

## · 论著 ·

## CD117 蛋白在儿童横纹肌肉瘤中的表达

陆良生 肖现民

**【摘要】 目的** 检测儿童横纹肌肉瘤组织中 CD117 蛋白的表达,并分析其临床病理特点,探讨 CD117 在儿童横纹肌肉瘤生物靶向治疗中的意义。**方法** 观察 29 例经手术切除的儿童横纹肌肉瘤石蜡标本的病理形态学特征,采用免疫组化 Envision 法检测其中 CD117 蛋白的表达,结合临床、病史,分析其与肿瘤分型及分期的关系。**结果** 29 例标本中,10 例 CD117 蛋白检测阳性,阳性表达率 34.48%;其中胚胎型横纹肌肉瘤 24 例,7 例 CD117 表达阳性,阳性表达率 29.17%;腺泡型横纹肌肉瘤 5 例,3 例 CD117 表达阳性,阳性表达率 60%。统计分析表明 CD117 阳性表达率在不同组织学类型间、不同临床分期间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** CD117 蛋白在胚胎型和腺泡型儿童横纹肌肉瘤组织中均有表达,靶向治疗在 CD117 表达阳性的儿童横纹肌肉瘤患儿中具有潜在应用价值。

**【关键词】** 横纹肌肉瘤;蛋白/分析;儿童

**Investigation of the expression of CD117 in children's rhabdomyosarcoma.** LU Liang-sheng, XIAO Xian-min. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China, 201102

**【Abstract】 Objective** To detect the expression of CD117, and to investigate the significance of this marker in pathologic diagnosis and targeted therapy for children's rhabdomyosarcoma. **Methods** After the morphological observation, the expression of CD117 in 29 cases of rhabdomyosarcoma were investigated by immunohistochemical staining. The relationship between the expression of CD117 and grouping or stage of the tumor was analyzed. **Results** Ten cases were tested the expression of CD117 and the expression rate was 34.48%. There were 24 cases of embryonal rhabdomyosarcoma with 7 CD117 positive (29.17%) and 5 cases of gland alveolus rhabdomyosarcoma with 3 CD117 positive (60%). There was no significant difference among the expression of CD117 in different grouping and stage of the tumor. **Conclusion** CD117 is expressed both in embryonal rhabdomyosarcoma and gland alveolus rhabdomyosarcoma. Targeted therapy of children's rhabdomyosarcoma may be useful, especially when the expression of CD117 is positive.

**【Key words】** Rhabdomyosarcoma; Egg White/AN; Child

横纹肌肉瘤(Rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童时期常见的软组织肉瘤,占15岁以下儿童恶性肿瘤的4%~8%。儿童横纹肌肉瘤的治疗最初是外科手术切除,化疗的应用提高了患儿生存率,减少了根治手术扩大化。其发病机制尚不明确,总体预后仍不令人满意。SCF/c-kit通路与许多肿瘤的发生、发展关系密切,通路中的CD117蛋白已成为胃肠道间质瘤(GIST)的特异性标记物,其拮抗剂Glivec作为一种新型的靶向治疗药物已在临床应用于GIST的治疗,并取得了良好疗效。而同为间质性肿瘤的横纹肌肉瘤,其CD117蛋白的表达却鲜有报道。本研究收集儿童横纹肌肉瘤手术切除标本29例,采用免

疫组化方法检测CD117蛋白的表达,探讨CD117蛋白在儿童横纹肌肉瘤生物靶向治疗中的意义。

## 材料与方法

## 一、临床资料

1999~2006年作者手术治疗横纹肌肉瘤患儿29例,其中男性19例,女性10例,年龄6个月至12岁,平均 $(6.07 \pm 4.15)$ 岁。首诊发现体表肿块居多,盆腔肿瘤大多以大小便困难就诊,有5例为外院手术后复发就诊。患儿均接受手术,术后有4例放弃继续治疗,其余病例均在术后7~10d开始化疗。29例中,5例肿瘤较局限,行肿瘤切除术;11例肿块巨大或有远处转移,行手术活检,病理检查确诊后予化疗;8例行肿瘤扩大切除术,其中1例术后除化疗

外加用局部放疗;4 例行肿瘤扩大切除及淋巴结清扫术;1 例足底横纹肌肉瘤患儿术后腹股沟淋巴结转移,行淋巴结清扫术。所有患儿按国际横纹肌肉瘤研究协作组 (IRS) 的分期标准评估肿瘤临床分期<sup>[1]</sup>。

## 二、材料与方法

29 例患儿石蜡标本均来自本院病理科,兔抗人多克隆抗体 CD117 购自上海长岛生物技术有限公司,稀释比例为 1:100,抗体稀释液及 EnVision 试剂盒购自 Dako 公司。

