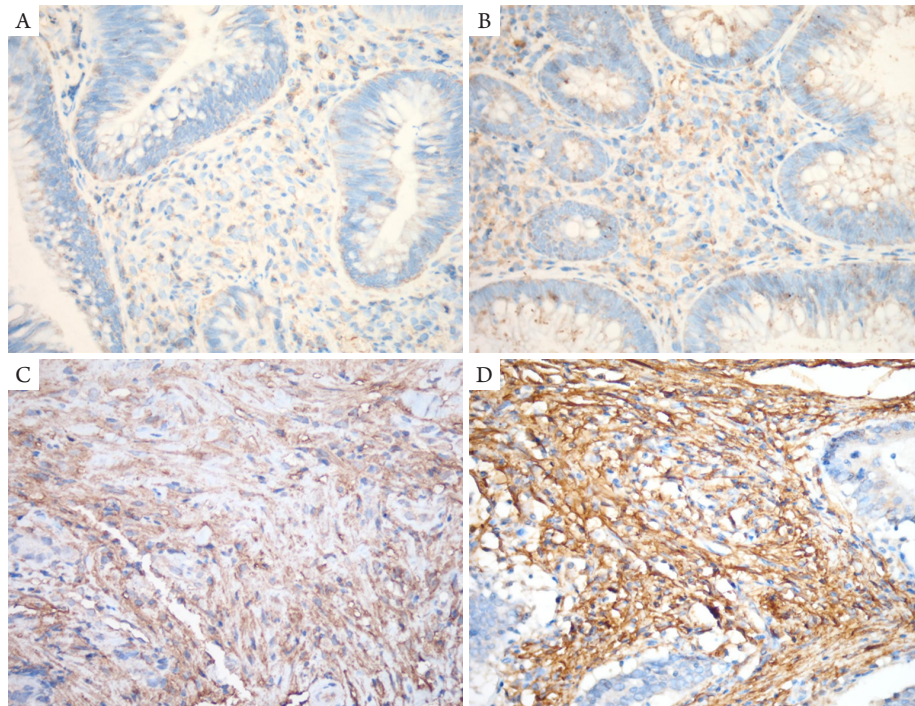


图1 FAP- α 在结肠腺瘤及腺癌间质中的表达(IHC, $\times 400$)

Figure 1 Expression of FAP- α in in stroma of adenoma and adenocarcinoma of colon (IHC, $\times 400$)

(A) p53阴性的结肠腺瘤; (B) p53阳性的结肠腺瘤; (C) p53阴性的结肠腺癌; (D) p53阳性的结肠腺癌。

(A) p53 negative adenoma of colon; (B) p53 positive adenoma of colon; (C) p53 negative adenocarcinoma of colon; (D) p53 positive adenocarcinoma of colon.

表1 FAP- α 在各组间质中的表达($n=30, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Expression of FAP- α in the stroma of each group ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	FAP- $\alpha/\times 10^3$
p53阴性结肠腺瘤	85.34 \pm 11.29 ^{**†}
p53阳性结肠腺瘤	279.21 \pm 58.68 ^{&†}
p53阴性结肠腺癌	2 577.12 \pm 398.13 ^{&††}
p53阳性结肠腺癌	4 488.97 \pm 328.70 ^{&††}

与p53阴性结肠腺瘤组相比, [&] $P<0.05$; 与p53阳性结肠腺瘤组相比, ^{*} $P<0.05$; 与p53阴性结肠腺癌组相比, ^{*} $P<0.05$; 与p53阳性结肠腺癌组相比, [†] $P<0.05$ 。

[&] $P<0.05$ vs p53 negative adenoma of colon; ^{*} $P<0.05$ vs p53 positive adenoma of colon; ^{*} $P<0.05$ vs p53 negative adenocarcinoma of colon; [†] $P<0.05$ vs p53 positive adenocarcinoma of colon.

2.2 各组的 Ki-67 值

各组的Ki-67值从低到高依次为p53阴性结肠腺瘤、p53阳性结肠腺瘤、p53阴性结肠腺癌、p53阳性结肠腺癌, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

表2 Ki-67在各组肿瘤成分中的表达($n=30, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Ki-67 values in four groups ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	Ki-67值/%
p53阴性结肠腺瘤	51.97 \pm 5.23 ^{**†}
p53阳性结肠腺瘤	63.83 \pm 4.01 ^{&†}
p53阴性结肠腺癌	74.37 \pm 3.78 ^{&††}
p53阳性结肠腺癌	88.17 \pm 5.29 ^{&††}

与p53阴性结肠腺瘤组相比, [&] $P<0.05$; 与p53阳性结肠腺瘤组相比, ^{*} $P<0.05$; 与p53阴性结肠腺癌组相比, ^{*} $P<0.05$; 与p53阳性结肠腺癌组相比, [†] $P<0.05$ 。

[&] $P<0.05$ vs p53 negative adenoma of colon; ^{*} $P<0.05$ vs p53 positive adenoma of colon; ^{*} $P<0.05$ vs p53 negative adenocarcinoma of colon; [†] $P<0.05$ vs p53 positive adenocarcinoma of colon.