石蜡标本常规切片,切片厚 5  $\mu\text{m}$ , HE 染色,光镜下观察。免疫组织化学用 EnVision 两步法:石蜡标本脱蜡至无水后,3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  室温孵育 5 ~ 10 min,蒸馏水冲洗,兔血清封闭后加入一抗,阴性对照用 PBS 液替代,4  $^{\circ}\text{C}$  过夜后加入适当比例稀释的生物素标记二抗, DAB 显色,苏木精复染。免疫组织化学结果判定:CD117 阳性信号为棕黄色、棕褐色,着色于胞质,每例切片至少随机选择 10 个高倍视野,取平均值,每例切片阳性细胞数平均  $\geq 10\%$  为阳性,否则为阴性。

## 三、统计学处理

应用 STATA 8.0 统计软件进行统计分析,对 CD117 阳性率进行 Fisher 精确概率法或 Pearson 卡

方检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

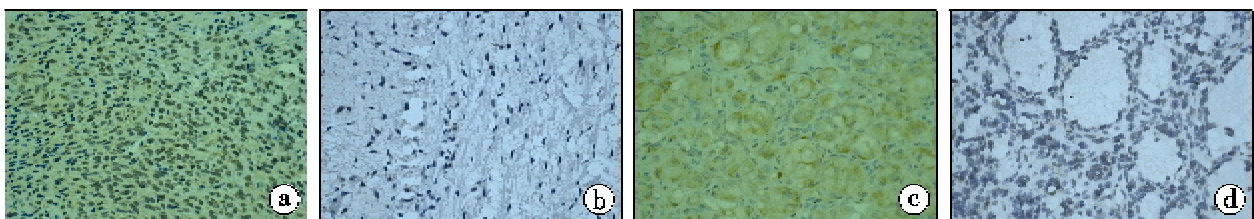
## 结 果

29 例患儿中,胚胎型横纹肌肉瘤 24 例,腺泡型横纹肌肉瘤 5 例。I 期 5 例,II 期 11 例,III 期 8 例,IV 期 5 例,各期 CD117 阳性率分别为 20%、45.5%、25%、40% (表 1)。组织学表现:胚胎型可见梭形瘤细胞,呈纤细长梭形、胖梭形、短梭形变异,胞质嗜伊红,肿瘤细胞呈交叉束状、漩涡状排列。腺泡型可见间质和肿瘤细胞呈腺泡状排列,类似于肺组织结构,细胞多数胞界清楚,呈圆形、椭圆形或多边形,胞质丰富。

免疫组化结果显示,29 例横纹肌肉瘤组织中,10 例 CD117 蛋白表达阳性,阳性表达率 34.48%;其中胚胎型横纹肌肉瘤 24 例,7 例 CD117 表达阳性,阳性表达率 29.17%,腺泡型横纹肌肉瘤 5 例,3 例 CD117 表达阳性,阳性表达率 60% (表 1)。采用 Fisher 精确概率法计算两种组织学类型的横纹肌肉瘤中 CD117 蛋白阳性率,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),采用 Pearson 卡方检验分析不同临床分期的横纹肌肉瘤 CD117 蛋白阳性表达率,差异也无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

表 1 CD117 在不同组织学类型及不同临床分期儿童横纹肌肉瘤中的表达

CD117 表达情况	组织学类型		临床分期			
	胚胎型	腺泡型	I 期	II 期	III 期	IV 期
阳性	7	3	1 (20%)	5 (45.5%)	2 (25%)	2 (40%)
阴性	17	2	4	6	6	3
合计	24	5	5	11	8	5
P 值	0.306		0.697			



a 为 CD117 阳性的胚胎型 RMS, b 为 CD117 阴性的胚胎型 RMS, c 为 CD117 阳性的腺泡型 RMS, d 为 CD117 阴性的腺泡型 RMS。

图 1 CD117 在儿童横纹肌肉瘤中的表达

## 讨 论

信号传导通路导致肿瘤细胞生长失控的机理是近年来肿瘤研究的热点。SCF/c-kit 通路与许多肿

瘤的发生、发展关系密切,包括肥大细胞病、胃肠道间质瘤、急性髓细胞样白血病、小细胞肺癌等。KIT (CD117) 是一种 145-KD 跨膜糖蛋白,酪氨酸激酶受体家族 III 型成员,与 PDGF- $\alpha$ 、 $\beta$ , M-CSF, FLT3 配体相关。KIT 介导的信号转导对造血祖细胞、Cajal