2.3 各组 FAP- α 表达与 Ki-67 值的相关性

p53阳性结肠腺瘤与p53阴性结肠腺癌组FAP- α 的表达与Ki-67呈正相关(r 值分别为0.628, 0.527, $P<0.05$), p53阴性结肠腺癌与p53阳性结肠腺瘤

组FAP- α 的表达与Ki-67无明显相关性(r 值分别为0.186, 0.163, $P>0.05$)。

3 讨论

目前对结肠腺瘤级别的评定主要依据形态学观察,按照肿瘤性上皮成分的组织形态判定级别,带有一定主观性,结肠腺癌生物学行为也要参考多种因素,当活检标本中上皮成分较少时,更难以判断肿瘤的级别与生物学行为。

临床上有时借助p53与Ki-67的表达情况来辅助判断结肠腺瘤及腺癌的生物学行为。TP53基因位于17号染色体的短臂,是一种抑癌基因,其产物(p53蛋白)在细胞周期阻滞和诱导凋亡中起重要作用,突变型p53不但不能抑制肿瘤的生长,反而促进细胞的增殖活性,包括结直肠肿瘤在内的多种肿瘤都会出现p53的异常,和结肠癌的不良预后相关^[7]。有研究^[8]表明:p53突变是结肠腺瘤癌变的分子机制之一。p53的突变还与结肠癌的化疗耐药相关^[9]。Ki-67是一种被广泛用于判断细胞增殖活性的指标,被认为与肿瘤的侵袭与生长活跃程度相关^[10]。肿瘤的生物学行为是多因素控制的结果,肿瘤的间质对肿瘤进展起重要作用,肿瘤间质中肿瘤相关成纤维细胞表达FAP- α ,而人类正常组织中的成纤维细胞不表达FAP- α ,FAP- α 的过表达与肿瘤的不良预后相关^[11]。本研究结果显示:结肠腺瘤及腺癌间质不同程度表达FAP- α ,结肠腺瘤间质FAP- α 及肿瘤细胞Ki-67的表达比结肠腺癌弱,p53阴性的结肠腺瘤间质FAP- α 及肿瘤细胞Ki-67表达比p53阳性的腺瘤弱;这表明p53阳性的腺瘤比p53阴性的腺瘤生长活跃,随着结肠腺瘤到腺癌的进展,间质FAP- α 的表达在增强,间质FAP- α 高表达的腺瘤,尤其是当p53阳性时,进展为腺癌的风险更大。无论是p53阴性还是阳性的结肠腺瘤,其间质与肿瘤细胞Ki-67的表达无明显相关性,二者关系尚待进一步研究。p53阴性的结肠腺瘤间质FAP- α 及Ki-67的表达比p53阳性的腺瘤弱,p53阴性的结肠腺瘤与p53阳性的结肠腺瘤间质FAP- α 的表达与Ki-67呈正相关,表明p53阳性的腺瘤比p53阴性的腺瘤生长活跃,随着Ki-67增殖指数的增高,间质FAP- α 的表达强度在增强。当临床活检量比较小且肿瘤细胞成分少时,可以尝试通过对间质的评估来评价肿瘤的级别与生物

学行为。

本研究探索用间质的特点对结肠腺瘤及腺癌的生物学行为进行评估,间质FAP- α 的表达情况可能和腺瘤及腺癌的生物学行为及预后有关。笔者通过研究结肠腺瘤及腺癌间质的特性,探寻腺瘤与腺癌间质的异同,如果能详细了解腺瘤及腺癌的间质特性,可以探寻以间质为靶点的阻断肿瘤进程的药物。肿瘤间质与肿瘤细胞之间的关系错综复杂,充分认识肿瘤微环境还可以阐明肿瘤的耐药机制,肿瘤间质的特性还有很多方面尚待进一步研究^[12]。

参考文献

1. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: a review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 51: 19-26.
2. Kaminski MF, Wieszczy P, Rupinski M, et al. Increased rate of adenoma detection associates with reduced risk of colorectal cancer and death[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1): 98-105.
3. Huang L, Xu AM, Liu S, et al. Cancer-associated fibroblasts in digestive tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 17804-17818.
4. Shiga K, Hara M, Nagasaki T, et al. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 2443-2458.
5. Wikberg ML, Edin S, Lundberg IV, et al. High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(2): 1013-1020.
6. Chai XP, Sun GL, Fang YF, et al. Tumor-targeting efficacy of a BF211 prodrug through hydrolysis by fibroblast activation protein- α [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(3): 415-424.
7. Xi HQ, Zhang KC, Li JY, et al. Expression and clinicopathologic significance of TUFM and p53 for the normal-adenoma-carcinoma sequence in colorectal epithelia[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 90.
8. Pap Z, Ilyés IÁ, Mocan SL, et al. Changes in immunoeexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2015, 56(4): 1389-1396.
9. Abdel-Rahman WM, Al-Khayyal NA, Nair VA, et al. Role of AXL in invasion and drug resistance of colon and breast cancer cells and its association with p53 alterations[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3440-3448.
10. Fujimori Y, Fujimori T, Imura J, et al. An assessment of the diagnostic

- criteria for sessile serrated adenoma/polyps: SSA/Ps using image processing software analysis for Ki-67 immunohistochemistry[J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 59.
11. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423-1429.
12. Koliaraki V, Pallangyo CK, Greten FR, et al. Mesenchymal cells in colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 964-979.

本文引用: 马秋洁, 张盛忠, 吴建设. 结肠腺瘤及腺癌间质FAP- α 的表达[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1198-1202. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.007

Cite this article as: MA Qiujie, ZHANG Shengzhong, WU Jianshe. Expression of FAP- α in adenoma and adenocarcinoma stroma of colon[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1198-1202. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.007