间质细胞(肠内起搏细胞)、黑素细胞等的正常发育和存活起关键作用。研究表明,CD117 的表达与胃肠道间质瘤(GIST)密切相关,约 95% 的 GIST 免疫组织化学检测显示 CD117 呈阳性。除胃肠道间质瘤以外,人们又陆续在其他肿瘤中检测到 CD117 的表达,Smithy BE<sup>[2]</sup> 检测 151 例原发性肿瘤中 CD117 的表达,在滑膜肉瘤、骨肉瘤中呈强阳性,神经母细胞瘤、Wilms' 瘤及横纹肌肉瘤中,CD117 表达强阳性较少见,强阳性、弥漫分布的类型与胃肠道间质瘤类似,提示 CD117 是一个潜在治疗靶点。CD117 不仅是 GIST 高敏感性和高特异性的诊断标志,而且 CD117 抑制物 Glivec 已经应用于胃肠道间质瘤(GIST)的临床治疗,并取得良好疗效<sup>[3]</sup>。

近年来陆续有报道儿童肿瘤特别是神经母细胞瘤中 CD117 的表达,但结果并不一致。一般认为,在神经母细胞瘤、Wilms' 瘤及横纹肌肉瘤中,CD117 表达强阳性较少见<sup>[4]</sup>。国外已有关于神经母细胞瘤 CD117 表达的研究,包括受体表达、体外及动物试验,如研究在 Glivec 干预下,多种神经母细胞瘤细胞株生长受到抑制的效果<sup>[5]</sup>。Beppu K 等<sup>[6]</sup> 的体外试验表明,CD117 阳性神经母细胞瘤细胞株对 STI-571(CD117 抑制物)的抑制作用不同程度敏感(30%~80%),CD117 阴性细胞株 GI-CA-N 轻微受影响。对 SCID 小鼠口服 Glivec(50~100 mg/kg, q 12 h × 14 d),肿瘤较对照组明显缩小。证实 Glivec 在体外及体内对神经母细胞瘤都有抑制作用。

目前鲜有关于儿童横纹肌肉瘤中 CD117 表达的报道,Glivec 干预的试验也未见报道。Diniz G 等<sup>[7]</sup> 检测了儿童胚胎性横纹肌肉瘤中 CD117 的表达,阳性率为 12%,在梭形细胞中染色呈强阳性,葡萄状细胞中无染色,Spearman 相关分析表明,CD117

表达与横纹肌肉瘤组织学亚型有关,SCF/c-kit 通路与梭形细胞横纹肌肉瘤的肿瘤发生关系密切。作者的研究结果也表明,儿童横纹肌肉瘤有 CD117 的表达,Glivec 作为一种新型靶向治疗药物具有潜在的抑制肿瘤生长的效果,但其临床应用价值还需要进一步的动物实验和临床实验验证。

## 参考文献

- 1 Cynthia Leaphart, David Rodeberg. Pediatric surgical oncology: Management of rhabdomyosarcoma [J]. Surgical Oncology, 2007, 16(3): 173-185.
- 2 Smithy BE, Pappo AS, Hill DA. C-kit expression in pediatric solid tumors: a comparative immunohistochemical study [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(4): 486-492.
- 3 Dirnhofer S, Zimpfer A, Went P. The diagnostic and predictive role of kit(CD117) [J]. Ther Umsch, 2006, 63(4): 273-278.
- 4 Vitali R, Cesi V, Nicotra MR. c-Kit is preferentially expressed in MYCN-amplified neuroblastoma and its effect on cell proliferation is inhibited in vitro by STI-571 [J]. Int J Cancer, 2003, 106(2): 147-152.
- 5 Beck D, Gross N, Brognara CB, et al. Expression of stem cell factor and its receptor by human neuroblastoma cells and tumors [J]. Blood, 1995, 86: 3132-3138.
- 6 Beppu K, Jaboine J, Merchant MS, et al. Effect of imatinib mesylate on neuroblastoma tumorigenesis and vascular endothelial growth factor expression [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(1): 46-55.
- 7 Diniz G, Aktas S, Ortac R, et al. Kit expression in spindle cell rhabdomyosarcoma can possibly create a different approach for its tumorigenesis and therapy [J]. Pathol Res Pract, 2006, 202(9): 671-677.
- 8 Seki N, Masuda K, Kinukawa N, et al. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization [J]. Urology, 2004, 11: 973-977.
- 9 Jianguo W, Qingwei W. Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder - sphincter dysfunction [J]. BJU International, 2006, 98(6): 1295-1300.
- 10 Dexin D, Zhishun X. Urodynamic Study in the Neurogenic Bladder Dysfunction Caused by Intervertebral Disk Hernia [J]. Neurourology and Urodynamics, 2006, 25: 446-450.
- 11 王庆伟, 文建国, 刘会范, 等. 儿童和青少年神经源性膀胱合并上尿路扩张的尿流动力学特点分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2007, 28: 692-695.
- 12 韩晓敏, 李兵, 肖传国, 等. 脊柱裂患者发生肾积水的危险因素评估 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23: 742-747.
- 13 Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management [J]. World J Urol, 2006, 24: 224-228.

(上接第 423 页)

90-102.